

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 750**

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: **31.08.2011 E 11757802 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2619188**

54 Título: **N-feniltriazolonacetamidas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

02.09.2010 DE 102010040187

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

21.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FÜRSTNER, CHANTAL;
KELDENICH, JÖRG;
DELBECK, MARTINA;
KOLKHOF, PETER;
KRETSCHMER, AXEL;
POOK, ELISABETH;
SCHMECK, CARSTEN y
TRÜBEL, HUBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 543 750 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

N-fenetiltriazolonacetamidas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a *N*-fenetiltriazolonacetamidas sustituidas novedosas, a procedimientos para prepararlas, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y también a su uso para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, más en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

El contenido líquido del cuerpo humano está sujeto a diversos mecanismos de control fisiológicos cuyo propósito es mantenerlo constante (homeostasis de volumen). En el proceso, se registran de forma continua tanto el volumen que llena el sistema vascular como la osmolaridad del plasma mediante sensores apropiados (barorreceptores y osmorreceptores). La información que estos sensores suministran a los centros pertinentes del cerebro regula la ingesta de líquidos y controla la excreción de líquidos a través de los riñones por medio de señales humorales y neuronales. La hormona peptídica vasopresina es de crucial importancia en esto [Schrier R.W., Abraham, W.T., *New Engl. J. Med.* 341, 577-585 (1999)].

La vasopresina se produce en neuronas endocrinas especializadas del núcleo supraóptico y el n. paraventricular de la pared del tercer ventrículo (hipotálamo) y se transporta desde ahí junto con sus procesos neuronales a los lóbulos posteriores de la hipófisis (neurohipófisis). Allí, se libera la hormona a la circulación sanguínea en función de los estímulos. Una pérdida de volumen, p. ej., como consecuencia de una hemorragia aguda, sudoración fuerte, sed prolongada o diarrea, es un estímulo para la efusión intensificada de la hormona. Por el contrario, la secreción de vasopresina se inhibe por un aumento del volumen intravascular, p. ej., como consecuencia del aumento de la ingesta de líquido.

La vasopresina ejerce su acción principalmente a través de su unión a tres receptores, que se clasifican como receptores V1a, V1b y V2 y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Los receptores V1a están situados principalmente sobre las células de la musculatura lisa vascular. Su activación da lugar a la vasoconstricción, como consecuencia de la cual aumentan la resistencia periférica y la tensión arterial. Aparte de esto, también se pueden detectar V1a receptores en el hígado. Se pueden detectar receptores V1b (denominados también receptores V3) en el sistema nervioso central. Junto con la hormona liberadora de corticotropina (HLC), la vasopresina regula la secreción basal e inducida por estrés de hormona adrenocorticotropa (HACT) a través del receptor V1b. Los receptores V2 están situados en el epitelio tubular distal y el epitelio de los túbulos de recolección del riñón. Su activación hace a estos epitelios permeables al agua. Este fenómeno se debe a la incorporación de acuoporinas (canales de agua especiales) en la membrana luminal de las células epiteliales.

La importancia de la vasopresina para la reabsorción de agua de la orina en el riñón se hace evidente a partir del cuadro clínico de la diabetes insípida, que está provocada por una deficiencia de la hormona, p. ej. debida a lesiones hipofisarias. Los pacientes que padecen este cuadro clínico excretan hasta 20 litros de orina en 24 horas si no se les da hormona de reemplazo. Este volumen corresponde a aproximadamente el 10 % de la orina primaria. Debido a esta gran importancia de la reabsorción de agua de la orina, la vasopresina también se denomina de forma sinónima hormona antidiurética (HAD). Lógicamente, la inhibición farmacológica de la acción de la vasopresina/HAD sobre el receptor V2 da lugar a un aumento de la excreción de orina. Sin embargo, en contraste con la acción de otros diuréticos (tiazidas y diuréticos de asa), los agonistas del receptor V2 provocan un aumento de la excreción de agua, sin aumentar sustancialmente la excreción de electrolitos. Esto significa que, por medio de fármacos antagonistas de V2, se puede reestablecer la homeostasis de volumen, sin afectar en el proceso a la homeostasis de electrolitos. Por consiguiente, los fármacos con actividad agonista de V2 parecen particularmente adecuados para el tratamiento de todos los procesos patológicos que están asociados con una sobrecarga del organismo con agua, sin que aumenten realmente los electrolitos en paralelo. En bioquímica clínica se puede medir una anomalía electrolítica significativa como hiponatremia (concentración en sodio < 135 mmol/l); es la anomalía electrolítica más importante en pacientes hospitalarios, con una incidencia de aproximadamente el 5 % o 250.000 casos por año sólo en EE. UU. Si la concentración de sodio en el plasma cae por debajo de 115 mmol/l, son inminentes los estados comatosos y la muerte.

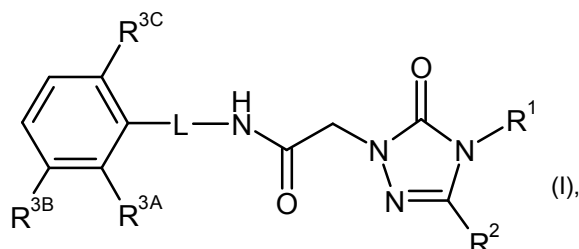
En función de la causa subyacente, se hace una distinción entre hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. Las formas de hipervolemia con formación de edema son clínicamente significativas. Son ejemplos típicos de esto el síndrome de secreción inadecuada de HAD/vasopresina (SIAD) (p. ej. después de un traumatismo craneoencefálico o como paraneoplasia en carcinomas) y la hiponatremia hipervolémica en cirrosis hepática, diversas nefropatías e insuficiencias cardíacas [De Luca L. et al., *Am. J. Cardiol.* 96 (supl.), 19L-23L (2005)]. En particular, los pacientes con insuficiencia cardíaca, en lugar de su hiponatremia e hipervolemia relativas, presentan con frecuencia niveles de vasopresina elevados, lo que se considera consecuencia de la regulación neurohumoral alterada de forma general 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 la activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque la inhibición de estos componentes por bloqueantes de receptores beta por un lado e inhibidores de ACE o bloqueantes de receptores de angiotensina por

- el otro, forma ahora parte inherente del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, la elevación inapropiada de la secreción de vasopresina en la insuficiencia cardíaca avanzada sigue sin ser tratable de forma adecuada actualmente. Aparte de la retención de agua mediada por receptores V2 y las consecuencias hemodinámicas desfavorables asociadas a ella en términos de aumento de carga de retorno, el vaciado del ventrículo izquierdo, la presión en los vasos sanguíneos pulmonares y el gasto cardíaco también se ven afectados negativamente por la vasoconstricción mediada por V1a. Además, sobre la bases de datos experimentales en animales, también se atribuye a la vasopresina una acción directa promotora de la hipertrofia sobre el músculo cardíaco. En contraste con el efecto renal de la expansión de volumen, que está mediada por la activación de receptores V2, la acción directa sobre el músculo cardíaco se desencadena por la activación de receptores V1a.
- Por estos motivos, las sustancias que inhiben la acción de la vasopresina sobre el receptor V2 y/o sobre el V1a parecen adecuadas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En particular, los compuestos con actividad combinada sobre ambos receptores de vasopresina (V1 y V2) deberían tener efectos deseables tanto renales como hemodinámicos y, por tanto, ofrecer un perfil especialmente ideal para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. La provisión de estos antagonistas de la vasopresina combinados también parece tener sentido, en la medida en que una disminución del volumen mediada exclusivamente a través del bloqueo del receptor V2 puede ocasionar la estimulación de osmorreceptores y, como consecuencia, un aumento compensatorio adicional en la liberación de vasopresina. Como consecuencia, en ausencia de un componente que bloquee simultáneamente el receptor V1a, se podrían intensificar adicionalmente los efectos nocivos de la vasopresina, tales como, por ejemplo, la vasoconstricción y la hipertrofia del músculo cardíaco [Saghi P. et al., *Europ. Heart J.* 26, 538-543 (2005)].
- Por lo tanto, un objetivo de la presente invención era proporcionar compuestos novedosos que actúan como antagonistas potentes, selectivos, del receptor V1a, V2 o duales de V1a/V2, y como tal, que son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, más en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

El documento WO 99/31099-A1 divulga 1,2,4-triazolonas sustituidas de diversas formas como antagonistas del receptor de integrina terapéuticamente útiles. El uso de 5-aril-1,2,4-triazolonas como medicamentos con acción neuroprotectora se reivindicó en el documento WO 99/54315-A2, y el documento WO 2006/117657-A1 describe derivados de 4,5-diariltriazolona como agentes antiinflamatorios. El documento WO 2005/105779-A1 divulga 3-heterocicliil-4-feniltriazoles como inhibidores del receptor de vasopresina V1A, y el documento WO 2007/134862-A1 divulga 5-aril-1,2,4-triazolonas con enlace amídico como antagonistas duales de vasopresina.

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



en la que

R¹ representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆), cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y fenilo,

donde cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi (C₁-C₄)

y

donde fenilo puede estar sustituido hasta tres veces con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroximetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), alcoximetilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

o

representa cicloalquilo (C₃-C₆) que puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi (C₁-

C₄),

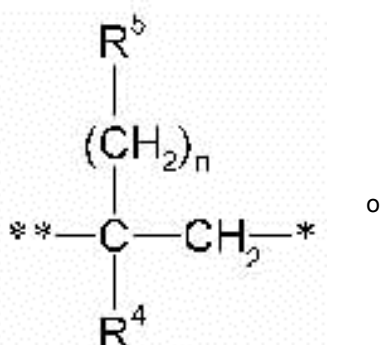
R² representa fenilo o tienilo que pueden estar mono o disustituídos con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi (C₁-C₄),

5 R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} independientemente unos de otros representan hidrógeno, flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi o alcoxi (C₁-C₄),

pero donde al menos uno de los radicales R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} es diferente de hidrógeno,

y

L representa un grupo de fórmula



s

en las que

10 * representa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** representa el punto de unión al anillo de fenilo,

n representa el número 0, 1 o 2,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

15 R⁵ representa un grupo de fórmula -O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-SO₂-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR⁸-SO₂-R¹⁰ o -NR⁸-C(=O)-OR¹⁰ en las que

20 R^{7A} y R^{7B} independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆) o, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo del grupo que consiste en N, O y S y que puede estar mono o disustituído con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

25 R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

R⁶ tiene el significado de R⁵ dado anteriormente o representa hidroxilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; los compuestos de las fórmulas especificadas a continuación abarcadas por la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; y también los compuestos especificados a continuación como ejemplos de trabajo y abarcados por la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; en la medida en que los compuestos

especificados a continuación abarcados por la fórmula (I) no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Salas preferentes en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También se incluyen sales que no son adecuadas por sí mismas para usos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

Salas fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p. ej., sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Salas fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen también sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitclohexilamina, dibencilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

En el contexto de la invención, se describen los solvatos como las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. En el contexto de la presente invención, los hidratos son los solvatos preferidos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisómeras en función de su estructura, es decir, en forma de isómeros de configuración o, dado el caso, también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos aquellos en el caso de los atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención incluye los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas particulares. Se pueden aislar los constituyentes estereoisoméricamente uniformes de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una forma conocida; para esto, se usan preferentemente procedimientos cromatográficos, en particular cromatografía HPLC en una fase quiral o aquiral.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención se puedan dar en formas tautómeras, la presente invención incluye todas las formas tautómeras.

La presente invención también engloba todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Se entiende aquí que una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención significa un compuesto en el que se ha cambiado al menos un átomo del compuesto de acuerdo con la invención por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que se da habitualmente o de forma predominantes en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Pueden ser beneficiosas variantes isotópicas en particular de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, por ejemplo, para estudiar el mecanismo de acción o la distribución del principio activo en el organismo; debido a su detectabilidad y preparación comparativamente más sencillas, son adecuados especialmente para este propósito compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo, de deuterio, puede dar lugar a beneficios terapéuticos en particular como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el organismo o una disminución de la dosis activa necesaria; por lo tanto, estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden constituir también en algunos casos una realización preferente de la presente invención. Se pueden preparar variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención mediante procedimientos usados de forma general conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, usando las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida en particular de los mismos.

Además, la presente invención incluye también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa aquí compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos pero que se convierten (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante el tiempo que permanecen en el organismo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique lo contrario:

- 5 En el contexto de la invención, alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 y de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Se da preferencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.
- 10 En el contexto de la invención, alquenilo (C₂-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) representan un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 y de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente, y un doble enlace. Se da preferencia a un radical alquenilo de cadena lineal que tenga de 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: vinilo, *n*-prop-1-en-1-ilo, alilo, isopropenilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, *n*-but-1-en-1-ilo, *n*-but-2-en-1-ilo, *n*-but-3-en-1-ilo, *n*-pent-1-en-1-ilo, *n*-pent-2-en-1-ilo, *n*-pent-3-en-1-ilo, *n*-pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.
- 15 En el contexto de la invención, alquinilo (C₂-C₆) representa un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace. Se da preferencia a un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: etinilo, *n*-prop-1-in-1-ilo, *n*-prop-2-in-1-ilo, *n*-but-2-in-1-ilo, *n*-but-3-in-1-ilo, *n*-pent-2-in-1-ilo, *n*-pent-3-in-1-ilo y *n*-pent-4-in-1-ilo.
- 20 En el contexto de la invención, alcoxi (C₁-C₄) representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.
- 25 En el contexto de la invención, alcoximetilo (C₁-C₄) representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula por medio de un grupo metileno [-CH₂-] unido al átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: metoximetilo, etoximetilo, *n*-propoximetilo, isopropoximetilo, *n*-butoximetilo y *terc*-butoximetilo.
- En el contexto de la invención, alcoxicarbonilo (C₁-C₄) representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula por medio de un grupo carbonilo [-C(=O)-] unido al átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.
- 30 En el contexto de la invención, monoalquilamino (C₁-C₄) representa un grupo amino que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino y *terc*-butilamino.
- 35 En el contexto de la invención, dialquilamino (C₁-C₄) representa un grupo amino que tiene dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada idénticos o diferentes, que tienen cada uno de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-*n*-butil-*N*-metilamino, *N,N*-di-*n*-butilamino y *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino.
- 40 En el contexto de la invención, mono y dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) representan grupos amino que están unidos al resto de la molécula por medio de un grupo carbonilo [-C(=O)-] y que tienen, respectivamente, un sustituyente *N*-alquilo de cadena lineal o ramificada y dos de cadena lineal o ramificada idénticos o diferentes que tienen cada uno de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N,N*-diisopropilaminocarbonilo, *N*-*n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-*terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.
- 45 En el contexto de la invención, cicloalquilo (C₃-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₅) representan grupos cicloalquilo saturados monocíclicos que tienen de 3 a 6 y de 3 a 5 átomos de carbono, respectivamente. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 50 En el contexto de la invención, un heterociclo de 4 a 6 miembros representa un heterociclo saturado monocíclico que tiene un total de 4 a 6 átomos de anillo que contiene un átomo de nitrógeno que lo enlaza al resto de la molécula y que puede contener adicionalmente otro heteroátomo de anillo del grupo que consiste en N, O y S. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar los siguientes: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino. Se da preferencia a azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino.
- 55 En el contexto de la invención, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a cloro, flúor o bromo, de forma particularmente preferente flúor o cloro.

En el contexto de la invención, un sustituyente oxo representa un átomo de oxígeno que está unido a un átomo de carbono por medio de un doble enlace.

En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen independiente unos de otros. Si los radicales de los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Se da particular preferencia a la sustitución con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Se da muy particular preferencia a la sustitución con un sustituyente.

Una realización preferente de la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_4) o alquenido (C_2-C_4), cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

representa bencilo que puede estar mono o disustituido en el anillo de fenilo con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

representa cicloalquilo (C_3-C_5),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización igualmente preferente de la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que

R^2 representa fenilo o tienilo que están sustituidos con un radical seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra realización preferente de la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que

R^{3A} , R^{3B} y R^{3C} independientemente unos de otros representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

pero donde al menos uno de los radicales R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} es diferente de hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

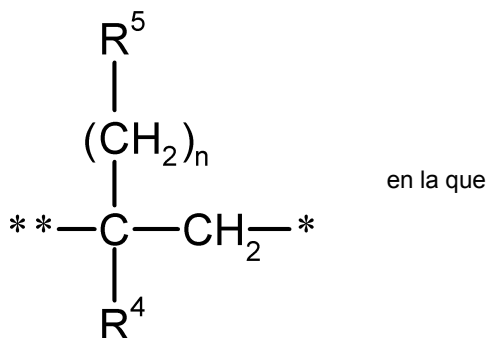
Otra realización preferente de la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que

R^{3C} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra realización preferente de la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo de fórmula



* representa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** representa el punto de unión al anillo de fenilo,

n representa el número 0 o 1,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

5

y

R⁵ representa un grupo de fórmula -O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NH-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NH-C(=O)-R⁹, -NH-SO₂-R¹⁰ o -NH-C(=O)-OR¹⁰ en las que

R^{7A} y R^{7B} independientemente uno del otro representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

10

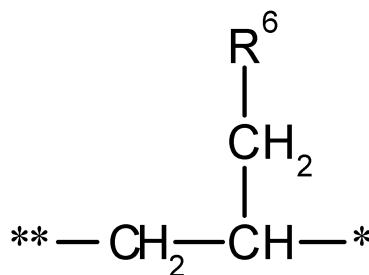
y

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra realización preferente de la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo de fórmula



en la que

15

* representa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** representa el punto de unión al anillo de fenilo,

y

R⁶ representa hidroxilo o un grupo de fórmula -O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B} en la que

20

R^{7A} y R^{7B} independientemente uno del otro representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se da particular preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa alquilo (C₁-C₄) o alqueno (C₂-C₄), cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

25

o

representa bencilo que puede estar sustituido en el anillo de fenilo con un radical seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi,

o

30

representa ciclopropilo,

R² representa fenilo o tienilo que están sustituidos con un radical seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro,

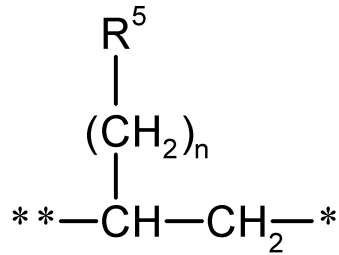
R^{3A} y R^{3B} independientemente uno de otro representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

pero donde al menos uno de los radicales R^{3A} y R^{3B} es diferente de hidrógeno,

R^{3C} representa hidrógeno,

5 y

L representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** representa el punto de unión al anillo de fenilo,

10 n representa el número 0 o 1,

y

R⁵ representa un grupo de fórmula -O-C(=O)-NHR^{7B}, -NH-C(=O)-NHR^{7B}, -NH-C(=O)-R⁹, -NH-SO₂-R¹⁰ o -NH-C(=O)-OR¹⁰ en las que

R^{7B} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

15 R⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

y

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se da muy particular preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que

20 R¹ representa 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo,

R² representa *p*-clorofenilo,

R^{3A} y R^{3B} independientemente uno de otro representan hidrógeno, cloro o trifluorometilo,

pero donde al menos uno de los radicales R^{3A} y R^{3B} es diferente de hidrógeno,

R^{3C} representa hidrógeno,

25 y

L representa un grupo de fórmula

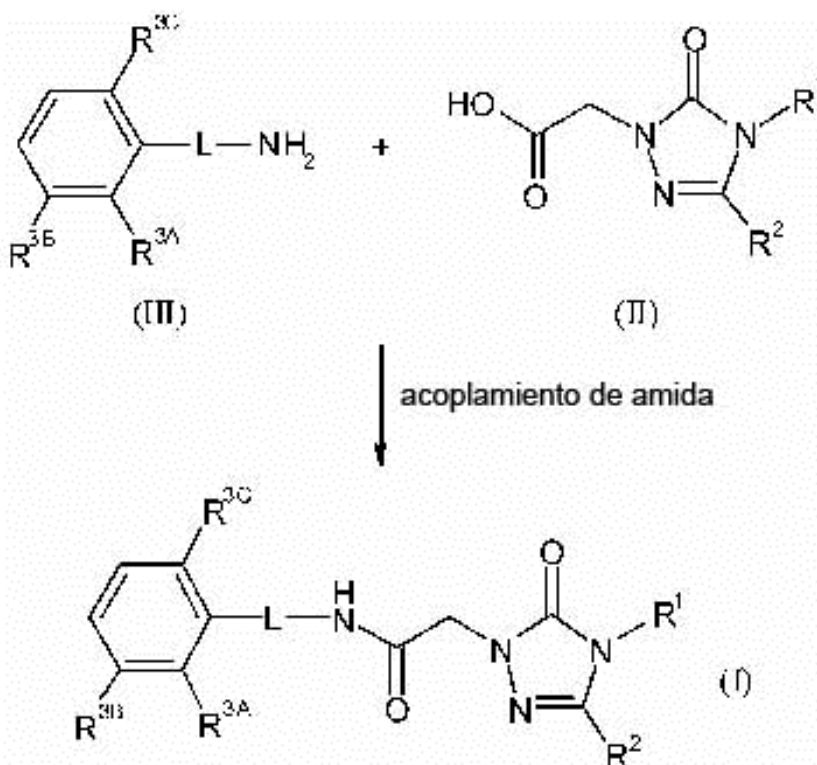
dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes apróticos dipolares tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N,N*-dimetilpropilenoúrea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible usar mezclas de estos disolventes. Se da preferencia a acetonitrilo, diclorometano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

- 5 Son agentes activadores/condensadores adecuados para la reacción de acoplamiento (II) + (III) → (I), por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-di-*tert*-butil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como las *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metiloxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -cloroenaminas tales como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo tales como anhídrido propanofosfónico, cianofosfonato de dietilo, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con auxiliares adicionales tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y también como bases carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bases de amina terciaria tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Se da preferencia al uso de EDC en combinación con HOBt y *N,N*-diisopropiletilamina.

En general, el acoplamiento (II) + (III) → (I) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de desde -20 °C hasta +60 °C, preferentemente a desde 0 °C hasta +40 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, desde 0,5 hasta 5 bar [0,5x10⁵-5x10⁵ Pa]). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ilustrar mediante el esquema de síntesis siguiente:

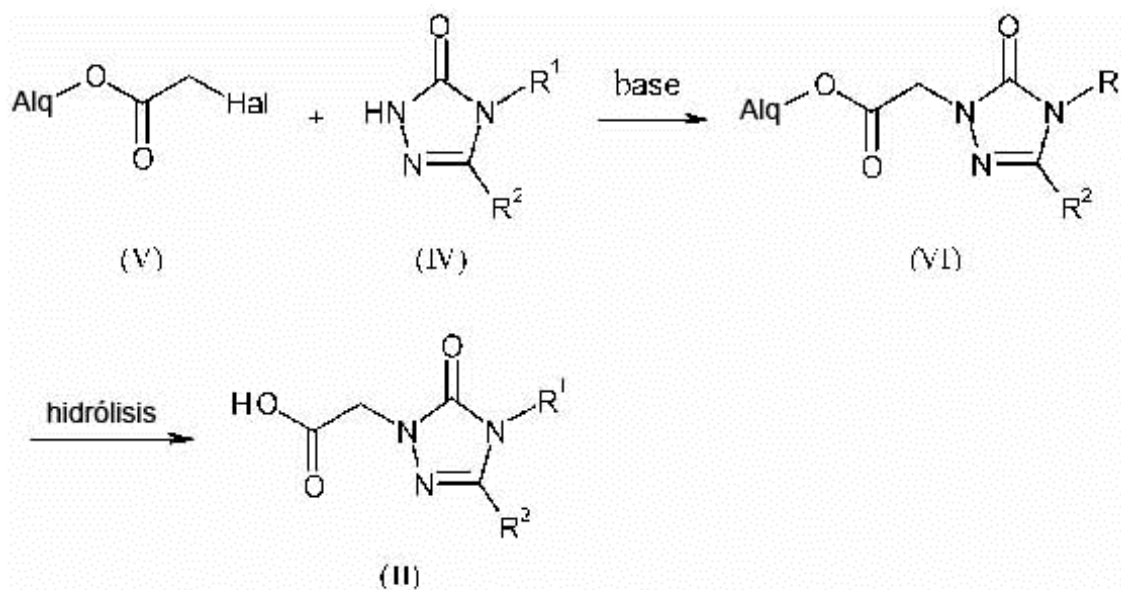
Esquema 1



- 30 Por su parte, los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener mediante alquilación inducida por base de 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onas de fórmula (IV) con un éster haloacético de fórmula (V) para dar los compuestos *N*²-

sustituidos de fórmula (VI) e hidrólisis de éster subsiguiente (véase el esquema 2):

Esquema 2

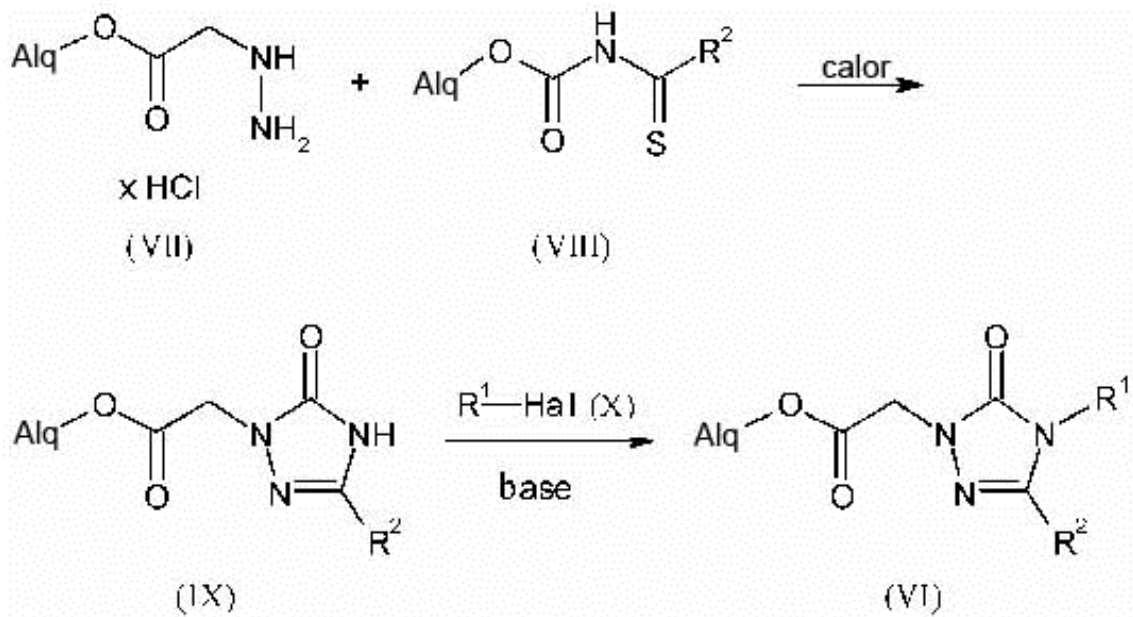


alquilo, Hal = halógeno].

[Alq =

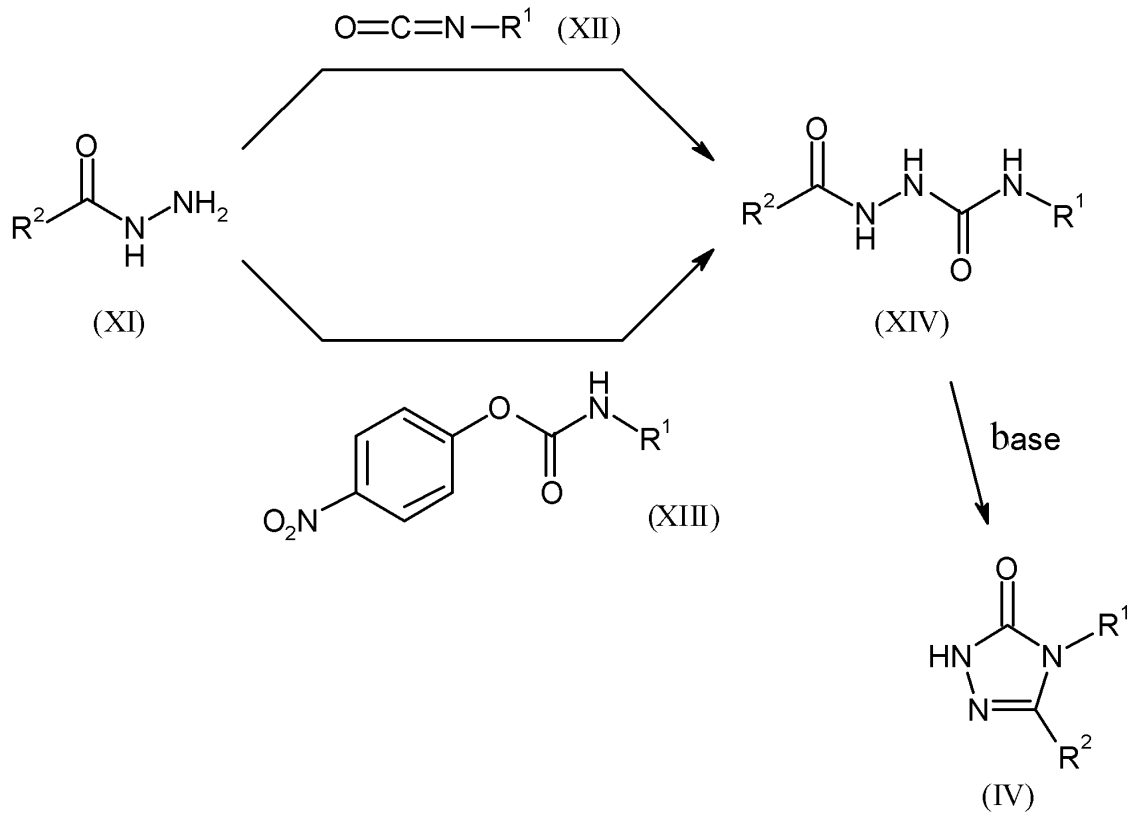
- 5 Mediante una ruta alternativa, los compuestos de fórmula (VI) también se pueden preparar a partir de *N*-(alcoxicarbonil)ariltioamidas de fórmula (VIII) conocidos a partir de la literatura [véase, por ejemplo, M. Arnsald, W.P. Neumann, *J. Org. Chem.* **58** (25), 7022-7028 (1993); E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* **41** (6), 962-965 (1976)] por reacción con un éster hidrazinoacético de fórmula (VII) y derivatización subsiguiente en el N-4 de la triazolona (IX) (véase el esquema 3):

Esquema 3



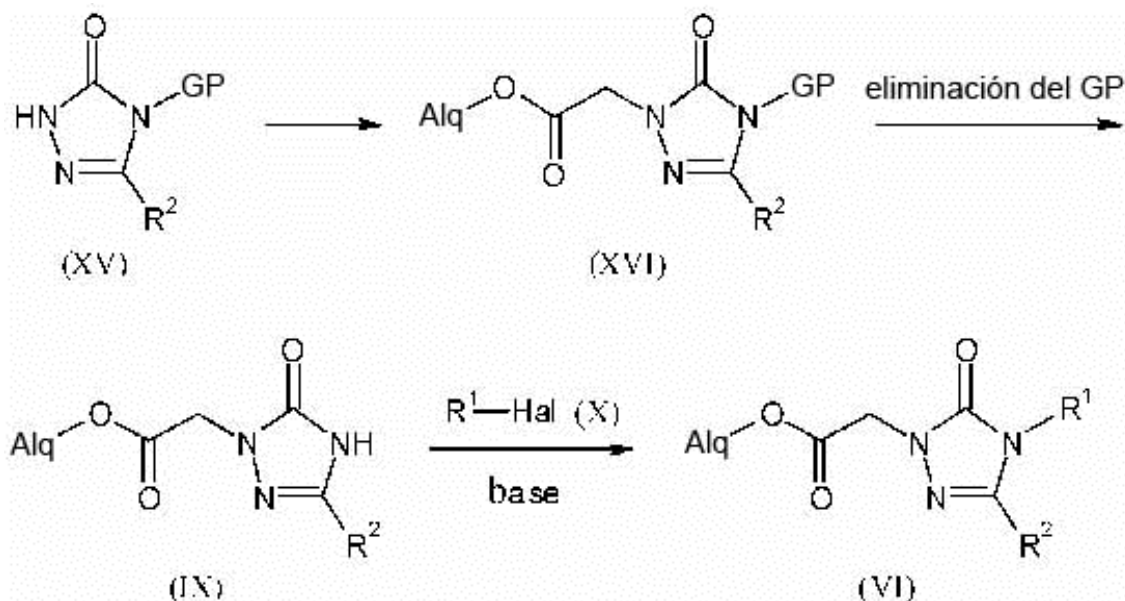
Se pueden preparar los compuestos de fórmula (IV) partiendo de hidrazidas de ácido carboxílico de fórmula (XI) por reacción con isocianatos de fórmula (XII) o nitrofenil carbamatos de fórmula (XIII) y ciclación inducida por base subsiguiente de los intermedios de hidrazinocarboxamida (XIV) (véase el esquema 4):

Esquema 4



5 De acuerdo con una variante del proceso en particular, también se pueden preparar compuestos de fórmula (VI), en caso apropiado, empleando en los procedimientos descritos en los esquemas 2 y 4, en lugar del radical R^1 inicialmente un grupo protector (GP) temporal, por ejemplo, alilo o 4-metoxibencilo; obteniéndose después de eliminarlo compuestos de fórmula (IX), después se pueden obtener los compuestos de fórmula (VI) deseados mediante N^4 -alquilación apropiada (véase el esquema 5):

Esquema 5



[GP =

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

5 En este caso, la introducción y la eliminación del grupo protector GP se llevan a cabo usando procedimientos habituales en la literatura [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999]. Así, el grupo alilo se elimina preferentemente con ayuda de ácido fórmico en presencia del catalizador tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base de amina tal como trietilamina. Preferentemente, la eliminación del grupo protector de *p*-metoxibencilo se lleva a cabo con ayuda de ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético, u oxidativamente, por ejemplo, por tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de amonio y cerio (IV).

10 Dado el caso, también se pueden llevar a cabo transformaciones análogas GP → R¹ en otras etapas del procedimiento.

15 En caso apropiado, también se pueden preparar compuestos adicionales de fórmula (I) de acuerdo con la invención convirtiendo grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los enumerados en R¹, R², R⁵ y R⁶, partiendo de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos mediante los procedimientos anteriores o precursores de los mismos. Estas conversiones se llevan a cabo mediante procedimientos habituales conocidos por el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como reacciones sustitución nucleófila y electrófila, reacciones de adición nucleófila o electrófila, reacciones de eliminación, oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, sulfonilación, aminación, hidroxilación, eterificación, esterificación, hidrólisis y escisión de éteres, en particular la

20 formación de carboxamidas, sulfonamidas, carbamatos, ureas y diamidas de ácido sulfúrico, y también la introducción y eliminación de grupos protectores temporales [véase también la preparación de los ejemplos de trabajo descritos en detalle en la parte experimental a continuación].

25 Puede tener lugar la separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes, según convenga, incluso en la etapa de intermedios individuales, enumerados anteriormente, que se hacen reaccionar después adicionalmente por separado de acuerdo con las etapas de procedimiento descritas anteriormente. Se puede llevar a cabo esta separación de los estereoisómeros mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Se da preferencia al uso de procedimientos cromatográficos, en particular cromatografía HPLC en una base quiral o aquiral.

30 Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VII), (VIII), (X), (XI), (XII) y (XIII) están disponibles comercialmente o descritos como tal en la literatura, o se pueden preparar, partiendo de compuestos disponibles comercialmente, mediante procedimientos habituales generales conocidos a partir de la literatura. También se pueden encontrar numerosos procedimientos detallados y referencias de la literatura para preparar estas sustancias, en la parte experimental, a continuación, en la sección de preparación de los compuestos de partida e intermedios.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades y estados inducidos por enfermedades en seres humanos y en mamíferos en general.

Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes selectivos del receptor V1a, V2 o duales de V1a/V2, que inhiben la actividad de la vasopresina *in vitro* e *in vivo*. Además, los compuestos de acuerdo con la invención también actúan como antagonistas en el receptor de oxitocina relacionado.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. A este respecto, a modo de ejemplo y a modo de preferencia, se pueden mencionar como indicaciones objetivo las siguientes: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, choque, arterioesclerosis, arritmias auriculares y ventriculares, accidentes isquémicos y transitorios, apoplejía, cardiovasculopatías inflamatorias, vasculopatías periféricas y cardíacas, trastornos circulatorios periféricos, hipertensión arterial pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y las arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema relacionado con insuficiencia cardíaca, y reestenosis, por ejemplo, después de tratamientos de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias transluminales coronarias (ATC), trasplantes de corazón y operaciones de derivación.

15 En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca también incluye formas de enfermedad relacionadas o más específicas tales como insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, anomalías cardíacas congénitas, anomalías de válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con anomalías en las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, anomalías de válvulas cardíacas combinadas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica alcohólica, tesaurismosis cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica.

20 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para su uso como diurético para el tratamiento de edemas y en trastornos electrolíticos, en particular en hiponatremia hipervolémica y euvolémica.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de la poliquistosis renal (PCKD) y el síndrome de la secreción inadecuada de HAD (SIADH).

25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de la cirrosis hepática, ascitis, diabetes mellitus y complicaciones diabéticas tales como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía, insuficiencia renal aguda y crónica e insuficiencia renal crónica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad y depresión, de glaucoma y de cáncer, en particular de tumores pulmonares.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asmáticas, enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias (EPOC), afecciones con dolor, hipertrofia prostática, incontinencia, inflamación de la vejiga, vejiga hiperactiva, enfermedades de las suprarrenales tales como, por ejemplo, feocromocitoma y apoplejía suprarrenal, enfermedades del intestino tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y diarrea, o de trastornos menstruales tales como, por ejemplo, dismenorrea o de endometriosis.

40 Gracias a su perfil de actividad, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y el síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).

Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

45 Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

50 Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o, en caso necesario, en combinación con otros

principios activos. Un objeto adicional de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos distintos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. A modo de ejemplo y a modo de preferencia, como principios activos de combinación adecuadas para esto, se pueden mencionar los siguientes:

- 5 • nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 y NO para inhalación;
- diuréticos, en particular diuréticos de asa y tiazidas y diuréticos de tipo tiazida;
- compuestos positivos ionotrópicamente activos, tales como, por ejemplo, glucósidos cardíacos (digoxina), y agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina,
10 dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, e inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;
- 15 • 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) y urodilatina;
- sensibilizadores al calcio, tales como, por ejemplo y preferentemente, levosimendán;
- activadores NO- y hemo-independientes de guanilato ciclasa, tales como, en particular, cinaciguat,
20 y también 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 NO-independientes, pero hemo-dependientes de guanilato ciclasa, tales como, en particular, riociguat, y también los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- 25 • inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana (ENH), tales como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (reltrán);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa, en particular sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- compuestos que afectan al metabolismo energético del corazón, tales como, por ejemplo y
30 preferentemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes con acción antitrombótica, por ejemplo y preferentemente, del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas;
- principios activos de disminución de la tensión arterial, por ejemplo y preferentemente, del grupo
35 de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de alfa-receptores, bloqueantes de beta-receptores, antagonistas de receptores mineralocorticoides e inhibidores de cinasa rho; y/o
- principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y preferentemente, del
40 grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como, por ejemplo y preferentemente inhibidores de HMG-CoA reductasa o de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

45 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como, por ejemplo y preferentemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

50 Preferentemente, se entiende que agentes con acción antitrombótica significa compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

- En una 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, por ejemplo y preferentemente, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 5 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tal como, por ejemplo y preferentemente, ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexano.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como, por ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.
- 10 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como, por ejemplo y preferentemente, rivaroxabán, 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 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 bajo (BPM).
- 15 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como, por ejemplo y preferentemente, cumarina.
- Se entiende que agentes de disminución de tensión arterial significa, preferentemente, compuestos del grupo de los antagonistas, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de alfa-receptores, bloqueantes de beta-receptores, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de cinasa rho y diuréticos.
- 20 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del calcio, tal como, por ejemplo y preferentemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- 25 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con inhibidor de ACE, tal como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 30 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la vasopeptidasa o un inhibidor de la endopeptidasa neutra (EPN), tal como, por ejemplo y preferentemente, omapatrilat o AVE-7688.
- 35 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como, por ejemplo y preferentemente, bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como, por ejemplo y preferentemente, alisquireno, SPP-600 o SPP-800.
- 40 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptor alfa-1, tal como, por ejemplo y preferentemente, prazosín.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de beta-receptores, tal como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 45 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, tal como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.
- 50 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de cinasa rho, tal como, por ejemplo y preferentemente, fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

- 5 Preferentemente, se entiende que agentes modificadores del metabolismo de lípidos significa compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa o de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo y preferentemente, torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib BAY 60-5521 o vacuna CETP (CETi-1).
- 10 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotionina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, tal como, por ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- 15 En una 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, por ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-475.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo y preferentemente, avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- 20 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como, por ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- 25 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como, por ejemplo y preferentemente, GW-501516 o BAY 68-5042.
- En una 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, por ejemplo y preferentemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 30 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbente polimérico de ácido biliar, tal como, por ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.
- 35 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, tal como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (=IBAT) tales como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 40 En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tal como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.
- Un objeto adicional de la presente invención son medicamentos que contengan al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los propósitos mencionados anteriormente.
- 45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este propósito, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica o como un implante o endoprótesis.
- Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.
- 50

5 Para administración oral, son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica y liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de manera modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos de desintegración rápida en la cavidad oral o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras o blandas de gelatina), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

10 La administración parenteral se puede efectuar omitiendo una etapa de absorción (p. ej., administración intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o implicando una absorción (p. ej., administración intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

15 Para las demás vías de administración son adecuados, por ejemplo, formulaciones para inhalación (incluidos inhaladores de polvos y nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizadores, comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, comprimidos, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones auriculares u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (p. ej. apósitos), leche, pastas, espumas, polvos sueltos, implantes o endoprótesis.

20 Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral e intravenosa.

25 Se pueden convertir los compuestos de acuerdo con la invención en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de una manera conocida por sí misma, mezclando con auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos auxiliares incluyen vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (p. ej., polietilén glicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (p. ej., antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (p. ej., pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

30 En general, se ha descubierto que para lograr resultados eficaces en la administración parenteral es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal. En la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y, de forma muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

35 No obstante, en ocasiones puede ser necesario desviarse de dichas cantidades, a saber, en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual a la sustancia activa, la naturaleza de la preparación y el tiempo o intervalo al que tiene lugar la administración. Por tanto, en algunos casos, puede ser suficiente el tratamiento con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior indicado. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en varias administraciones individuales a lo largo del día.

40 Los siguientes ejemplos de trabajo ilustran la invención. La invención no queda limitada a los ejemplos.

A no ser que se indique de otro modo, los porcentajes indicados en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, las partes son partes en peso, y las proporciones de disolvente, proporciones de dilución e información de la concentración relativa a soluciones líquido/líquido están basados en volumen.

A. Ejemplos

45 **Abreviaturas y acrónimos:**

Ac	acetilo
Alk	alquilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Ej.	Ejemplo
aprox.	aproximadamente

IQ	ionización química (en EM)
IQD	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetiltetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona
DMSO	dimetil sulfóxido
d. t.	del valor teórico
EDC	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
Ee	exceso enantiomérico
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
sat.	saturado
h	hora(s)
Hal	halógeno
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
conc.	concentrado
CL/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
MTBE	éter metil <i>terc</i> -butílico
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
OAc	acetato
<i>P</i>	para
Ph	fenilo
cuant.	cuantitativo (rendimiento)
rac	racémico / racemato
TA	temperatura ambiente
T_r	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	proporción en volumen (de una solución)
junto	junto

Procedimientos de CL/EM y HPLC:**Procedimiento 1 (CL/EM):**

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

Procedimiento 2 (CL/EM):

10 Instrumento: Micromass Quattro Micro EM con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (caudal 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100 % A; estufa: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM):

15 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % A; caudal: 0,33 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

20 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico concentrado al 99 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico concentrado al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % A; caudal: 0,40 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 5 (HPLC preparativa quiral):

25 Fase estacionaria quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-(+)-3-pinanemetilamida); columna: 600 mm x 30 mm; temperatura: 24 °C; detección UV: 265 nm; caudal: 80 ml/min; fase móvil:

Procedimiento 5a: 0-13,1 min isohexano/acetato de etilo 25:75 (v/v), 13,11-19,1 min acetato de etilo al 100 %, 19,11-23,5 min isohexano/acetato de etilo 25:75 (v/v);

Procedimiento 5b: acetato de etilo al 100 %.

30 **Procedimiento 6 (HPLC analítica quiral):**

Fase estacionaria quiral gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-(+)-3-pinanemetilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 24 °C; detección UV: 265 nm; caudal: 2 ml/min; fase móvil:

Procedimiento 6a: isohexano/acetato de etilo 1:4 (v/v);

Procedimiento 6b: acetato de etilo al 100 %.

35 **Procedimiento 7 (HPLC preparativa):**

Columna: YMC ODS C18, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min 10 % de B, 6-27 min gradiente hasta 95 % de B, 27-43 min 95 % de B, 43-45 min gradiente hasta 10 % de B, 45-50 min 10 % de B.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa):

40 Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-3 min 10 % de B, 3-27 min gradiente hasta 95 % de B, 27-34 min 95 % de B, 34-38 min 10 % de B.

Procedimiento 9 (HPLC preparativa):

45 Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min 5 % de B, 6-34 min gradiente hasta 95 % de B, 34-38 min 95 % de B, 38-45 min 5 % de B.

Procedimiento 10 (HPLC preparativa quiral):

Fase estacionaria quiral gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucina-diciclopropilmetilamida); columna: 670 mm x 40 mm; caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm; fase móvil:

Procedimiento 10a: isohexano/acetato de etilo 20:80 (v/v);

5 Procedimiento 10b: isohexano/acetato de etilo 15:85 (v/v).

Procedimiento 11 (HPLC analítica quiral):

Fase estacionaria quiral gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucina-diciclopropilmetilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: acetato de etilo al 100 %; caudal: 2 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 265 nm.

10 Procedimiento 12 (HPLC preparativa):

Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: metanol; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min 20 % de B, 6-27 min gradiente hasta 98 % de B, 27-53 min 98 % de B, 53-54 min gradiente hasta 20 % de B, 54-61 min 20 % de B.

Procedimiento 13 (HPLC preparativa quiral):

15 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm; columna: 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/metanol/*n*-propanol 95:2,5:2,5 (v/v/v); caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 14 (HPLC analítica quiral):

Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm; columna: 250 mm x 4 mm; fase móvil: isohexano/metanol/etanol 92:4:4 (v/v/v); caudal 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

20 Procedimiento 15 (HPLC preparativa quiral):

Fase estacionaria quiral mercapto de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida); columna: 430 mm x 40 mm; fase móvil: acetato de etilo al 100 %; caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 265 nm.

Procedimiento 16 (HPLC analítica quiral):

25 Fase estacionaria quiral mercapto de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: acetato de etilo al 100 %; caudal: 2 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 265 nm.

Procedimiento 17 (HPLC preparativa quiral):

30 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AD-H, 10 µm; columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detección UV: 230 nm; caudal: 20 ml/min; fase móvil:

Procedimiento 17a: isohexano/isopropanol 60:40 (v/v);

Procedimiento 17b: isohexano/isopropanol 70:30 (v/v);

Procedimiento 17c: isohexano/etanol 75:25 (v/v).

Procedimiento 18 (HPLC analítica quiral):

35 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm; columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 30 °C; detección UV: 230 nm; caudal: 1,0 ml/min; fase móvil:

Procedimiento 18a: isohexano/isopropanol 50:50 (v/v);

Procedimiento 18b: isohexano/etanol 70:30 (v/v).

Procedimiento 19 (HPLC preparativa):

40 Columna: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: metanol; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min 30 % de B, 6-33 min gradiente hasta 95 % de B, 33-42 min 95 % de B, 42-43 min gradiente hasta 30 % de B, 43-50 min 30 % de B.

Procedimiento 20 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil C18, 10 μ m, 250 mm x 40 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min 10 % de B, 6-40 min gradiente hasta 95 % de B, 40-53 min 95 % de B, 53-54 min gradiente hasta 10 % de B, 54-57 min 10 % de B.

5 Procedimiento 21 (CL/EM):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2 min 65 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A \rightarrow 6 min 5 % A; caudal: 2 ml/min; estufa: 40 °C; detección UV: 210 nm.

10 Procedimiento 22 (CL/EM):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % A; caudal: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

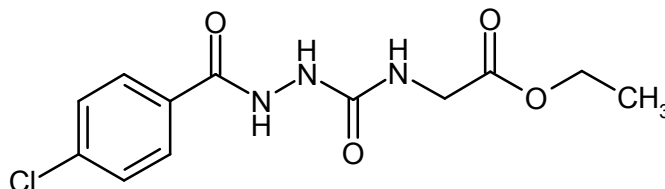
15

Procedimiento 23 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil C18, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min 10 % de B, 6-27 min gradiente hasta 95 % de B, 27-38 min 95 % de B, 38-39 min gradiente hasta 10 % de B, 39-40 min 10 % de B.

20 Compuestos de partida e intermedios:Ejemplo 1A

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



25

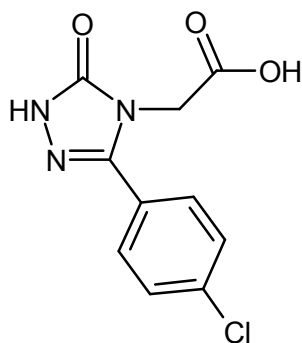
Se cargó inicialmente a 50 °C una suspensión de 12,95 g (75,9 mmol) de 4-clorobenzohidrazida en 50 ml de THF seco, y se añadió gota a gota una solución de 10,0 g (77,5 mmol) de 2-isocianatoacetato de etilo en 100 ml de THF seco. Inicialmente, se formó una solución, y luego un precipitado. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante otras 2 h y luego se dejó reposar a TA durante la noche. Los cristales se aislaron por filtración, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó bajo alto vacío. Esto dio 21,43 g (89 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

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

Ejemplo 2A

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



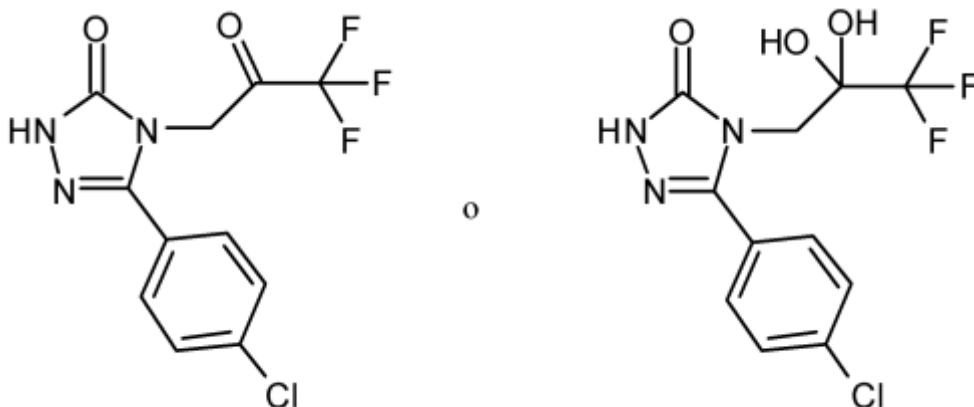
- 5 Se añadieron 91 ml de una solución acuosa 3N de hidróxido sódico a 21,43 g (67,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se ajustó hasta pH 1 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado aproximadamente al 20 %. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida a 60 °C. Esto dio 17,55 g del compuesto del epígrafe con una pureza de aproximadamente 88 % (90 % del teórico).

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

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

Ejemplo 3A

- 10 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*)



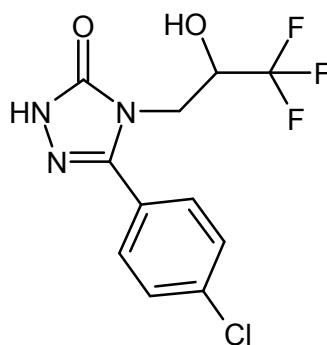
- 15 Bajo argón, se disolvieron 5,0 g (16,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 200 ml de piridina y, a continuación, se añadieron 17,18 g (81,8 mmol) de anhídrido trifluoracético. Durante la adición, la temperatura se incrementó hasta aproximadamente 35 °C. Después de 30 min, se eliminó la piridina en un evaporador rotatorio y se añadieron al residuo 1,5 l de ácido clorhídrico 0,5N. Esta mezcla se calentó hasta 70 °C y luego se filtró mientras estaba todavía caliente. El sólido se lavó con un poco de agua. El conjunto del filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, luego con una solución saturada de bicarbonato sódico, luego con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 3,56 g (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe en forma de hidrato.

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

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

Ejemplo 4A

- 25 5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



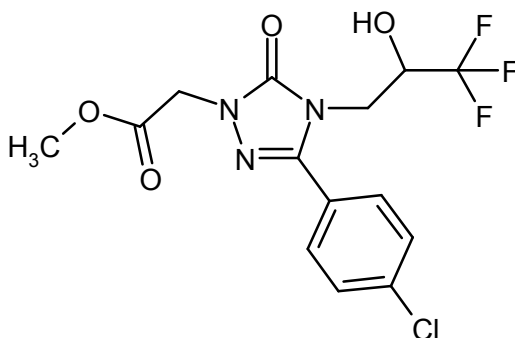
- 5 Se disolvieron 3,56 g (11,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en 100 ml de metanol, y se añadieron con enfriamiento en hielo 3,75 g (99,5 mmol) de borohidruro sódico. Después de 1,5 h, se añadieron lentamente 200 ml de ácido clorhídrico 1M. El metanol se eliminó en un evaporador rotatorio, y el residuo se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y luego con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 3,04 g (90 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,77$ (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 5A

{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo (*racemato*)



- 15 Se disolvieron 3,04 g (9,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A en 100 ml de acetonitrilo, y se añadieron 1,07 g (9,9 mmol) de cloroacetato de metilo, 2,73 g (19,8 mmol) de carbonato potásico y una punta de espátula de yoduro potásico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar hasta TA y se filtró. Se eliminaron los componentes volátiles del filtrado en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 3,70 g del compuesto del epígrafe con una pureza de aproximadamente 90 % (89 % del teórico).

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

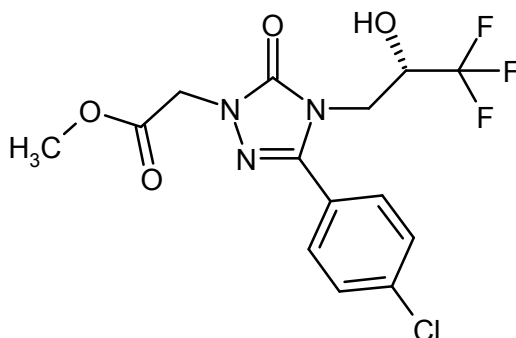
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,70$ (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,16-4,35 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

- 25 El compuesto racémico del Ejemplo 5A se separó por HPLC preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [preparación de muestra: 3,6 g de racemato disueltos en 54 ml de acetato de etilo/isohehexano (1:1 v/v), se separan en tres porciones en la columna; columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; fase móvil: gradiente de etapas isohehexano/acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo → isohehexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm]. De este modo, se obtuvieron 1,6 g del enantiómero 1 que eluye en primer lugar (Ejemplo 6A) y 1,6 g del enantiómero 2 que eluye último (Ejemplo 7A):

Ejemplo 6A

{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo

(enantiómero 1)

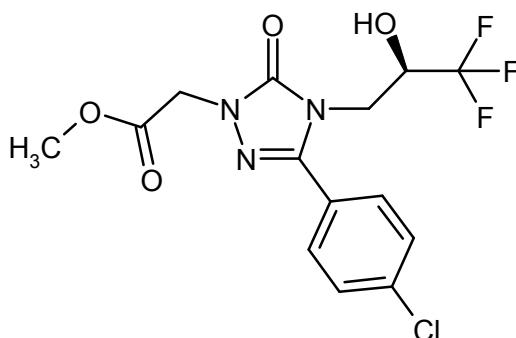


Enantiómero que eluye primero de la separación de racemato del Ejemplo 5A.

5 $T_r = 3,21$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: isohexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 7A

{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo (enantiómero 2)

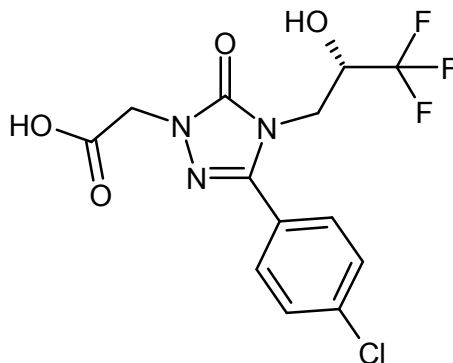


10 Enantiómero que eluye último de la separación de racemato del Ejemplo 5A.

$T_r = 4,48$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: isohexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 8A

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



15

El compuesto enantioméricamente puro del Ejemplo 6A (1,6 g, 4,21 mmol) se disolvió en 77 ml de metanol, y se añadieron 17 ml de una solución 1M de hidróxido de litio en agua. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se acidificó hasta pH 1 - 2 con ácido clorhídrico 1 N. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó sucesivamente con agua y ciclohexano y se

secó por succión. Un secado adicional bajo alto vacío dio 1,1 g (71 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

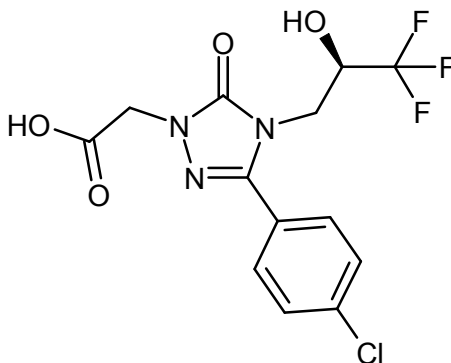
$[\alpha]_D^{20} = +3,4^\circ$ (metanol, c = 0,37 g/100 ml)

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

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 13,20 (s ancho, 1H).

Ejemplo 9A

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



El compuesto del epígrafe se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 8A a partir del Ejemplo 7A.

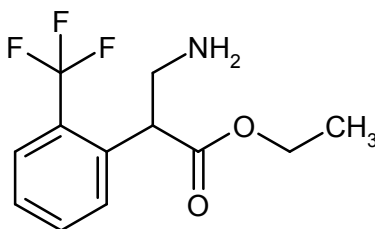
10 $[\alpha]_D^{20} = -4,6^\circ$ (metanol, c = 0,44 g/100 ml)

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 13,20 (s ancho, 1H).

Ejemplo 10A

15 3-Amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo



20 Se disolvieron 1,035 g (2,54 mmol) de 3-[[benciloxi]carbonil]amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo [para la preparación véase el Ejemplo 193A en el documento WO 2007/134862] en 24 ml de etanol y se sometió a hidrogenación en presencia de 100 mg de paladio al 10 % sobre carbón durante 3 h a presión atmosférica. El catalizador se separó entonces por filtración y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El residuo correspondía al compuesto del epígrafe.

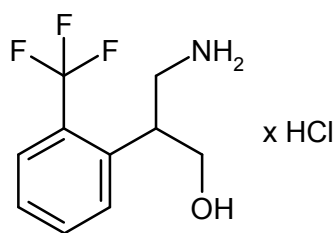
Rendimiento: 700 mg (96 % del teórico, 91 % de pureza de acuerdo con la CL/EM)

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,72$ min; $m/z = 262$ (M+H)⁺

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,73 (s ancho, 2H), 2,82 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,01-4,16 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,73 (d, 1H).

Ejemplo 11A

Clorhidrato de 3-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



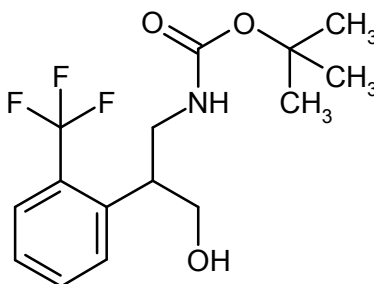
Una solución de 700 mg (2,44 mmol) de 3-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (Ejemplo 10A) en 10 ml de éter dietílico se añadió lentamente gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico, 3,9 ml, 3,9 mmol) que previamente se había enfriado hasta 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1 h y luego se enfrió una vez más hasta 0 °C. Se añadieron unas pocas gotas de agua hasta que cesó la generación de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró entonces y se añadió al filtrado 1 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó bajo alto vacío. Esto dio 390 mg (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,91$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,08 (t ancho, 1H), 3,33-3,44 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 2H), 5,34 (t, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,93 (s ancho, 3H).

Ejemplo 12A

{3-Hidroxi-2-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de *terc*-butilo

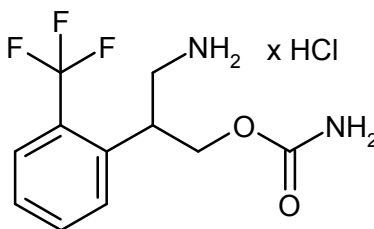


15 Se añadieron 265 mg (1,21 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a una mezcla de 310 mg (1,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 9,3 ml de dioxano y 9,3 ml de una solución acuosa concentrada al 5 % de bicarbonato sódico, y la solución se agitó a TA hasta que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (440 mg) correspondía al compuesto del epígrafe y se usó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

20 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; $m/z = 342$ (M+Na)⁺.

Ejemplo 13A

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



25 Una solución de 387 mg (1,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en 19,3 ml de acetonitrilo se enfrió hasta -15 °C, y se añadieron 148 μ l (1,70 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 5 min, se añadieron 10 ml de agua y se continuó agitando la mezcla de reacción a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo cuatro veces con

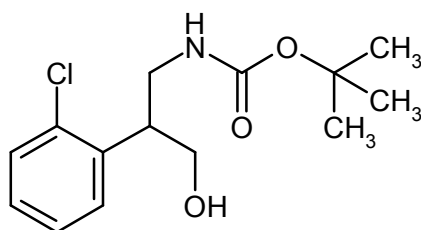
5 acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo 5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla se agitó durante 5 min. Una vez más, los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. El residuo (300 mg, aproximadamente 90 % de pureza) correspondía al compuesto del epígrafe y se hizo reaccionar seguidamente sin purificación adicional.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,42$ min; $m/z = 262$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,04-3,16 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 3,53-3,64 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 6,41-6,74 (s ancho, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,66-7,78 (m, 3H), 8,05 (s ancho, 3H).

Ejemplo 14A

10 [2-(2-Clorofenil)-3-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo

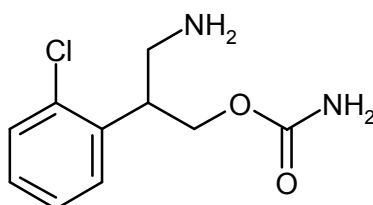


15 Se añadieron 705 mg (3,23 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a una solución de 300 mg (1,62 mmol) de 3-amino-2-(2-clorofenil)propan-1-ol [para la preparación véase el Ejemplo 9h en *Arch. Pharm.* 1968, 301 (10), 750-762] en 14 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó entonces con 100 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M (dos veces), solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 7). Esto dio 382 mg (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,98$ min; $m/z = 286$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15A

20 Carbamato de 3-amino-2-(2-clorofenil)propilo



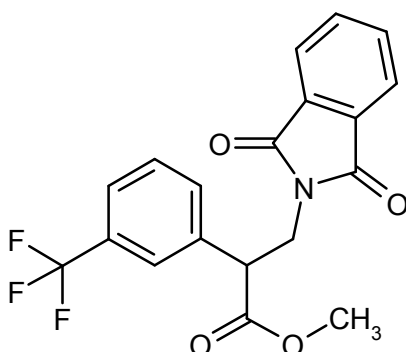
25 Una solución de 344 mg (1,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A en 86 ml de acetonitrilo se enfrió hasta -15 °C, y se añadieron 314 μ l (3,61 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 5 min, se añadieron 10 ml de agua y continuó la agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (118 mg, aproximadamente 85 % de pureza, aproximadamente 37 % del teórico) correspondía al compuesto del epígrafe y se hizo reaccionar seguidamente sin purificación adicional.

30 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,92$ min; $m/z = 229$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,78-2,90 (m, 2H), 3,31 (s ancho, 2H), 3,39-3,51 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 6,25-6,60 (s ancho, 2H), 7,25 (dt, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H).

Ejemplo 16A

3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo



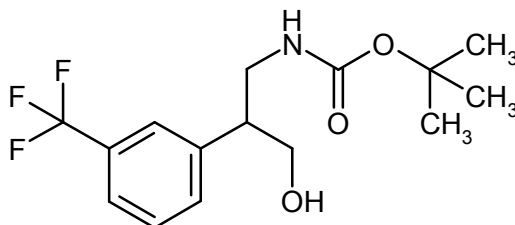
5 Durante aproximadamente 5 min, se añadió una solución de *n*-butil litio (1,6 M en hexano, 18,75 ml, 30 mmol) gota a gota a una solución, previamente enfriada hasta -20 °C, de 4,91 ml (35 mmol) de diisopropilamina en 50 ml de THF. La solución de LDA obtenida de este modo se enfrió hasta -78 °C, y se añadieron 15,1 ml de DMPU (1,3-dimetiltetrahydro-2(1*H*)-pirimidinona, 125 mmol). Después de 20 min a -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de 5,45 g (25 mmol) de [3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo en 35 ml de THF. Después de otros 20 min a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 7,20 g (30 mmol) de *N*-bromometiltalimida en 50 ml de THF. Se continuó agitando la mezcla de reacción inicialmente a -78 °C durante 1 h, luego sin baño de enfriamiento a TA durante la noche. Después de la adición de 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 50 ml de DMSO y se purificó en varias porciones por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 2,20 g (22 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,32$ min; $m/z = 378$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,33 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,75-7,87 (m, 4H).

Ejemplo 17A

{3-Hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de *terc*-butilo



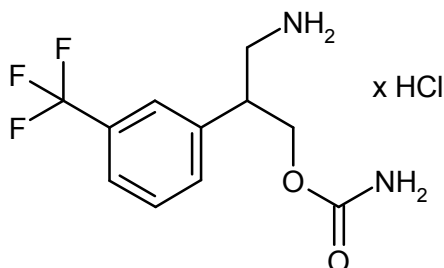
20 Se cargaron inicialmente en 19 ml de una mezcla de 2-propanol y agua (6:1 v/v) 550 mg (1,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A, y se añadieron 276 mg (7,29 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se ajustó hasta pH 5 mediante adición de glacial acético ácido. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C, y se continuó agitando a esta temperatura durante la noche. Una muestra analítica mostró que, de acuerdo con la CL/EM, el 3-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol libre era el componente principal [CL/EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,02$ min, $m/z = 220$ (M+H)⁺]. Después de enfriamiento ligero, la mezcla de reacción se despojó de los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Después de dos evaporaciones conjuntas, cada una con metanol y con tolueno, el residuo se secó bajo alto vacío. Este se disolvió entonces en 6 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y solución de bicarbonato sódico (5 % en agua), y se añadieron 402 μ l (1,75 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. Esta solución se agitó a TA durante la noche y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 351 mg (75 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,18$ min; $m/z = 220$ (M+H-C₄H₈-CO₂)⁺

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,30 (s, 9H), 2,94-3,05 (m, 1H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,54-3,66 (m, 2H), 4,68 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,49-7,58 (m, 4H).

Ejemplo 18A

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

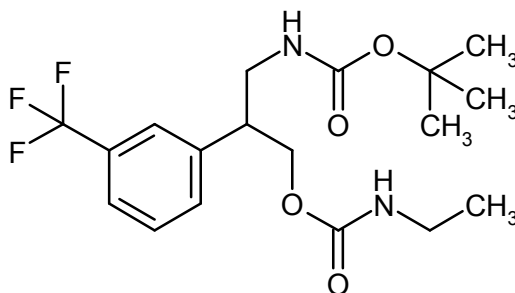


- Una solución de 350 mg (1,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A en 50 ml de acetonitrilo se enfrió hasta $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añadió gota a gota una solución de 191 μl (2,19 mmol) de isocianato de clorosulfonilo en 10 ml de acetonitrilo. Después de 5 min, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo 5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano, y la mezcla se agitó durante 5 min. Una vez más, los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. El residuo (385 mg) correspondía al compuesto del epígrafe bruto con una pureza de aproximadamente 60 % de acuerdo con la CL/EM (aproximadamente 70 % del teórico); este material se hizo reaccionar seguidamente sin purificación.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,52\text{ min}$; $m/z = 263\text{ (M+H)}^+$.

Ejemplo 19A

- 15 Etilcarbamato de 3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo



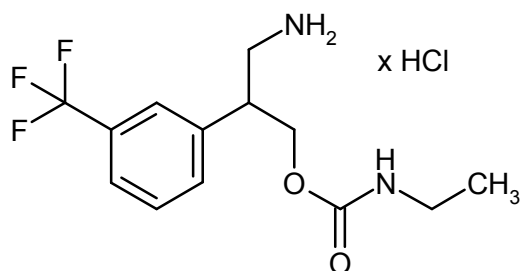
- Se añadieron 5 mg (42 μmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 66 μl (0,84 mmol) de isocianato de etilo a una solución de 134 mg (0,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A en 2,5 ml de piridina. La mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación, se añadieron otros 66 μl de isocianato de etilo, y la mezcla se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 0,5 ml de solución de amoníaco (35 % en agua). Los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo un poco de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N, y la solución se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 110 mg (67 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15\text{ min}$; $m/z = 391\text{ (M+H)}^+$

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,95 (t, 3H), 1,29 (s, 9H), 2,94 (quin, 2H), 3,17-3,28 (m, 3H), 4,11-4,24 (m, 2H), 6,87 (t ancho, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,50-7,62 (m, 4H).

Ejemplo 20A

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

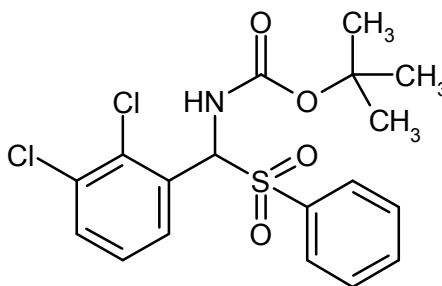


5 Se disolvieron 105 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A en 2 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C hasta que la reacción se había completado (aproximadamente 2 h). Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 91 mg del compuesto del epígrafe con una pureza de aproximadamente 83 % de acuerdo con la CL/EM (aproximadamente 86 % del teórico); este material se hizo reaccionar seguidamente sin purificación adicional.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,65$ min; $m/z = 291$ (M+H)⁺.

Ejemplo 21A

10 [(2,3-Diclorofenil)(fenilsulfonil)metil]carbamato de *terc*-butilo

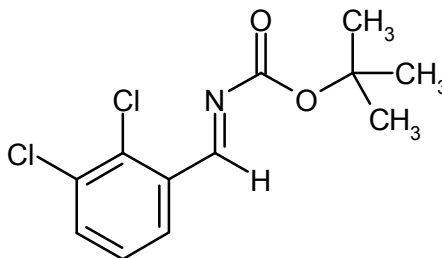


15 A TA, se cargaron inicialmente en 55 ml de metanol/agua (1:2) 2,23 g (19,0 mmol) de carbamato de *terc*-butilo y 6,25 g (38,1 mmol) de sal sódica del ácido bencenosulfínico, y 5,00 g (28,6 mmol) de 2,3-diclorobenzaldehído y, a continuación, se añadieron 1,43 ml (37,9 mmol) de ácido fórmico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. El sólido precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua y dos veces con éter dietílico. Del filtrado de éter, se recuperaron 3,47 g de 2,3-diclorobenzaldehído después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio. El sólido que se separó por filtración con succión se secó bajo alto vacío. Esto dio 2,22 g (19 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,93 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 1,21 (s, 9H).

Ejemplo 22A

[(*E*)-(2,3-Diclorofenil)metilideno]carbamato de *terc*-butilo



25 Se secaron 4,42 g (32,0 mmol) de carbonato potásico al calor bajo alto vacío y luego se enfrió hasta TA bajo una atmósfera de argón. Se añadieron 52 ml de THF anhidro y 2,22 g (5,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con un poco de THF. Se eliminó el disolvente de los filtrados reunidos en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 1,38 g (94 % del teórico) del

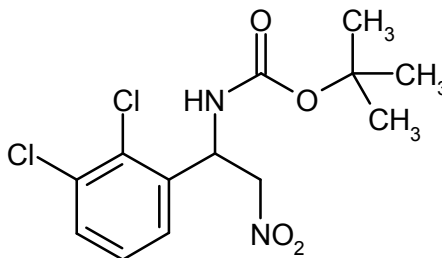
compuesto del epígrafe.

EM: $m/z = 274 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 23A

5 [1-(2,3-Diclorofenil)-2-nitroetil]carbamato de *terc*-butilo



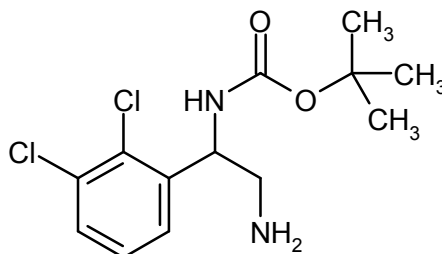
10 Se añadieron 263 μ l (1,51 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 10,1 ml (186 mmol) de nitrometano, y la solución amarilla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se añadieron 1,38 g (5,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se eliminaron todos los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 12]. Esto dio 865 mg (51 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,17$ min; $m/z = 333 (M-H)^-$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,07 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,62 (t, 1H), 1,34 (s, 9H).

15 **Ejemplo 24A**

[2-Amino-1-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo



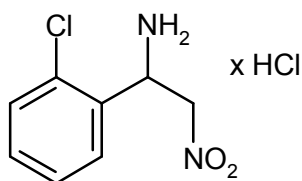
20 Una solución de 440 mg (1,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A en 100 ml de metanol se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo continuo dotado de un cartucho de níquel Raney (H-Cube de Thales Nano, Budapest, Modelo HC-2-SS) a un caudal de 1 ml/min, a temperatura de 40 °C y a presión normal. Después de que finalizara la reacción, se eliminó el metanol de la solución en un evaporador rotatorio y el residuo se secó rápidamente bajo alto vacío. Esto dio 370 mg (91 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,76$ min; $m/z = 305 (M+H)^+$

25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,55 (d ancho, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,59 (d, 1H), 1,66 (s ancho, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 25A

Clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-2-nitroetanamina



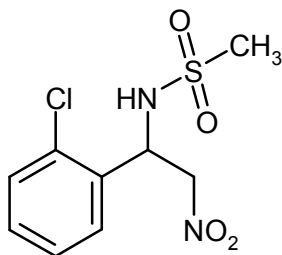
5 Se añadieron 10 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 1,037 g (3,45 mmol) de [1-(2-clorofenil)-2-nitroetil]carbamato de *terc*-butilo [véase, por ejemplo, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50 (9), 1016] en 10 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo 5 ml de diclorometano, y se eliminó una vez más el disolvente de la mezcla en un evaporador rotatorio y luego se secó bajo alto vacío. Esto dio 898 mg del compuesto del epígrafe (cuantitativo, todavía contiene aproximadamente 8 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,34$ min; $m/z = 200$ (M+H) $^+$

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,18 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 5,38 (dd, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 9,10 (s ancho, 3H).

Ejemplo 26A

N-[1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil]metanosulfonamida



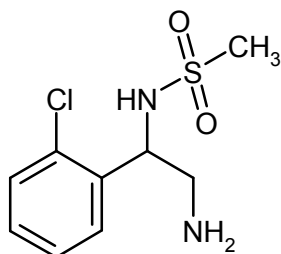
15 A TA, se añadieron 182 μl (2,35 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 300 mg (aproximadamente 93 % de pureza, 1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A en 7,2 ml de piridina, y la mezcla se agitó durante 1 h. La piridina se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 20]. Esto dio 221 mg (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,82$ min; $m/z = 279$ (M+H) $^+$

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,68 (s, 3H), 4,68 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 5,57 (td, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ejemplo 27A

N-[2-Amino-1-(2-clorofenil)etil]metanosulfonamida



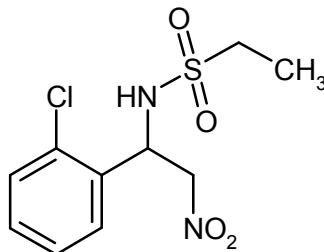
25 Una solución de 221 mg (0,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A en 45 ml de metanol se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo continuo dotado de un cartucho de níquel Raney (H-Cube de Thales Nano, Budapest, Modelo HC-2-SS) a un caudal de 1 ml/min, a temperatura de 45 °C y a presión normal. Después de que finalizara la reacción, se eliminó el metanol de la solución en un evaporador rotatorio y el residuo se secó rápidamente bajo alto vacío. Esto dio 186 mg (94 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,33$ min; $m/z = 249$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,60 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,50-4,40 (s ancho, 3H), 4,69 (dd, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H).

Ejemplo 28A

N-[1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil]etanosulfonamida



5

A TA, se añadieron 219 μl (2,31 mmol) de cloruro de etanosulfonilo a una solución de 295 mg (aproximadamente 93 % de pureza, 1,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A en 7,0 ml de piridina, y la mezcla se agitó durante 1 h. La piridina se eliminó entonces en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 20]. Esto dio 230 mg (aproximadamente 90 % de pureza de acuerdo con la CL/EM, 61 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

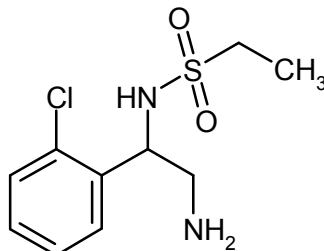
10

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,88$ min; $m/z = 293$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,02 (t, 3H), 2,68 (dq, 1H), 2,82 (dq, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,89 (dd, 1H), 5,55 (td, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 29A

15 *N*-[2-Amino-1-(2-clorofenil)etil]etanosulfonamida



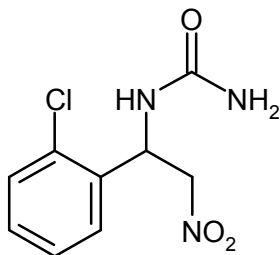
De forma análoga al Ejemplo 27A, 230 mg (0,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A dieron 190 mg (aproximadamente 90 % de pureza de acuerdo con la CL/EM, 83 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,43$ min; $m/z = 263$ (M+H) $^+$

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,11 (t, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,69-2,84 (m, 2H), 2,93 (dq, 1H), aproximadamente 3,35-4,50 (s ancho, 3H), 4,69 (dd, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,33-7,46 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H).

Ejemplo 30A

1-[1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil]urea



25 A TA, se cargaron inicialmente en 12 ml de agua/metanol (1:1 v/v) 300 mg (aproximadamente 93 % de pureza, 1,18

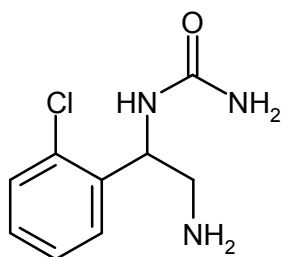
mmol) del compuesto del Ejemplo 25A, y se añadieron 287 mg (3,53 mmol) de cianato potásico. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 120 mg (41 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,67$ min; $m/z = 244$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,73 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 5,71 (s ancho, 2H), 5,77 (dt, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,35 (dt, 1H), 7,40 (dt, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Ejemplo 31A

1-[2-Amino-1-(2-clorofenil)etil]urea



10

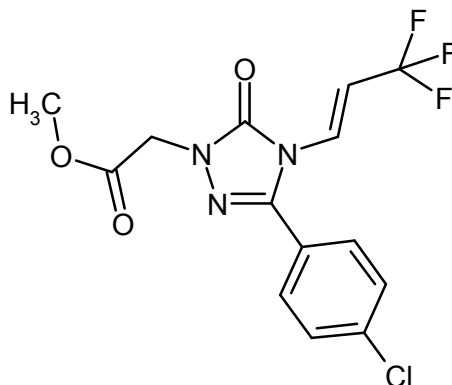
De forma análoga al Ejemplo 27A, 120 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 30A dieron 94 mg (72 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,24$ min; $m/z = 214$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,64 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,32 (s ancho, 2H), 4,93 (td, 1H), 5,57 (s ancho, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H).

Ejemplo 32A

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



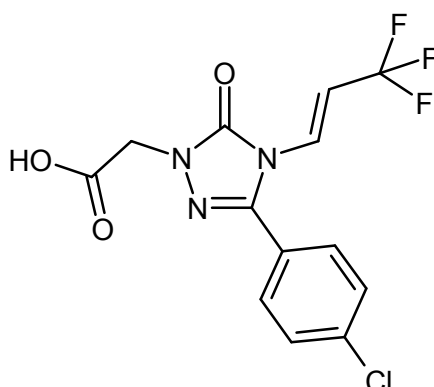
20 A TA, se cargaron inicialmente en 5,3 ml de piridina 280 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A junto con 108 mg (0,89 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, se añadieron 0,31 ml (1,84 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico poco a poco y la mezcla se agitó durante 12 h. La piridina se eliminó entonces en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 230 mg (86 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,72 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,68 (s, 4H).

Ejemplo 33A

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



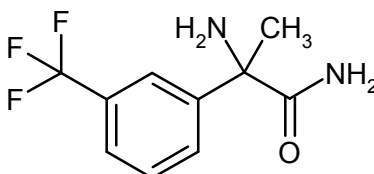
5 Se disolvieron 260 mg (0,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 32A en 5 ml de metanol, y se añadieron 2,87 ml (2,87 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se diluyó con DMSO. Esta solución se purificó entonces directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 215 mg (86 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,64 (s, 2H), 6,79-6,92 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,68 (s, 4H), 13,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 34A

10 2-Amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



15 Se cargaron inicialmente 138 ml de agua, 108 ml de solución acuosa concentrada al 25 % de amoníaco y 173 ml de etanol. Se añadieron 108 g (574 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etanona, 30 g (574 mmol) de cianuro sódico y 31 g (631 mmol) de cloruro amónico. La mezcla se agitó en un autoclave a 70 °C durante 20 h. El etanol se eliminó entonces en un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo cuatro veces, en cada caso, con 500 ml de éter dietílico. Se añadieron sulfato de magnesio y carbón activado a la fases orgánicas reunidas, y la mezcla se separó por filtración con succión a través de Kieselguhr. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía sobre 2 kg de gel de sílice 60 (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:1 a 1:1).

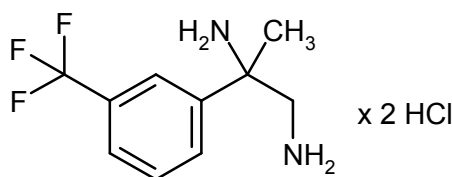
20 Con enfriamiento en hielo, se añadieron 500 ml de ácido clorhídrico concentrado lentamente al intermedio 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propionitrilo obtenido de este modo [56 g, 46 % del teórico; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,78 (s, 3H), 2,14 (s ancho, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,96 (s, 1H)]. La suspensión se agitó a TA durante la noche. En un evaporador rotatorio, se redujo entonces el volumen hasta aproximadamente 150 ml. Se añadieron 250 ml de acetona, y se eliminaron entonces todos los volátiles en un evaporador rotatorio. Con enfriamiento con hielo, se añadieron a la suspensión sólida que quedó 125 ml de solución de amoníaco concentrado. 25 La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 min. Los cristales formados se separaron por filtración con succión, se secaron por presión y se lavaron dos veces, en cada caso, con 50 ml de agua hielo y luego con pentano. El producto se secó bajo alto vacío. Esto dio 43 g (32 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

EM (IEPpos): $m/z = 233$ (M+H)⁺

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,82 (s, 3H), 1,85 (s ancho, 2H), 5,54 (s ancho, 1H), 7,26 (s ancho, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplo 35A

Clorhidrato de 2-[3-(trifluorometil)fenil]propano-1,2-diamina

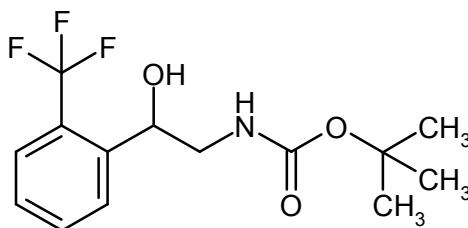


Una suspensión de 500 mg (2,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 34A en 20 ml de éter dietílico se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron lentamente 3,72 ml de solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico, 3,72 mmol). Después de 15 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Con enfriamiento con hielo, se añadieron lentamente, gota a gota 5 ml de una solución acuosa concentrada al 5 % de tartrato sódico potásico. La mezcla se diluyó con 40 ml de éter dietílico y 40 ml de solución concentrada al 5 % de tartrato sódico potásico y luego se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se añadieron 3 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se eliminaron los componentes volátiles de la mezcla en un evaporador rotatorio. De acuerdo con la CL/EM, el residuo (153 mg) contenía el compuesto del epígrafe en una cantidad de aproximadamente 35 %, y este se hizo reaccionar seguidamente como tal, sin purificación adicional.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,23$ min; $m/z = 219$ (M+H)⁺.

Ejemplo 36A

{2-Hidroxi-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo



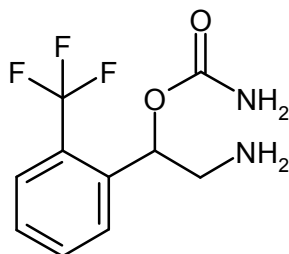
A TA, se añadieron 963 μ l (4,19 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a una solución de 430 mg (2,1 mmol) de 2-hidroxi-2-[(2-trifluorometil)fenil]etanamina en 20 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 100 ml de acetato de etilo y se lavó, en cada caso, dos veces con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 470 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; $m/z = 306$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H), 3,04-3,18 (m, 2H), 4,64-4,73 (m, 1H), 5,59 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,52-7,65 (m, 4H).

Ejemplo 37A

Carbamato de 2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo



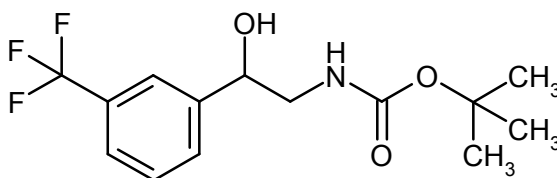
Una solución de 420 mg (1,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A en 100 ml de acetonitrilo se enfrió hasta -15 °C, y se añadió gota a gota una solución de 168 μ l (1,93 mmol) de isocianato de clorosulfonilo en 10 ml de acetonitrilo. Después de 5 min, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato

sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (321 mg, aproximadamente 90 % de pureza, 85 % del teórico) correspondía al compuesto del epígrafe y se hizo reaccionar seguidamente sin purificación adicional.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,49$ min; $m/z = 249$ (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 38A**

{2-Hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo



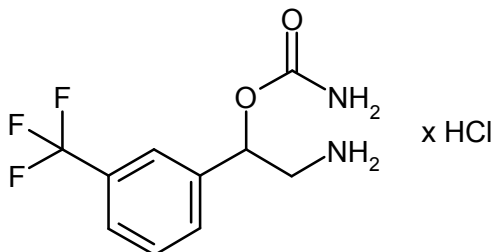
- 10 A TA, se añadieron 3,2 ml de una solución acuosa concentrada al 5 % de bicarbonato sódico y 91 mg (0,41 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a una solución de 85 mg (0,41 mmol) de 2-hidroxi-2-[(3-trifluorometil)fenil]etanamina [para la preparación, véase *J. Med. Chem.* 1968, 11, 1258-1262] en 3,2 ml de dioxano, y la mezcla se agitó hasta que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extrajo entonces tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (88 mg, 70 % del teórico) correspondía al compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; $m/z = 304$ (M-H)⁻

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H), 3,04-3,19 (m, 2H), 4,61-4,74 (m, 1H), 5,59 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,50-7,67 (m, 4H).

Ejemplo 39A

Clorhidrato de carbamato de 2-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilo



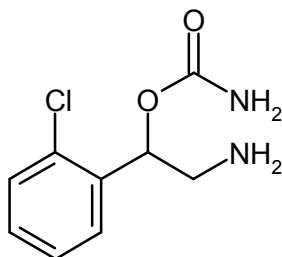
- 20 De forma análoga al Ejemplo 37A, se hicieron reaccionar 85 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A. El carbamato de 2-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilo obtenido de este modo se agitó durante 5 min con 2 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 73 mg (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,08$ min; $m/z = 249$ (M+H)⁺

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,16-3,29 (m, 2H), 5,82 (dd, 1H), 6,79 (s ancho, 2H), 7,63-7,78 (m, 4H), 8,18 (s ancho, 3H).

Ejemplo 40A

Carbamato de 2-amino-1-(2-clorofenil)etilo



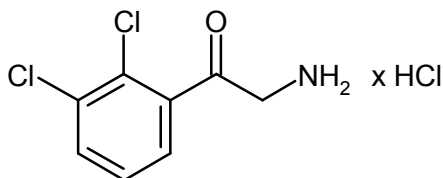
De forma análoga al Ejemplo 37A, 114 mg (0,42 mmol) de [2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *tert*-butilo dieron 46 mg (51 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,88$ min; $m/z = 215$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,73 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 5,71 (dd, 1H), 6,65 (s ancho, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H).

Ejemplo 41A

Clorhidrato de 2-amino-1-(2,3-diclorofenil)etanona



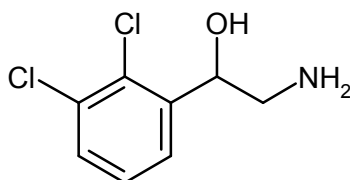
- 10 A TA, se añadieron 411 mg (4,33 mmol) de diformilamida sódica a 1,0 g (3,73 mmol) de 2-bromo-1-(2,3-diclorofenil)etanona [para la preparación, véase por ejemplo, la patente estadounidense 5.831.132] en 4 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se calentó entonces hasta 70 °C y se filtró mientras estaba todavía caliente. El sólido que quedó se lavó con 2 ml de acetonitrilo caliente. Se eliminó el disolvente de los filtrados reunidos en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo oleoso marrón oscuro 10 ml
- 15 de una solución etanólica concentrada al 5 % de cloruro de hidrógeno, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y el sólido amarillo que quedó se agitó en 20 ml de éter dietílico en ebullición. Después de enfriar hasta TA, el sólido se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó bajo alto vacío. Esto dio 410 mg (46 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 21]: $T_r = 0,78$ min; $m/z = 204$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,51 (s ancho, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,52 (s ancho, 3H).

Ejemplo 42A

2-Amino-1-(2,3-diclorofenil)etanol



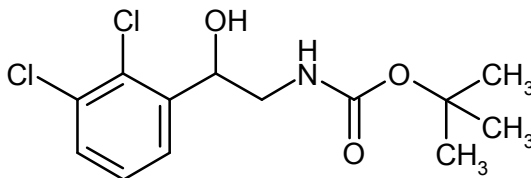
- 25 Bajo argón, se cargaron inicialmente en 2 ml de metanol 300 mg (1,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A. Se añadieron 189 mg (5,0 mmol) de borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N lentamente hasta que cesó la generación de gas, y el metanol se eliminó entonces en un evaporador rotatorio. El residuo acuoso se alcalinizó mediante adición de solución de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un
- 30 evaporador rotatorio. El residuo (189 mg, 74 % del teórico) correspondía al compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,48$ min; $m/z = 206$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,60-1,99 (s ancho, 2H), 2,45-2,52 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 4,83 (dd, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,53 (d, 2H).

Ejemplo 43A

[2-(2,3-Diclorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de *terc*-butilo



5

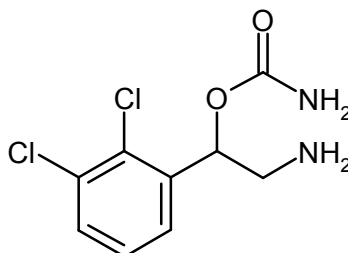
A TA, se añadieron 281 μl (1,22 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a una solución de 126 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A en 5 ml de acetonitrilo y 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó durante la noche. Los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 117 mg (62 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; $m/z = 306$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 3,03-3,21 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,52 (d, 2H).

Ejemplo 44A

Carbamato de 2-amino-1-(2,3-diclorofenil)etilo



15

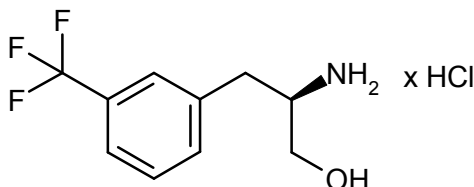
De forma análoga al Ejemplo 37A, 117 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A dieron 62 mg (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,52$ min; $m/z = 263$ (M+H) $^+$

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,57 (s ancho, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 5,69 (dd, 1H), 6,44-6,97 (2 s ancho, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H).

Ejemplo 45A

Clorhidrato de (2*R*)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



25 A 0 $^{\circ}\text{C}$, se añadieron 4,29 ml de solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico, 4,29 mmol) lentamente a una suspensión de 500 mg (2,14 mmol) de ácido (2*R*)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanocarboxílico en 20 ml de éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min y luego se calentó bajo reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta 0 $^{\circ}\text{C}$, se añadieron gota a gota 5 ml de una solución acuosa concentrada al 5 % de tartrato de sodio y aluminio. La mezcla se diluyó con 40 ml de éter dietílico y 40 ml de solución concentrada al 5 % de tartrato de sodio y aluminio y luego se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con éter dietílico. Las

30 fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se añadieron 3 ml de una solución 4 N de cloruro de

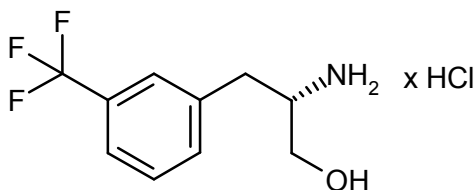
hidrógeno en dioxano y los componentes volátiles se eliminaron de la mezcla en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 410 mg (67 % del teórico, aproximadamente 90 % de pureza de acuerdo con la CL/EM) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 0,59$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,91-3,08 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 1H), 5,40 (s ancho, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,16 (m ancho, 3H).

Ejemplo 46A

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



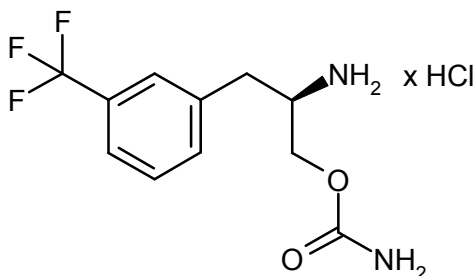
- 10 De forma análoga al Ejemplo 45A, se hicieron reaccionar 500 mg de ácido (2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanocarboxílico. Esto dio 517 mg (89 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 0,59$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,91-3,06 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 5,37 (s ancho, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,07-8,24 (m ancho, 3H).

Ejemplo 47A

Clorhidrato de carbamato de (2R)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propilo



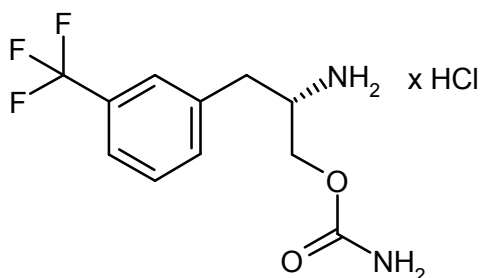
- 20 A -15 °C, se añadieron 38 μ l (0,44 mmol) de isocianato de clorosulfonilo lentamente a una solución de 100 mg (0,31 mmol) de {1-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de (2R)-*tert*-butilo (para la preparación, véase la solicitud de patente estadounidense 2008/0242694, Ejemplo [0440]) en 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, a continuación, se añadieron 3 ml de agua y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio una primera fracción (21 mg) del compuesto del epígrafe (en parte como sal formiato) y una fracción (17 mg) del compuesto correspondiente que todavía estaba protegido con Boc. La última fracción se agitó durante 30
- 25 min con 3 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y luego se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio y luego bajo alto vacío. El residuo (16 mg) correspondía al compuesto del epígrafe puro. Se reunieron ambas fracciones del compuesto del epígrafe y se usaron para preparar los siguientes compuestos.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 0,76$ min; $m/z = 263$ (M+H)⁺

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,91-3,11 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 6,64 (s ancho, 2H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,19 (s ancho, 3H).

Ejemplo 48A

Clorhidrato de carbamato de (2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propilo

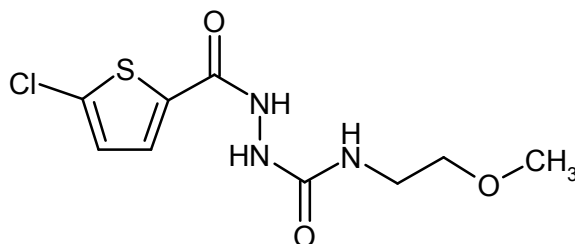


- 5 A -15 °C, se añadieron 51 μ l (0,70 mmol) de isocianato de clorosulfonilo lentamente a una solución de 160 mg (0,50 mmol) de {1-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de (2*S*)-*terc*-butilo (para la preparación, véase la solicitud de patente estadounidense 2008/0242694, Ejemplo [0464]) en 7,6 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se añadió entonces 1 ml de agua y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Una muestra analítica mostró la conversión completa en el producto deseado de acuerdo con la CL/EM. Después de enfriar hasta TA, los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y finalmente bajo alto vacío. El residuo (80 mg, 53 % del teórico) correspondía al compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,67$ min; $m/z = 263$ (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 49A**

2-[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]-*N*-(2-metoxietil)hidrazinacarboxamida

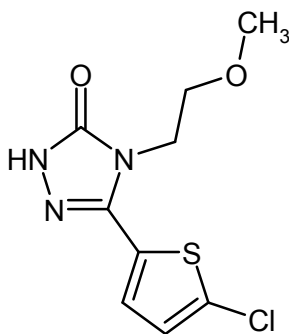


- 15 A 50 °C, se suspendieron sustancialmente 3,1 g (17,55 mmol) de 5-clorotieno-2-carbohidrazida en 30 ml de THF seco. A continuación, se añadieron gota a gota 1,81 g (17,90 mmol) de 1-isocianato-2-metoxietano disuelto en 30 ml de THF. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se trituró con éter dietílico. Los cristales se separaron por filtración con succión, se lavaron con éter dietílico y se secó bajo alto vacío. Esto dio 4,87 g (100 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,14$ - $3,21$ (m, 2H), $3,28$ - $3,36$ (m, 5H), $6,52$ (s ancho, 1H), $7,22$ (d, 1H), $7,70$ (d, 1H), $7,97$ (s, 1H), $10,24$ (s, 1H).

20 **Ejemplo 50A**

5-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



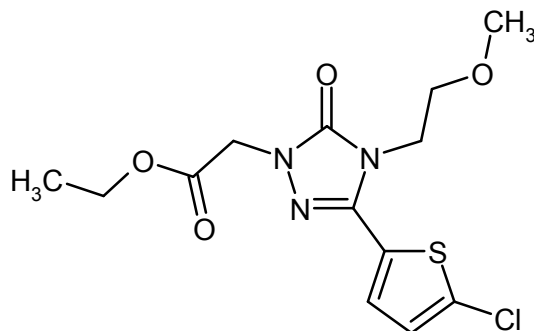
- 25 Se disolvieron 4,85 g (17,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A en 17 ml (52,39 mmol) de solución acuosa 3 M de hidróxido sódico y se calentó bajo reflujo durante 168 h. Después de 16, 40, 64 y 88 h, en cada caso, se añadieron otros 1,05 g (26,19 mmol, 104,76 mmol en total) de hidróxido sódico sólido. Usando ácido clorhídrico 1M, la reacción se ajustó hasta pH 10, y la mezcla se extrajo dos veces, en cada caso, con 30 ml de acetato de etilo. Las

fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 2,44 g (54 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,20 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 12,04 (s, 1H).

Ejemplo 51A

5 [3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de etilo



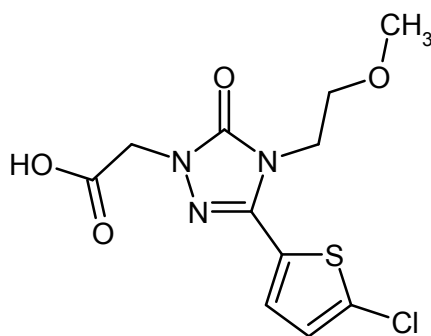
10 Se suspendieron 2,4 g (9,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A y 2,55 g (18,48 mmol) de carbonato potásico en 48 ml de acetonitrilo. A continuación, se añadieron 1,08 ml (10,17 mmol) de cloroacetato de etilo, y la mezcla se calentó bajo reflujo a 80 °C durante 4,5 h. A continuación, se añadieron otros 113 mg (0,92 mmol) de cloroacetato de etilo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante otras 2 h. La suspensión se filtró entonces a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo, el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 3,24 g (100 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 22]: T_r = 2,42 min; m/z = 346 (M+H) $^+$

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (t, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo 52A

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



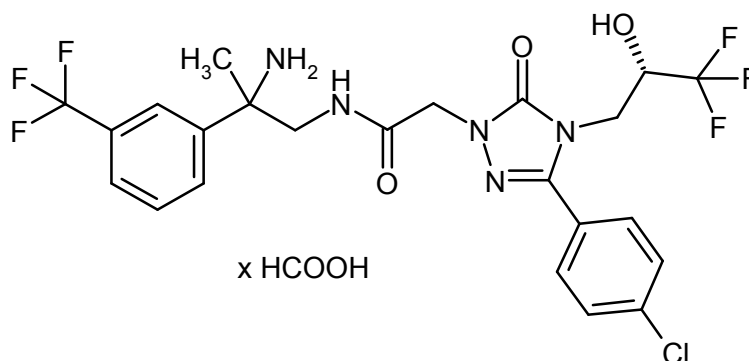
20 Se disolvieron 3,2 g (9,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A en 28 ml de metanol. A continuación, se añadieron 2,82 ml de una solución acuosa concentrada al 20 % de hidróxido potásico. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. En un evaporador rotatorio, se redujo a la mitad la proporción de metanol. La mezcla se diluyó entonces con agua y se extrajo una vez con 15 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con 920 μl de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces, en cada caso, con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El secado del residuo bajo alto vacío dio 2,34 g (80 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 CL/EM [Procedimiento 22]: T_r = 2,05 min; m/z = 318 (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,20 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 13,14 (s ancho, 1H).

Ejemplo 53A

Hidroformiato de *N*-[2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (mezcla de diastereómeros)



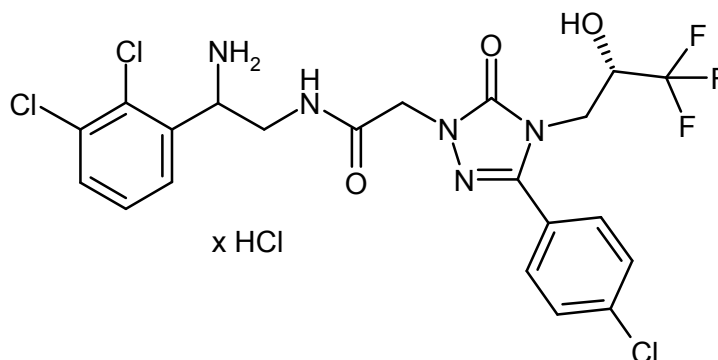
- 5 Una mezcla de 166 mg (0,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 131 mg (0,68 mmol) de EDC y 92 mg (0,68 mmol) de HOBt en 4 ml de DMF se agitó inicialmente a TA durante 10 min, y luego se añadió gota a gota a una solución de 152 mg del compuesto del Ejemplo 35A (pureza aproximada de 35 %) y 158 μ l (0,91 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 min, a continuación se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se separó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 9].
- 10 Esto dio 84 mg (30 % del teórico) del compuesto del epígrafe puro.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,88$ min; $m/z = 566$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,39 (s, 3H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,28 (s ancho, 1H), 4,35-4,49 (m, 2H), 7,51-7,67 (m, 4H), 7,74 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,18 (s, 1H).

Ejemplo 54A

- 15 Clorhidrato de *N*-[2-amino-2-(2,3-diclorofenil)etil]-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (diastereómero 1)



- Se añadieron 5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 147 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 19 en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo otros 5 ml de diclorometano, y se eliminó una vez más el disolvente de la mezcla en un evaporador rotatorio y luego se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 1 M a la fracción que contenía producto y se eliminaron todos los componentes volátiles de la mezcla en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 127 mg (96 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

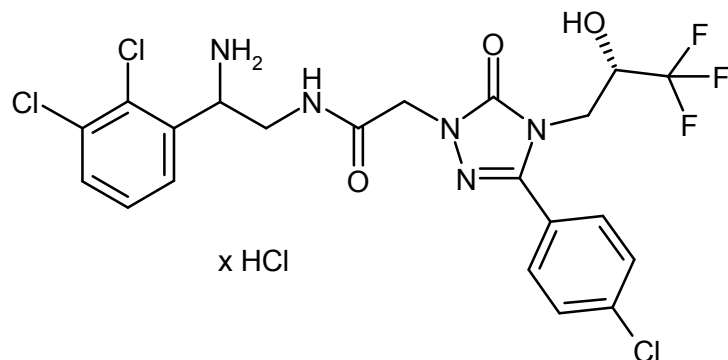
- 25 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,85$ min; $m/z = 552$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,47-3,59 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,37-4,50 (m [AB], 2H), 4,80-4,91 (m, 1H), 6,92 (d ancho, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,67-7,80 (m, 4H), 8,45 (t, 1H), 8,67 (s ancho, 3H).

Ejemplo 55A

- 30 Clorhidrato de *N*-[2-amino-2-(2,3-diclorofenil)etil]-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-

dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 2*)

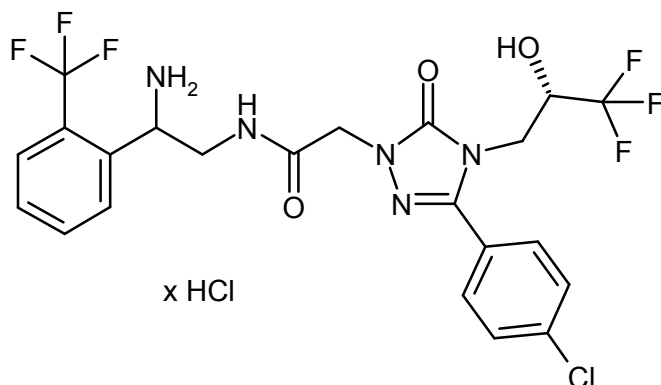


De forma análoga al Ejemplo 54A, 147 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 20 dieron 115 mg (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,51 (dt, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,81-4,91 (m, 1H), 6,93 (d ancho, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,70-7,76 (m, 4H), 8,44 (t, 1H), 8,69 (s ancho, 3H).

Ejemplo 56A

- 10 Clorhidrato de *N*-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 1*)



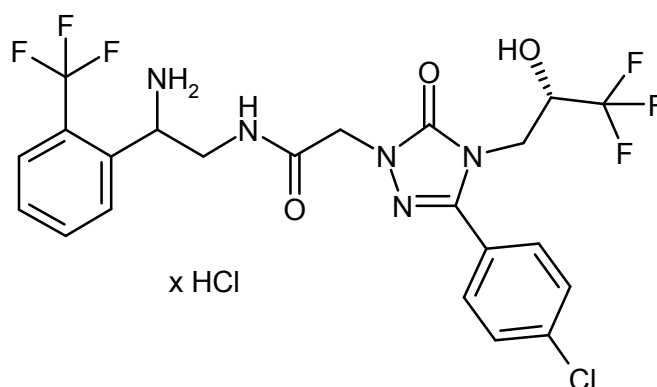
- 15 Se añadieron 5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 145 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 14 en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo otros 5 ml de diclorometano, y una vez más, se eliminó el disolvente de la mezcla en un evaporador rotatorio y luego se secó bajo alto vacío. Esto dio 130 mg (91 % del teórico) del compuesto del epígrafe (que todavía contenía aproximadamente 7 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,97$ min; $m/z = 552$ (M+H) $^+$

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,44-3,55 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,21-4,35 (m, 1H), 4,39-4,52 (m [AB], 2H), 4,54-4,67 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,79-7,88 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,76 (s ancho, 3H).

Ejemplo 57A

Clorhidrato de *N*-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 2*)



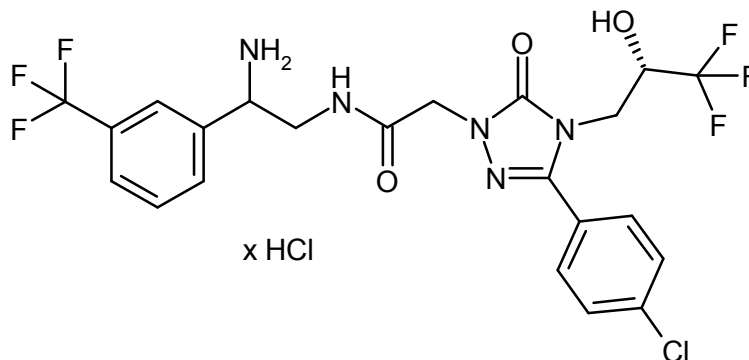
De forma análoga al Ejemplo 56A, 117 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 15 dieron 104 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe (que todavía contenía aproximadamente 5 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

5 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,97$ min; $m/z = 552$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,44-3,54 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 4,39-4,50 (m [AB], 2H), 4,54-4,67 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,61-7,69 (m, 3H), 7,74 (d, 2H), 7,78-7,90 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,79 (s ancho, 3H).

Ejemplo 58A

10 Clorhidrato de *N*-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (mezcla de diastereómeros)



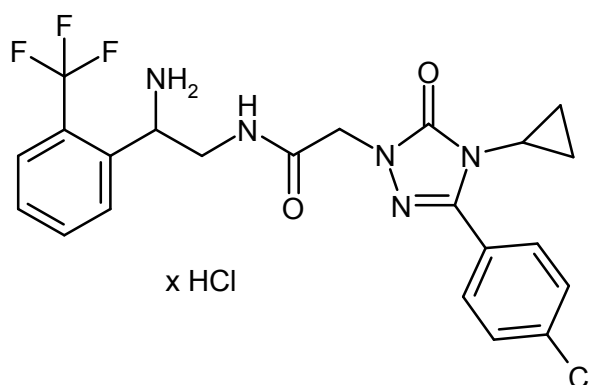
15 De forma análoga al Ejemplo 56A, 235 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 34 dieron 220 mg (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe (que todavía contenía aproximadamente 5 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,87$ min; $m/z = 552$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,50-3,61 (m, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,36-4,49 (m, 2H), 4,54 (t ancho, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,61-7,71 (m, 3H), 7,72-7,82 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,42 (t ancho, 1H), 8,60 (s ancho, 3H).

20 **Ejemplo 59A**

Clorhidrato de *N*-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*racemato*)



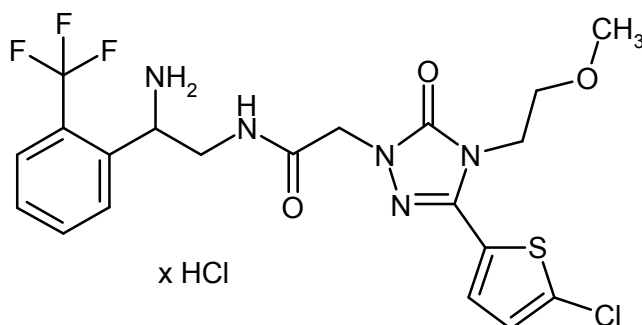
De forma análoga al Ejemplo 56A, 44 mg (62 μ mol) del compuesto del Ejemplo 65 dieron 40 mg (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe (que todavía contenía aproximadamente 22 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,72$ min; $m/z = 480$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,51-0,62 (m, 2H), 0,86-0,95 (m, 2H), 3,18 (tt, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,55-4,62 (m, 1H), 7,57-7,69 (m, 3H), 7,75-7,89 (m, 4H), 7,98 (d, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,72 (s ancho, 3H).

Ejemplo 60A

- 10 Clorhidrato de *N*-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*racemato*)



De forma análoga al Ejemplo 56A, 44 mg (60 μ mol) del compuesto del Ejemplo 66 dieron 40 mg (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe (que todavía contenía aproximadamente 20 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

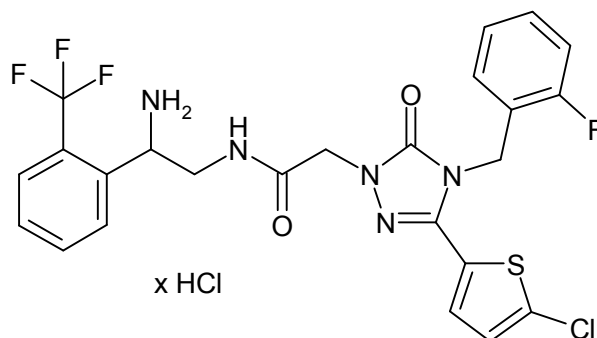
- 15

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,72$ min; $m/z = 504$ (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,21 (s, 3H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,56-4,62 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,76 (s ancho, 3H).

- 20 **Ejemplo 61A**

Clorhidrato de *N*-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*racemato*)



De forma análoga al Ejemplo 56A, 49 mg (60 μ mol) del compuesto del Ejemplo 67 dieron 47 mg (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe (que todavía contenía aproximadamente 30 % de dioxano de acuerdo con la RMN de ^1H).

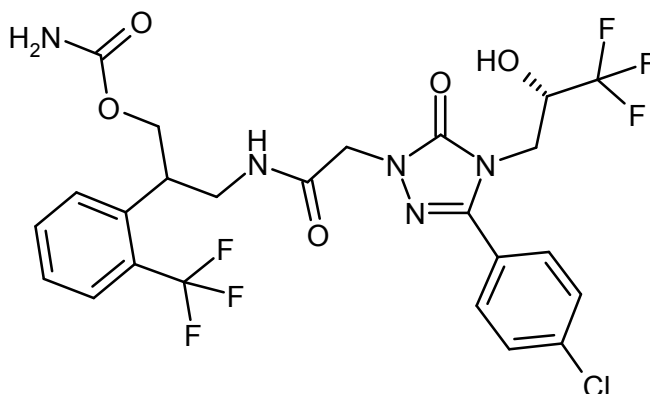
5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,83$ min; $m/z = 554$ ($M+H$) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,44-3,54 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,55-4,64 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,37 (q, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,80-7,89 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,75 (s ancho, 3H).

Ejemplos de trabajo:

10 Ejemplo 1

Carbamato de 3-[[{(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]propilo (mezcla de diastereómeros)



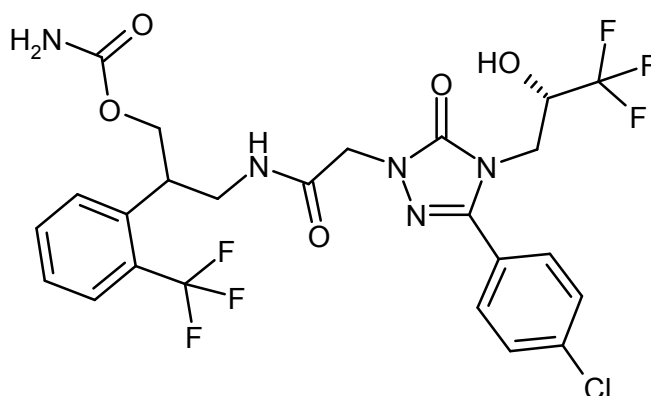
15 Se agitó a TA durante la noche una mezcla de 366 mg (1,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 299 mg (1,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 288 mg (1,50 mmol) de EDC, 203 mg (1,50 mmol) de HOBt y 348 μ l (2,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 25 ml de DMF. Se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 340 mg (56 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ ($M+H$) $^+$.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 10a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 2 y Ejemplo 3.

Ejemplo 2

25 Carbamato de 3-[[{(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]propilo (diastereómero 1)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 340 mg del compuesto del Ejemplo 1 de acuerdo con el Procedimiento 10a. El material obtenido de este modo (170 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 160 mg del compuesto del epígrafe puro.

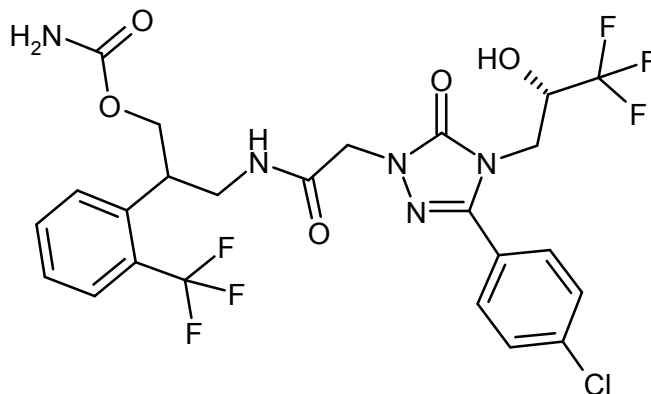
HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 2,30$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = aproximadamente 3,26-3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,21-4,33 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,32-6,53 (s ancho, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,57-7,80 (m, 7H), 8,17 (t, 2H).

Ejemplo 3

Carbamato de 3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]propilo (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 340 mg del compuesto del Ejemplo 1 de acuerdo con el Procedimiento 10a. El material obtenido de este modo (185 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 160 mg del compuesto del epígrafe puro.

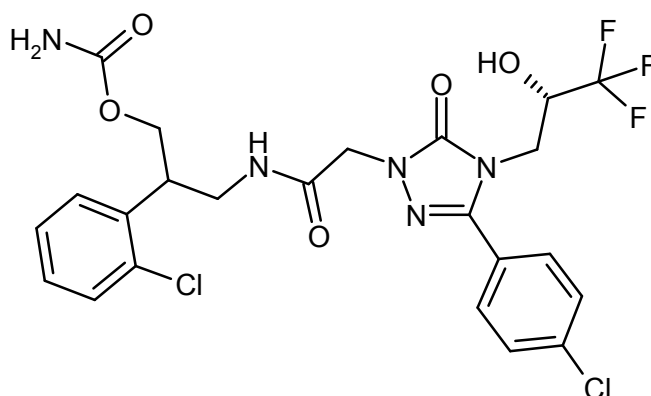
HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 2,98$ min.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,16$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = aproximadamente 3,29-3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3,44-3,62 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H), 4,29-4,42 (m [AB], 2H), 6,33-6,53 (s ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60-7,78 (m, 7H), 8,19 (t, 1H).

Ejemplo 4

25 Carbamato de 2-(2-clorofenil)-3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]propilo (*mezcla de diastereómeros*)



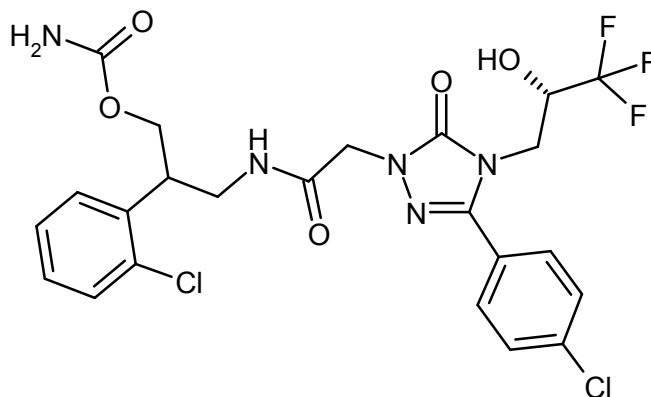
- 5 Se agitaron a TA durante 20 min 185 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 146 mg (0,76 mmol) de EDC y 108 mg (0,76 mmol) de HOBT en 5 ml de DMF. La solución resultante se añadió entonces gota a gota a una solución de 116 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A en 15 ml de acetonitrilo. Después de 30 min a TA, se eliminó el acetonitrilo en un evaporador rotatorio. Se añadió a la solución que quedó 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 150 mg (49 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 576$ (M+H)⁺.

- 10 Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 5b], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6.

Ejemplo 5

Carbamato de 2-(2-clorofenil)-3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]propilo (*diastereómero 1*)



- 15 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 150 mg del compuesto del Ejemplo 4 de acuerdo con el Procedimiento 5b. El material obtenido de este modo (58 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 46 mg del compuesto del epígrafe puro.

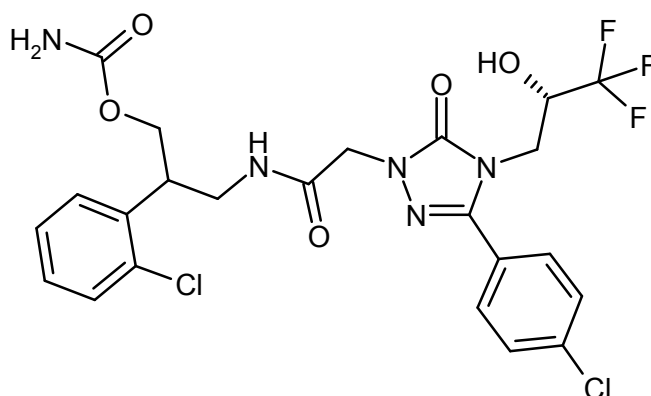
- 20 HPLC analítica quiral [Procedimiento 6b]: $T_r = 2,51$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 576$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,33-3,39 (m, 1H), 3,49 (dt, 1H), 3,66 (quin, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,25-4,34 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 2H), 6,30-6,62 (s ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,26 (td, 1H), 7,31 (td, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,18 (t, 1H).

Ejemplo 6

Carbamato de 2-(2-clorofenil)-3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]propilo (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 150 mg del compuesto del Ejemplo 4 de acuerdo con el Procedimiento 5b. El material obtenido de este modo (63 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 59 mg del compuesto del epígrafe puro.

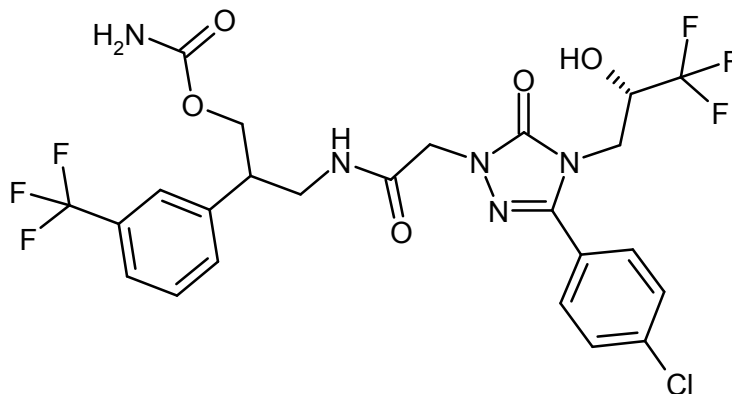
5 HPLC analítica quiral [Procedimiento 6b]: $T_r = 2,92$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,00$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 576$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,32-3,40 (m, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,65 (quin, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,31-4,43 (m [AB], 2H), 6,25-6,65 (s ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,26 (dt, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,20 (t, 1H).

10 **Ejemplo 7**

Carbamato de 3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo (*mezcla de diastereómeros*)



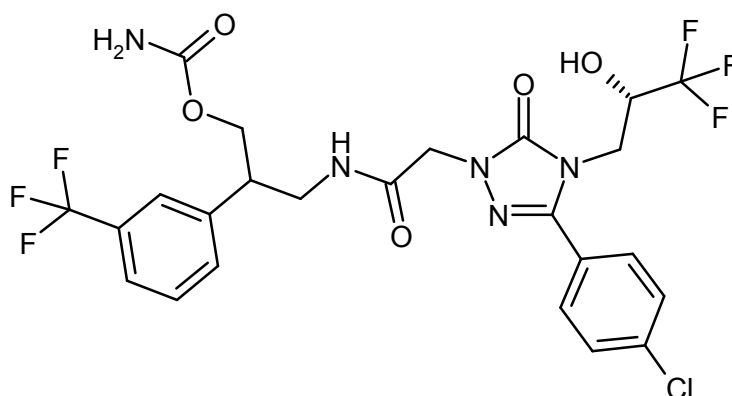
15 Se agitó a TA durante la noche una mezcla de 236 mg (0,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 385 mg (0,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A, 148 mg (0,77 mmol) de EDC, 110 mg (0,77 mmol) de HOBt y 225 μ l (1,29 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 10 ml de DMF. A continuación, se añadieron a la mezcla 2 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. El producto obtenido se volvió a purificar entonces por otra HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio
20 140 mg (35 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 5a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 8 y Ejemplo 9.

Ejemplo 8

25 Carbamato de 3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo (*diastereómero 1*)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 140 mg del compuesto del Ejemplo 7 de acuerdo con el Procedimiento 5a. El material obtenido de este modo (82 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 69 mg del compuesto del epígrafe puro.

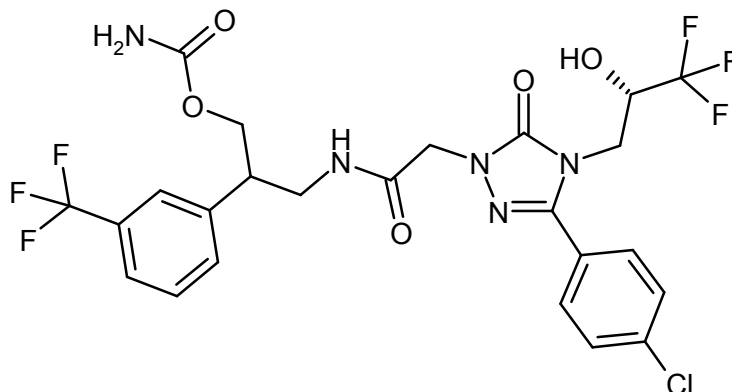
HPLC analítica quiral [Procedimiento 6a]: $T_r = 3,54$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,20-3,29 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,17 (d, 2H), 4,23-4,41 (m, 3H), 6,25-6,70 (s ancho, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,50-7,66 (m, 6H), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,16 (t, 1H).

Ejemplo 9

Carbamato de 3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 140 mg del compuesto del Ejemplo 7 de acuerdo con el Procedimiento 5a. El producto obtenido de este modo (83 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 67 mg del compuesto del epígrafe puro.

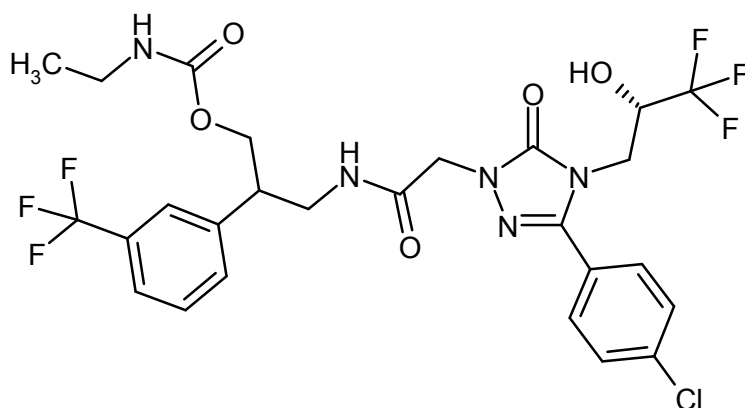
HPLC analítica quiral [Procedimiento 6a]: $T_r = 4,29$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,19-3,29 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,18 (d ancho, 2H), 4,23-4,42 (m, 3H), 6,30-6,65 (s ancho, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,50-7,67 (m, 6H), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,17 (t, 1H).

Ejemplo 10

25 Etilcarbamato de 3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo (*mezcla de diastereómeros*)



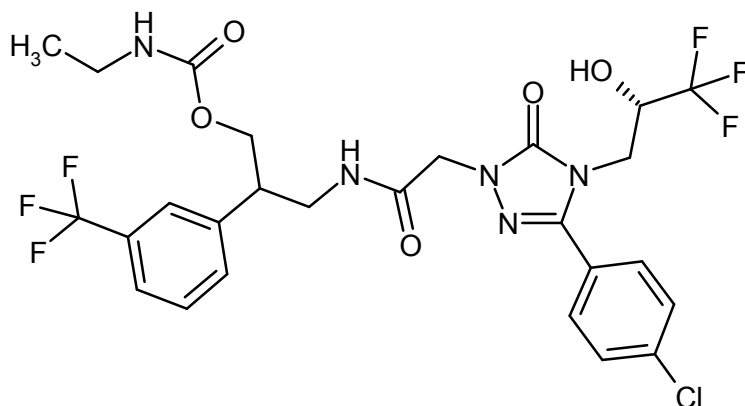
- 5 Se agitaron a TA durante 5 min 95 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 75 mg (0,39 mmol) de EDC y 56 mg (0,39 mmol) de HOBt en 2,5 ml de DMF. La solución resultante se añadió entonces gota a gota a una solución de 102 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A en 7,5 ml de acetonitrilo. Después de 30 min a TA, el se eliminó el acetonitrilo en un evaporador rotatorio. Se añadió a la solución que quedó 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 123 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺.

- 10 Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 10b], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 11 y Ejemplo 12.

Ejemplo 11

Etilcarbamato de 3-[[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo (*diastereómero 1*)



- 15 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 120 mg del compuesto del Ejemplo 10 de acuerdo con el Procedimiento 10b. El material obtenido de este modo (62 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 50 mg del compuesto del epígrafe puro.

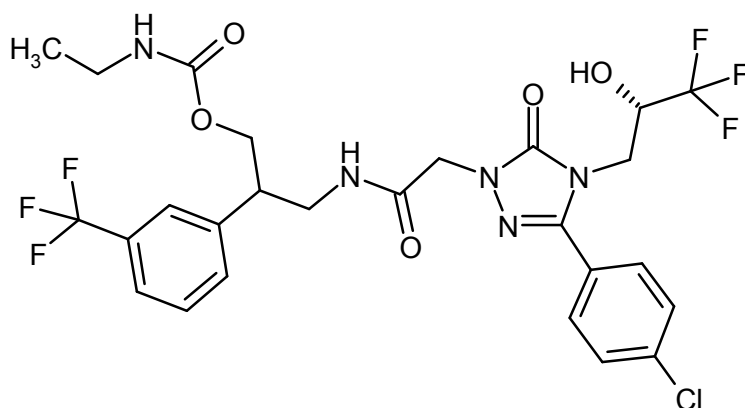
- 20 HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 1,77$ min.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,31$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,95 (t, 3H), 2,94 (quin, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,34-3,52 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,14-4,42 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,50-7,67 (m, 6H), 7,74 (d, 2H), 8,17 (t, 1H).

Ejemplo 12

- 25 Etilcarbamato de 3-[[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo (*diastereómero 2*)



5 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 120 mg del compuesto del Ejemplo 10 de acuerdo con el Procedimiento 10b. El material obtenido de este modo (aproximadamente 60 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 52 mg del compuesto del epígrafe puro.

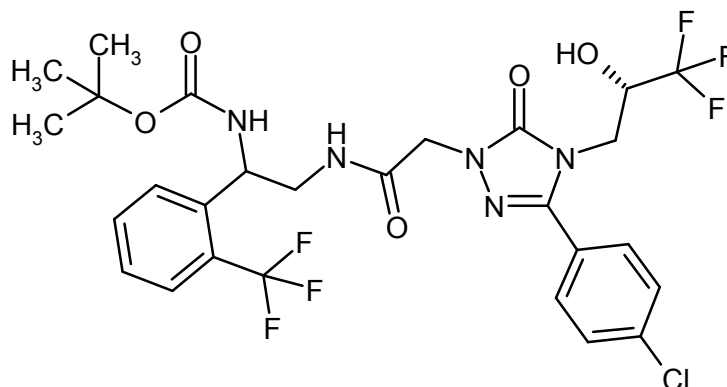
HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 2,28$ min.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,31$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆; señales del rotámero principal): δ [ppm] = 0,95 (t, 3H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,35-3,53 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,15-4,42 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,49-7,67 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 8,18 (t, 1H).

Ejemplo 13

{2-[(3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)



15 Se agitó a TA durante 1 h una mezcla de 295 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 270 mg (0,89 mmol) de {2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo, 216 mg (1,13 mmol) de EDC y 153 mg (1,13 mmol) de HOBT en 7 ml de DMF. Se añadió a la mezcla 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 494 mg (94 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

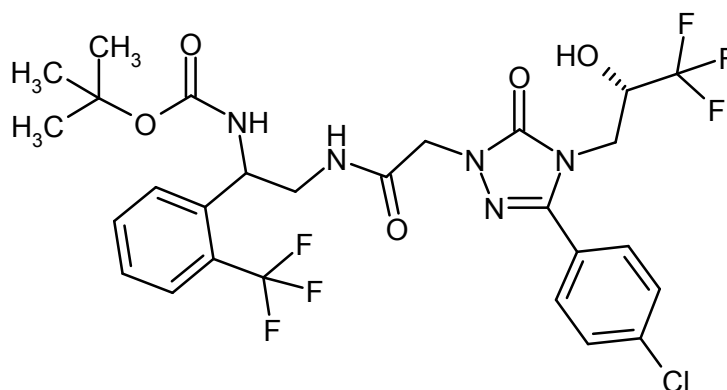
20

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,22$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 13a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 14 y Ejemplo 15.

Ejemplo 14

25 {2-[(3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (diastereómero 1)



Diastereómero que eluye en primer lugar (145 mg) a partir de la separación cromatográfica de 490 mg del compuesto del Ejemplo 13 de acuerdo con el Procedimiento 13a.

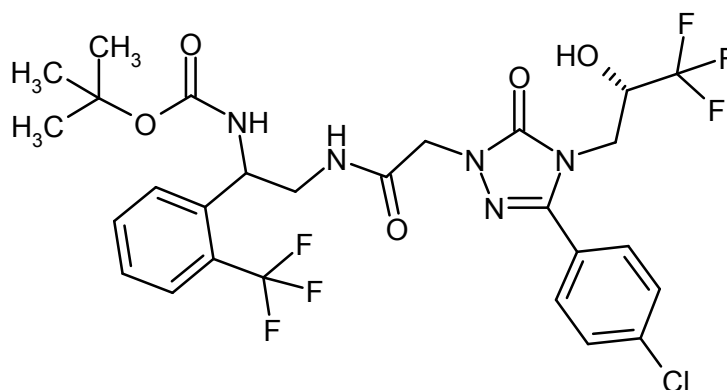
HPLC analítica quiral [Procedimiento 14]: $T_r = 5,25$ min.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,22$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆; señales del rotámero principal): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 3,21-3,41 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 2H), 4,96-5,08 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 3H), 8,26 (t ancho, 1H).

Ejemplo 15

- 10 {2-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último (117 mg) a partir de la separación cromatográfica de 490 mg del compuesto del Ejemplo 13 de acuerdo con el Procedimiento 13a.

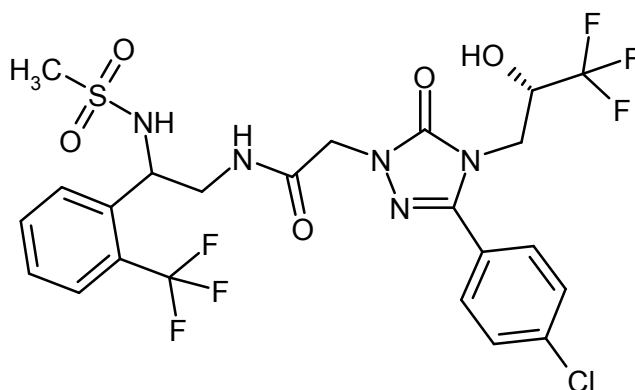
- 15 HPLC analítica quiral [Procedimiento 14]: $T_r = 5,94$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,22$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆; señales del rotámero principal): δ [ppm] = 1,33 (s ancho, 9H), 3,20-3,41 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,41 (s ancho, 2H), 4,97-5,07 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 16**

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-[2-[(metilsulfonyl)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida (*diastereómero 1*)



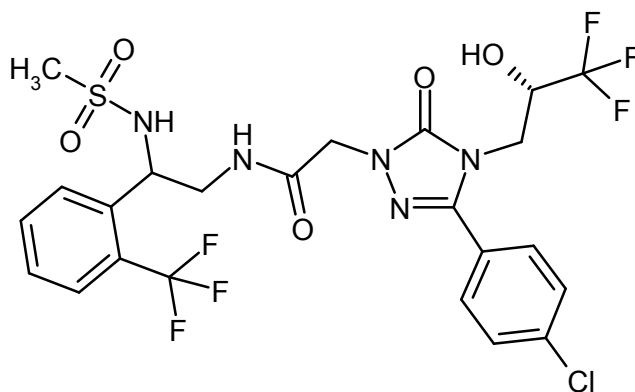
5 A TA, se añadieron 13 μ l de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 90 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A en 1,5 ml de piridina. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, y se añadieron otros 12 μ l de cloruro de metanosulfonilo (0,32 mmol, 2,1 eq. en total). Después de 1 h, se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de DMSO y se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 59 mg (61 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,06$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,70 (s, 3H), 3,31-3,46 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,37-4,50 (m [AB], 2H), 4,75-4,84 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,68-7,79 (m, 4H), 7,87 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,29 (t, 1H).

Ejemplo 17

2-{{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*diastereómero 2*)



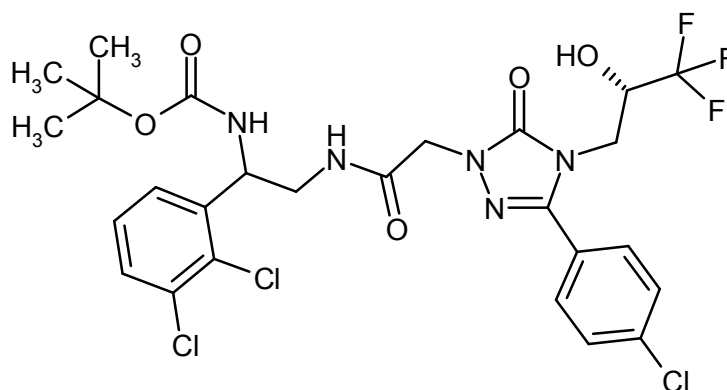
15 De forma análoga al Ejemplo 16, el tratamiento de 67 mg (0,114 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A con cloruro de metanosulfonilo dio 40 mg (56 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,06$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,70 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,76-4,85 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,68-7,78 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,28 (t, 1H).

Ejemplo 18

{2-[[{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-1-(2,3-diclorofenil)etil}carbamato de *terc*-butilo (*mezcla de diastereómeros*)



Se hicieron reaccionar de forma análoga al Ejemplo 13 185 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 170 mg (0,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A. Esto dio 300 mg (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

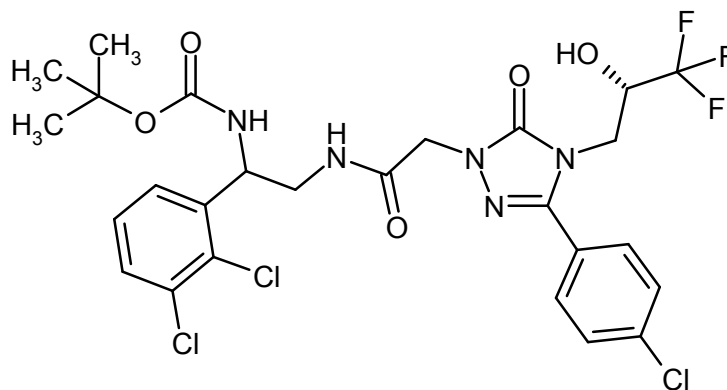
- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,24$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (s, 9H), 3,27-3,42 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (2 dd, juntos, 1H), 4,23-4,48 (m, 3H), 5,03-5,14 (m, 1H), 6,92 (2 d, juntos, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,22 (2 t, juntos, 1H).

- 10 Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 15a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 19 y el Ejemplo 20.

Ejemplo 19

{2-[(3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-1-(2,3-diclorofenil)etil}carbamato de *tert*-butilo (*diastereómero 1*)



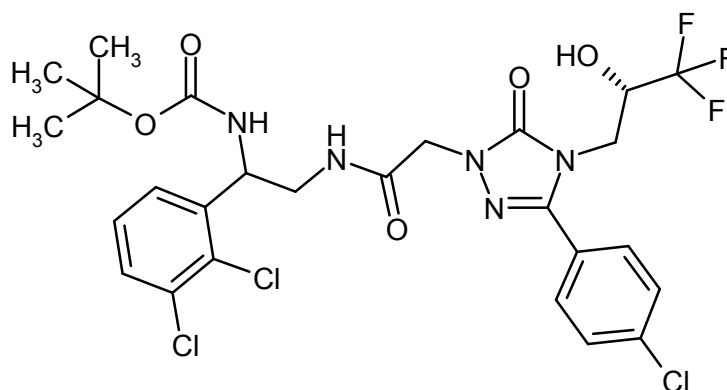
- 15 Diastereómero que eluye en primer lugar (150 mg) a partir de la separación cromatográfica de 300 mg del compuesto del Ejemplo 18 de acuerdo con el Procedimiento 15a.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 2,15$ min.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,43$ min; EM [IEPneg]: $m/z = 650$ (M-H)⁻.

Ejemplo 20

- 20 {2-[(3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-1-(2,3-diclorofenil)etil}carbamato de *tert*-butilo (*diastereómero 2*)



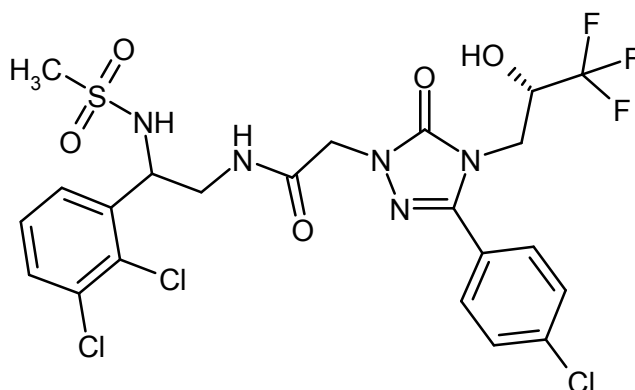
Diastereómero que eluye último (150 mg) a partir de la separación cromatográfica de 300 mg del compuesto del Ejemplo 18 de acuerdo con el Procedimiento 15a.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 5,33$ min.

- 5 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,43$ min; EM [IEPneg]: $m/z = 650$ (M-H)⁻.

Ejemplo 21

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-(2,3-diclorofenil)-2-[(metilsulfonyl)amino]etil}acetamida (*diastereómero 1*)



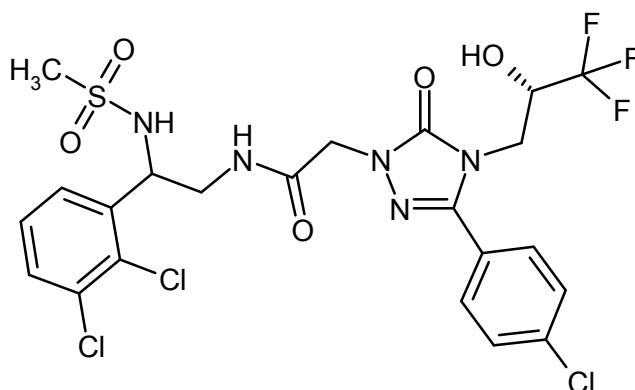
- 10 De forma análoga al Ejemplo 16, el tratamiento de 77 mg (0,131 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A con cloruro de metanosulfonyl dio 55 mg (67 % del teórico) del compuesto del epigrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,83 (s, 3H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,36-4,49 (m [AB], 2H), 4,94-5,02 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,56-7,67 (m, 4H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,30 (t, 1H).

Ejemplo 22

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-(2,3-diclorofenil)-2-[(metilsulfonyl)amino]etil}acetamida (*diastereómero 2*)



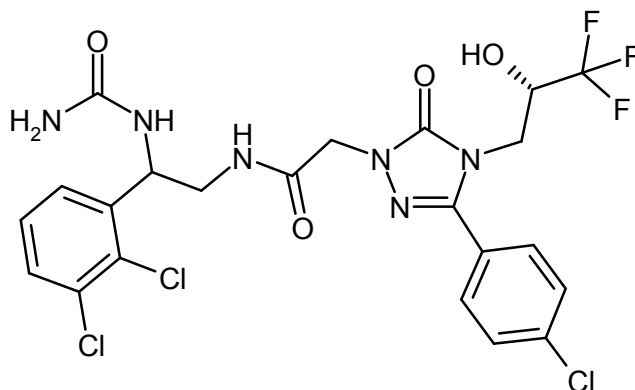
De forma análoga al Ejemplo 16, el tratamiento de 76 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A con cloruro de metanosulfonilo dio 59 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,83 (s, 3H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,94-5,02 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,28 (t, 1H).

Ejemplo 23

- 10 *N*-[2-(Carbamoilamino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 1*)



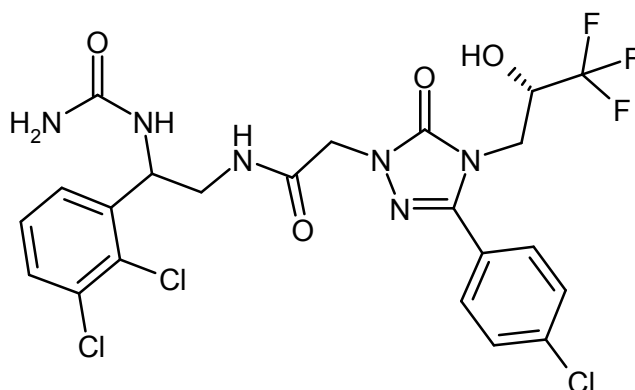
- 15 Se añadieron 12 mg de cianato potásico (153 μ mol) a una mezcla de 30 mg (51 μ mol) del compuesto del Ejemplo 54A, 1 ml de agua y 1 ml de metanol, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1,5 h. Se añadieron 6 mg (75 μ mol) adicionales de cianato potásico, y continuó la agitación de la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se añadieron unos pocos ml de DMSO, y se separó el conjunto de la solución por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 17 mg (56 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,98$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 595$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,28-3,38 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,34-4,46 (m [AB], 2H), 5,14 (q, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,29 (t, 1H).

Ejemplo 24

N-[2-(Carbamoilamino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 2*)



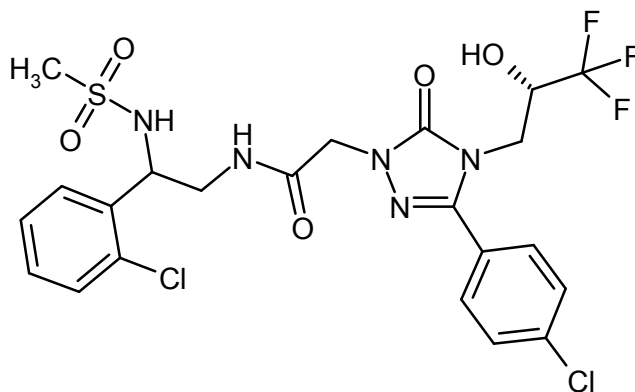
De forma análoga al Ejemplo 23, 30 mg (51 μ mol) del compuesto del Ejemplo 55A y cianato potásico dieron 19 mg (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 595$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,27-3,42 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,34-4,46 (m [AB], 2H), 5,10-5,18 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,28 (t, 1H).

Ejemplo 25

- 10 *N*-{2-(2-Clorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



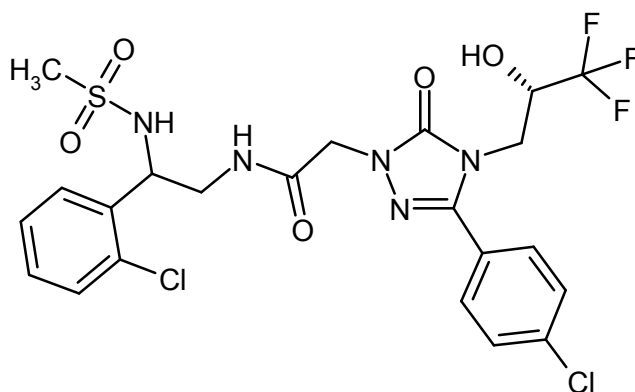
- 15 Se agitó a TA durante 2 h una mezcla de 249 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 186 mg (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A, 195 mg (1,02 mmol) de EDC y 138 mg (1,02 mmol) de HOBt en 6,5 ml de DMF. La mezcla se separó entonces directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 356 mg (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,01$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 17a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 26 y el Ejemplo 27.

- 20 **Ejemplo 26**

N-{2-(2-Clorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 1*)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 356 mg del compuesto del Ejemplo 25 de acuerdo con el Procedimiento 17a. El material obtenido de este modo (150 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 100 mg del compuesto del epígrafe puro.

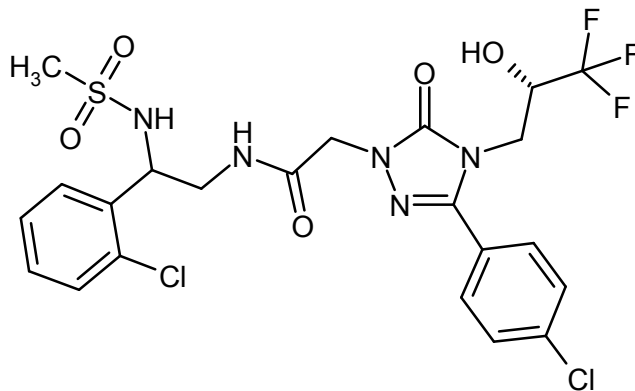
HPLC analítica quiral [Procedimiento 18a]: $T_r = 4,10$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,01$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,78 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,22-4,36 (m, 1H), 4,37-4,49 (m [AB], 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,29 (t, 1H).

Ejemplo 27

N-{2-(2-Clorofenil)-2-[(metilsulfonyl)amino]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 356 mg del compuesto del Ejemplo 25 de acuerdo con el Procedimiento 17a. El material obtenido de este modo (160 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 120 mg del compuesto del epígrafe puro.

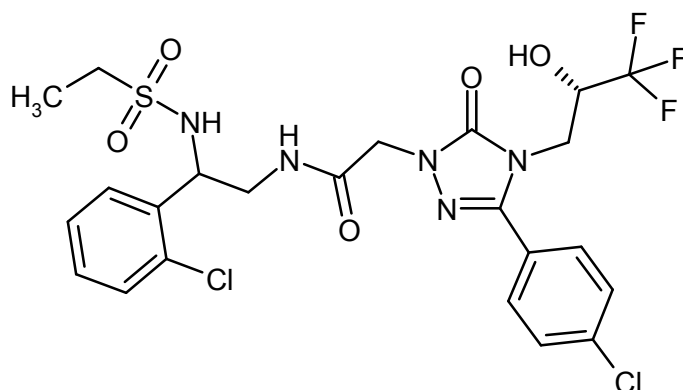
HPLC analítica quiral [Procedimiento 18a]: $T_r = 4,94$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,02$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,78 (s, 3H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,89-4,99 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,28 (t, 1H).

Ejemplo 28

25 *N*-{2-(2-Clorofenil)-2-[(etilsulfonyl)amino]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



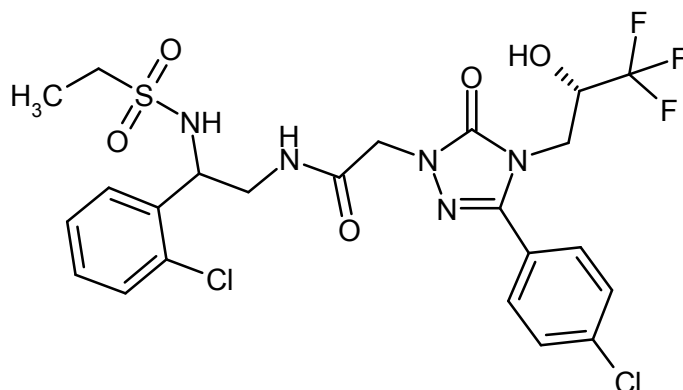
De forma análoga al Ejemplo 25, 216 mg (0,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 190 mg (90 % de pureza, 0,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A dieron 274 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,24$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

- 5 Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 17b], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 29 y Ejemplo 30.

Ejemplo 29

N-{2-(2-Clorofenil)-2-[(etilsulfonil)amino]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 1*)



10

Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 274 mg del compuesto del Ejemplo 28 de acuerdo con el Procedimiento 17b. El material obtenido de este modo (123 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 92 mg del compuesto del epígrafe puro.

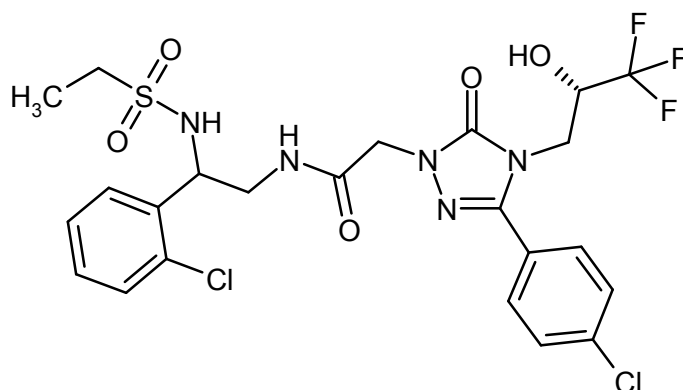
- 15 HPLC analítica quiral [Procedimiento 18a]: $T_r = 4,27$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 (t, 3H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,88 (dq, 1H), 3,30-3,44 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,35-4,46 (m [AB], 2H), 4,93 (q, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,24 (t, 1H).

Ejemplo 30

N-{2-(2-Clorofenil)-2-[(etilsulfonil)amino]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 274 mg del compuesto del Ejemplo 28 de acuerdo con el Procedimiento 17b. El material obtenido de este modo (109 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 82 mg del compuesto del epígrafe puro.

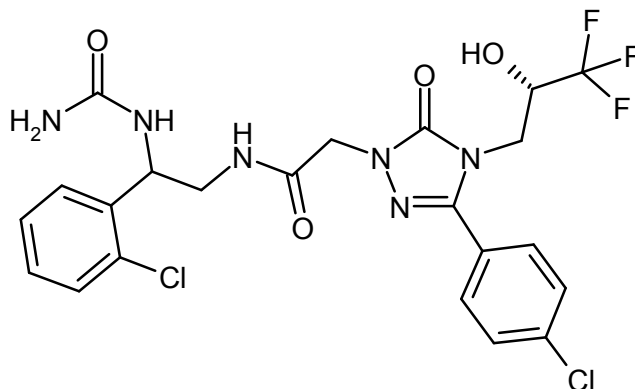
5 HPLC analítica quiral [Procedimiento 18a]: $T_r = 5,02$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 (t, 3H), 2,74 (dq, 1H), 2,88 (dq, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,35-4,45 (m [AB], 2H), 4,90-4,99 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,20 (t ancho, 1H).

10 **Ejemplo 31**

N-[2-(Carbamoilamino)-2-(2-clorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (mezcla de diastereómeros)



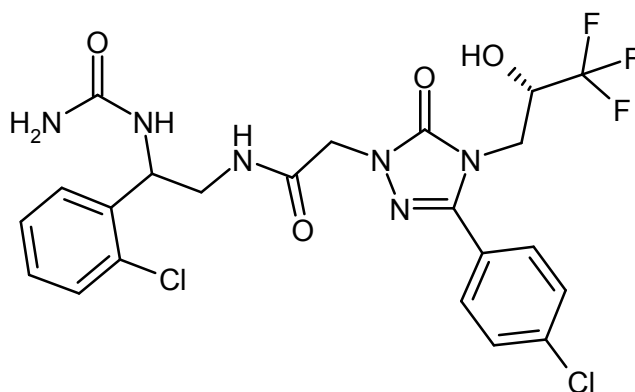
15 De forma análoga al Ejemplo 25, 118 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 94 mg (81 % de pureza, 0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A dieron 138 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,02$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 561$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 17c], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 32 y Ejemplo 33.

Ejemplo 32

20 *N*-[2-(Carbamoilamino)-2-(2-clorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (diastereómero 1)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 138 mg del compuesto del Ejemplo 31 de acuerdo con el Procedimiento 17c. El material obtenido de este modo (31 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 21 mg del compuesto del epígrafe puro.

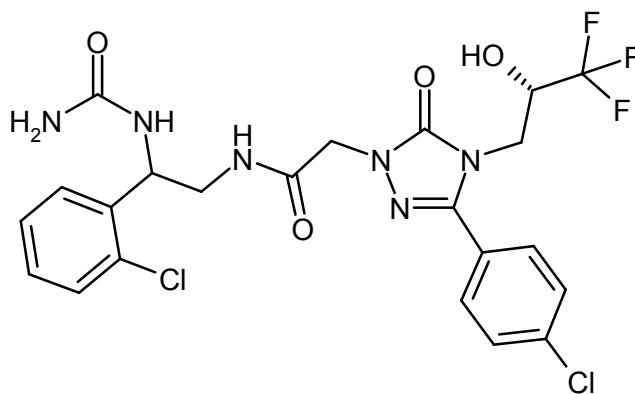
HPLC analítica quiral [Procedimiento 18b]: $T_r = 6,80$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,94$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 561$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,31-3,37 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,35-4,45 (m [AB], 2H), 5,13 (q, 1H), 5,56 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,21 (t ancho, 1H).

Ejemplo 33

N-[2-(Carbamoilamino)-2-(2-clorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 138 mg del compuesto del Ejemplo 31 de acuerdo con el Procedimiento 17c. El material obtenido de este modo (40 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 24 mg del compuesto del epígrafe puro.

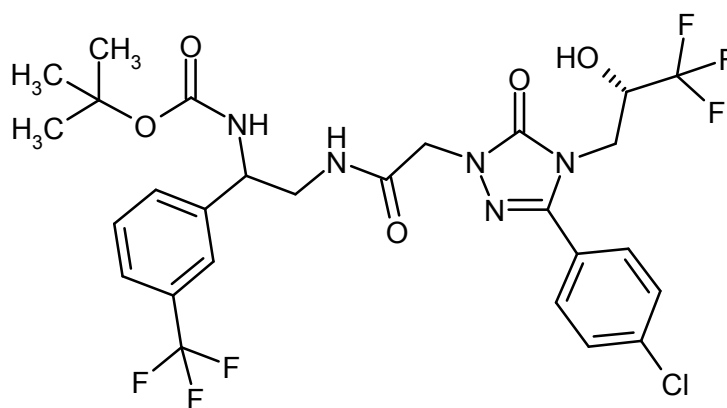
HPLC analítica quiral [Procedimiento 18b]: $T_r = 8,50$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,93$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 561$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,28-3,37 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,35-4,45 (m [AB], 2H), 5,12 (q, 1H), 5,57 (s ancho, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,22 (t ancho, 1H).

Ejemplo 34

25 {2-[(3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (*mezcla de diastereómeros*)



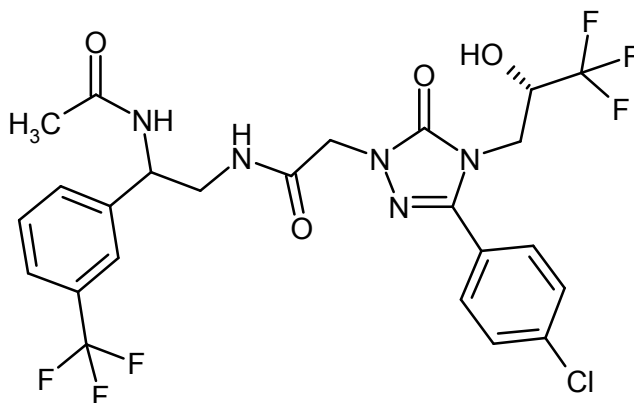
De forma análoga al Ejemplo 25, 152 mg (0,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 150 mg (0,46 mmol) de {2-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo dieron 240 mg (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,23$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,35 (s, 9H), 3,27-3,42 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,22-4,44 (m, 3H), 4,68-4,78 (m, 1H), 6,92 (2 d, juntos, 1H), 7,49-7,68 (m, 7H), 7,72-7,78 (m, 2H), 8,22 (2 t, juntos, 1H).

Ejemplo 35

10 *N*-{2-Acetamido-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



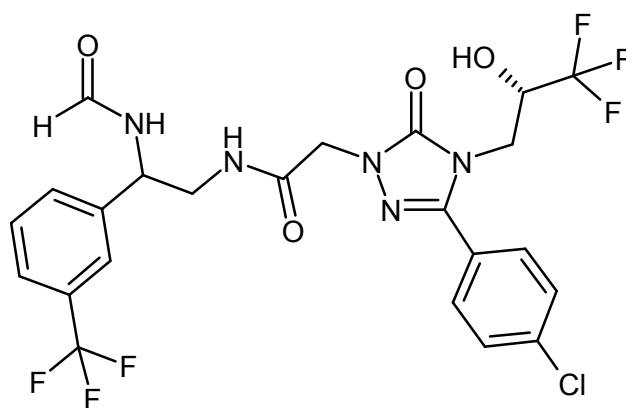
15 Se añadieron 20 μ l (0,11 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una solución de 60 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A en 1 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron 10 μ l (0,10 mmol) de anhídrido acético y se continuó agitando a 0 °C durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de DMSO y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción que contenía producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 50 mg (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,19$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 594$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,86 (s, 3H), 3,30-3,47 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (d ancho, 1H), 4,26-4,43 (m, 3H), 5,02 (q, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,51-7,69 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 8,19 (t ancho, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 36

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N*-{2-formamido-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



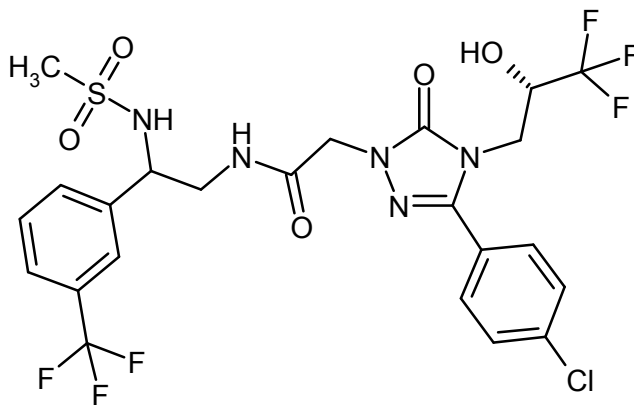
Se añadieron 20 μ l (112 μ mol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una solución de 60 mg (102 μ mol) del compuesto del Ejemplo 58A en 1 ml de THF. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron poco a poco 18 mg (107 μ mol) de formiato de 4-nitrofenilo y se continuó agitando a 0 °C durante 1 h. Puesto que el análisis de CL/EM de la mezcla de reacción indicó la formación adicional de un subproducto *O*-formilado, se añadieron a la mezcla de reacción 408 μ l de una solución 1 N de hidróxido de litio en agua. La agitación de la mezcla continuó entonces a TA durante la noche. Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de DMSO y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción que contenía producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 35 mg (59 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,17 min; EM [IEPpos]: m/z = 580 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,32-3,51 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (d ancho, 1H), 4,25-4,46 (m, 3H), 5,11 (q, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,53-7,71 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,23 (t ancho, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 37

15 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



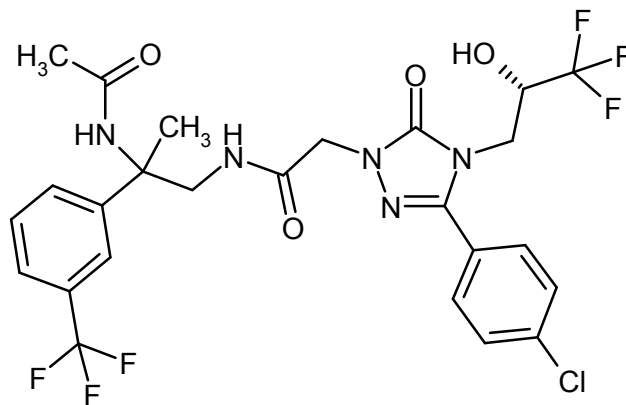
Se añadieron 4 μ l (56 μ mol) de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 30 mg (51 μ mol) del compuesto del Ejemplo 58A en 0,5 ml de piridina, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Puesto que el análisis de HPLC mostró un lote de material de partida restante, se añadieron poco a poco, equivalentes adicionales de cloruro de metanosulfonilo (3,1 eq. en total) hasta que se consiguió la conversión completa. A continuación, se añadieron 100 μ l de cada uno de agua y metanol. Después de 5 min de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 3 ml de DMSO y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción que contenía producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 22 mg (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: T_r = 1,08 min; EM [IEPpos]: m/z = 630 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,79 (s, 3H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (2 dd, juntos, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,57 (q, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,55-7,69 (m, 5H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,28 (2 t, juntos, 1H).

Ejemplo 38

N-{2-Acetamido-2-[3-(trifluorometil)fenil]propil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 1*)



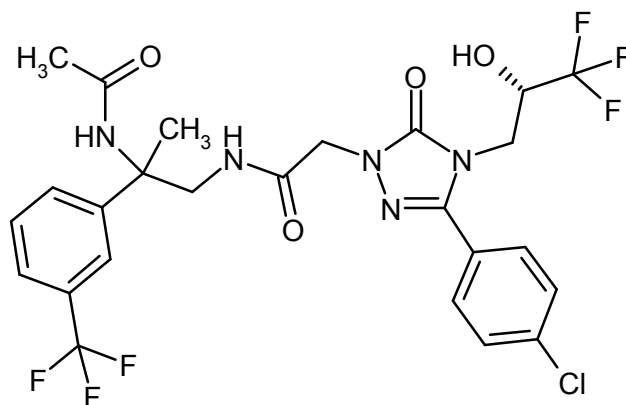
- 5 A TA, se añadieron 12 μ l (68 μ mol) de *N,N*-diisopropiletilamina y luego 6 μ l (62 μ mol) de anhídrido acético a una solución de 38 mg (62 μ mol) del compuesto del Ejemplo 53A en 0,96 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. Puesto que el análisis de CL/EM del producto bruto indicó la formación adicional de un subproducto *O*-acetilado, el residuo se disolvió en 2 ml de metanol y se añadieron 800 μ l de solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Después de 72 h, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. En esta etapa, se obtuvieron en forma separada los dos diastereómeros producto. Esto dio 6 mg (16 % del teórico) del compuesto del epígrafe (diastereómero 1) y 7 mg (19 % del teórico) del segundo diastereómero (véase el Ejemplo 39).

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,26$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 608$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,50 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21-4,34 (m, 1H), 4,45 (m [AB], 2H), 6,91 (d, 1H), 7,49-7,66 (m, 6H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (t, 1H).

Ejemplo 39

N-{2-Acetamido-2-[3-(trifluorometil)fenil]propil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero 2*)



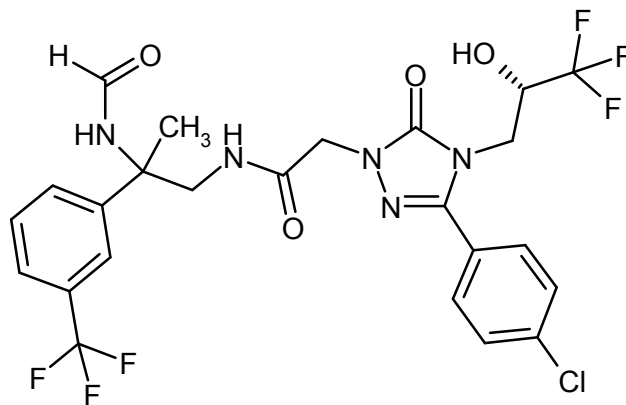
- 20 El segundo diastereómero (7 mg, 19 % del teórico) se aisló a partir de la reacción del compuesto del Ejemplo 53A con anhídrido acético (véase el Ejemplo 38).

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,27$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 608$ (M+H)⁺

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,50 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 3,65 (d ancho, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,40-4,53 (m [AB], 2H), 6,91 (d, 1H), 7,49-7,66 (m, 6H), 7,69-7,77 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,15 (t, 1H).

Ejemplo 40

2-{{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-formamido-2-[3-(trifluorometil)fenil]propil}acetamida (mezcla de diastereómeros)



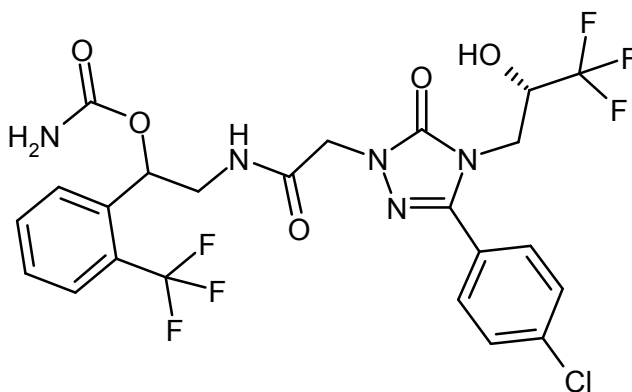
- 5 A TA, se añadieron 12 μ l (68 μ mol) de *N,N*-diisopropiletilamina y luego 11 mg (65 μ mol) de formiato de 4-nitrofenilo a una solución de 38 mg (62 μ mol) del compuesto del Ejemplo 53A en 1 ml de THF, y la mezcla se agitó a TA. Después de 1 h, se añadieron otros 10 mg (62 μ mol) de formiato de 4-nitrofenilo y continuó la agitación de la mezcla de reacción durante la noche. Puesto que el análisis de CL/EM indicó la formación adicional de un subproducto O-
- 10 formilado, se añadieron a la mezcla de reacción 248 μ l de una solución 1 N de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 30 mg (81 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,07$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 594$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,56 (s, 3H), 3,58-3,72 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22-4,36 (m, 1H), 4,38-4,53 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,52-7,67 (m, 6H), 7,68-7,78 (m, 2H), 8,03 (s ancho, 1H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,36 (d ancho, 1H).

Ejemplo 41

Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (mezcla de diastereómeros)



- 20 Se agitaron a TA durante 5 min 371 mg (1,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 292 mg (1,52 mmol) de EDC y 206 mg (1,52 mmol) de HOBT en 10 ml de DMF. La solución resultante se añadió entonces gota a gota a una solución de 280 mg (90 % de pureza, 1,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A en 40 ml de acetonitrilo. Después de 30 min a TA, se eliminó el acetonitrilo en un evaporador rotatorio. Se añadió a la solución que quedó 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento
- 25 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 481 mg (80 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

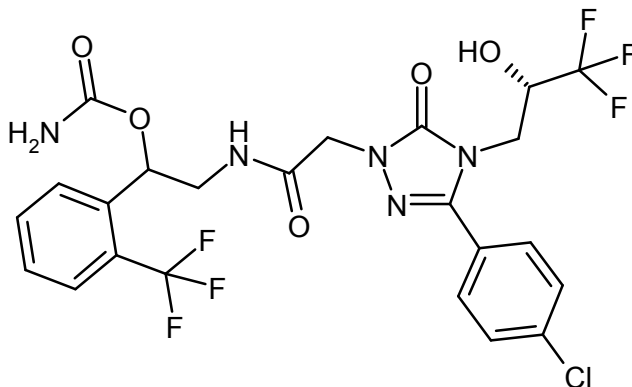
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 15a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el

Ejemplo 42 y Ejemplo 43.

Ejemplo 42

Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero 1*)



5

Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 480 mg del compuesto del Ejemplo 41 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (254 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 220 mg del compuesto del epígrafe puro.

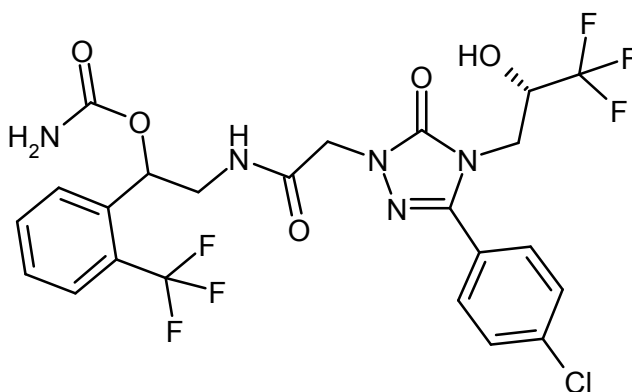
10 HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 2,26$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,40-3,52 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,34-4,47 (m [AB], 2H), 5,66 (t, 1H), 6,53-6,90 (d ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,55-7,71 (m, 6H), 7,76 (d, 2H), 8,35 (t, 1H).

Ejemplo 43

15 Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero 2*)



20 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 480 mg del compuesto del Ejemplo 41 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (258 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 220 mg del compuesto del epígrafe puro.

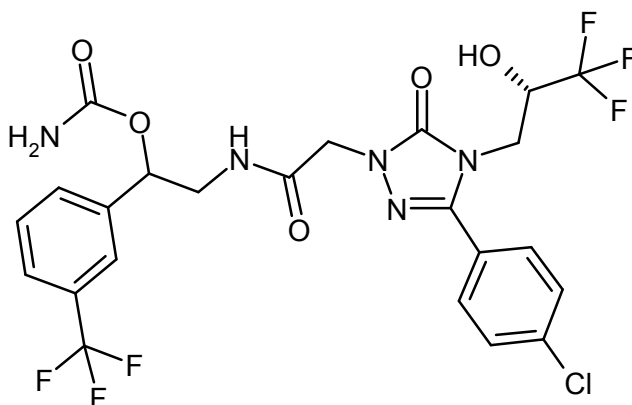
HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 4,33$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,39-3,53 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,66 (t, 1H), 6,51-6,90 (d ancho, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,58-7,71 (m, 6H), 7,76 (d, 2H), 8,35 (t, 1H).

25 **Ejemplo 44**

Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*mezcla de diastereómeros*)



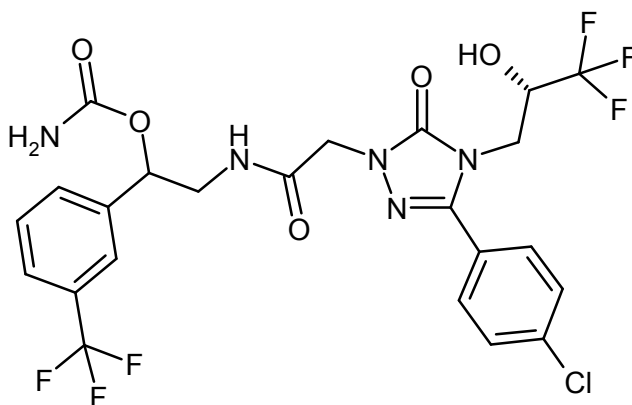
5 Se agitaron a TA durante 30 min 78 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 73 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A, 43 mg (0,26 mmol) de EDC, 36 mg (0,26 mmol) de HOBT y 56 μ l (0,32 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2 ml de DMF. Se añadió entonces a la solución 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 95 mg (75 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 15a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 45 y Ejemplo 46.

Ejemplo 45

15 Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero 1*)



20 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 95 mg del compuesto del Ejemplo 44 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (44 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 33 mg del compuesto del epígrafe puro.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 2,27$ min.

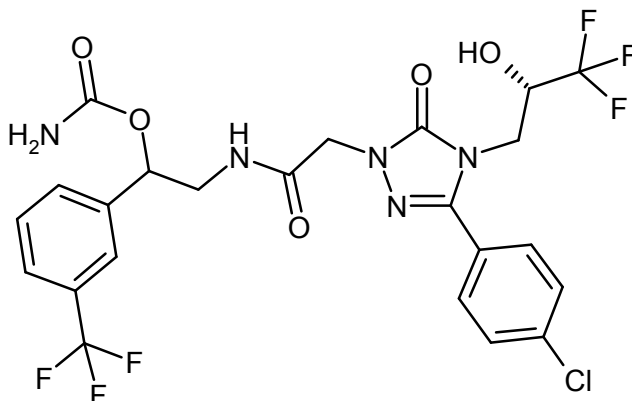
CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,27$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,39-3,53 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,66 (t, 1H), 6,56-6,89 (d ancho, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,57-7,71 (m, 6H), 7,72-7,79 (m, 2H), 8,34 (t, 1H).

Ejemplo 46

Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-

il)acetil)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 95 mg del compuesto del Ejemplo 44 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (44 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 35 mg del compuesto del epígrafe puro.

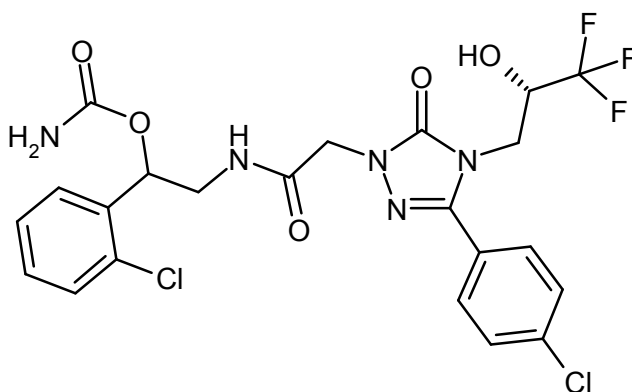
HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 4,33$ min.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,21$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,40-3,52 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,33-4,48 (m [AB], 2H), 5,66 (t, 1H), 6,55-6,88 (d ancho, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,57-7,71 (m, 6H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,34 (t, 1H).

Ejemplo 47

Carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]etilo (*mezcla de diastereómeros*)



Se agitaron a TA durante 20 min 78 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 61 mg (0,32 mmol) de EDC y 46 mg (0,32 mmol) de HOBt en 2 ml de DMF. La solución resultante se añadió entonces gota a gota a una solución de 46 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en 8 ml de acetonitrilo. Después de 30 min a TA, el se eliminó el acetonitrilo en un evaporador rotatorio. Se añadió a la solución que quedó 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 59 mg (49 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

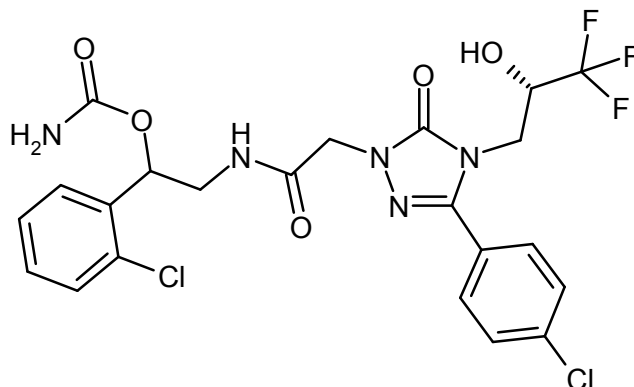
CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,10$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 562$ (M+H)⁺.

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 15a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 48 y Ejemplo 49.

Ejemplo 48

Carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-

triazol-1-il}acetil)amino]etilo (*diastereómero 1*)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 59 mg del compuesto del Ejemplo 47 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (28 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 22 mg del compuesto del epígrafe puro.

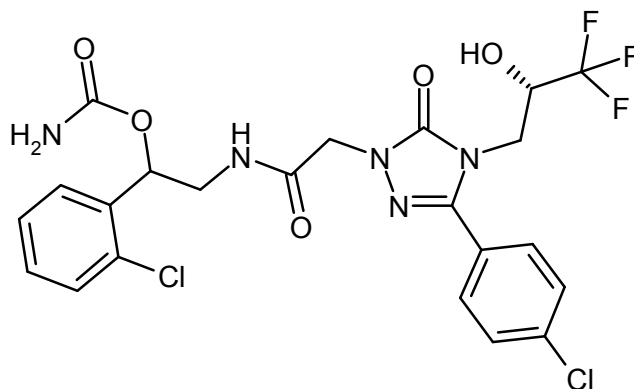
HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 2,75$ min.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,13$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 562$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,35-3,50 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,90 (dd, 1H), 6,53-6,89 (d ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,38 (t, 1H).

Ejemplo 49

Carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]etilo (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 59 mg del compuesto del Ejemplo 47 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (30 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 19 mg del compuesto del epígrafe puro.

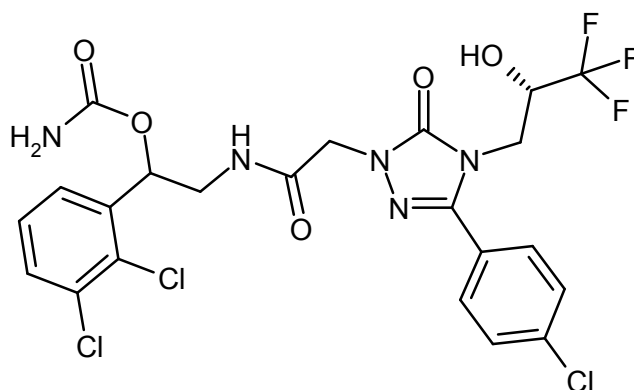
HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 5,11$ min.

20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,98$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 562$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,33-3,42 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,35-4,49 (m [AB], 2H), 5,90 (dd, 1H), 6,53-6,87 (s ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,38 (t, 1H).

Ejemplo 50

25 Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-1-(2,3-diclorofenil)etilo (*mezcla de diastereómeros*)



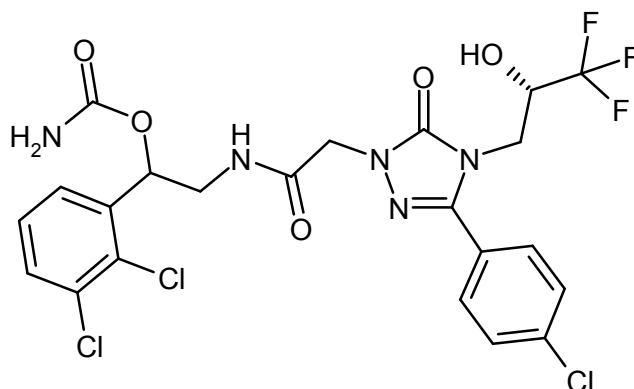
- 5 Se agitaron a TA durante la noche 73 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 60 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A, 46 mg (0,24 mmol) de EDC y 34 mg (0,24 mmol) de HOBt en 2 ml de DMF. Se añadió entonces a la solución 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Se eliminó el disolvente de la fracción de producto en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 100 mg (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

- 10 Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 15a], fue posible separar los dos diastereómeros, véase el Ejemplo 51 y Ejemplo 52.

Ejemplo 51

Carbamato d2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-1-(2,3-diclorofenil)etilo e (*diastereómero 1*)



- 15 Diastereómero que eluye en primer lugar a partir de la separación cromatográfica de 100 mg del compuesto del Ejemplo 50 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (47 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 32 mg del compuesto del epígrafe puro.

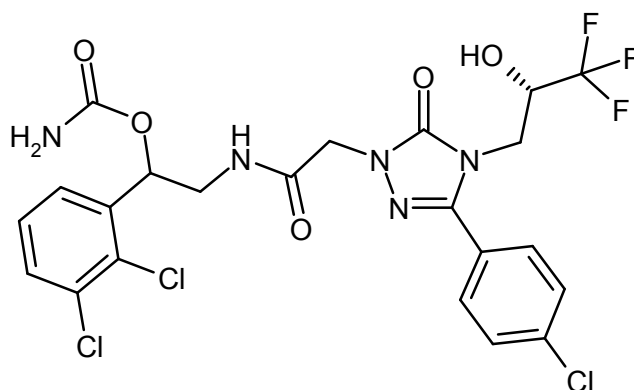
HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 3,20$ min.

- 20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,44 (t, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 5,91 (t, 1H), 6,59-6,89 (d ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,58-7,67 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 8,39 (t, 1H).

Ejemplo 52

- 25 Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-1-(2,3-diclorofenil)etilo (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último a partir de la separación cromatográfica de 100 mg del compuesto del Ejemplo 50 de acuerdo con el Procedimiento 15a. El material obtenido de este modo (50 mg) se sometió una vez más a una purificación de calidad por HPLC preparativa [Procedimiento 8]. Esto dio 39 mg del compuesto del epígrafe puro.

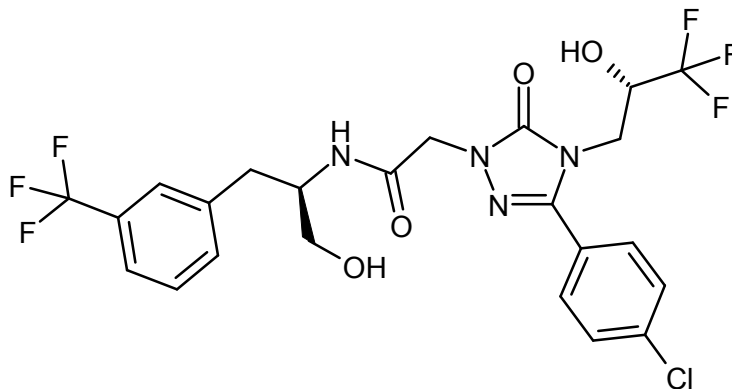
5 HPLC analítica quiral [Procedimiento 16]: $T_r = 6,05$ min.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,37-3,52 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,35-4,48 (m [AB], 2H), 5,90 (dd, 1H), 6,59-6,88 (d ancho, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 8,39 (t, 1H).

10 **Ejemplo 53**

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-[(2R)-1-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]acetamida



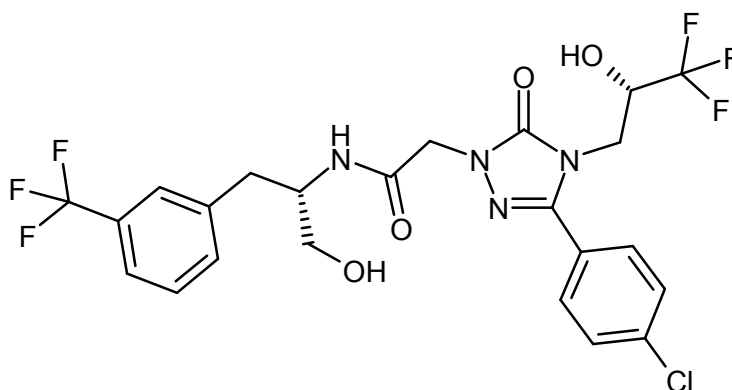
15 Se añadieron 48 μ l de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 50 mg (137 μ mol) del compuesto del Ejemplo 8A, 42 mg (164 μ mol) del compuesto del Ejemplo 45A, 39 mg (205 μ mol) de EDC y 28 mg (205 μ mol) de HOBt en 1,36 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche y luego se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 61 mg (79 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,01$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 567$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,75 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 3,37 (dq, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,87-4,00 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,45-7,59 (m, 4H), 7,63 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 54

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-[(2S)-1-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]acetamida



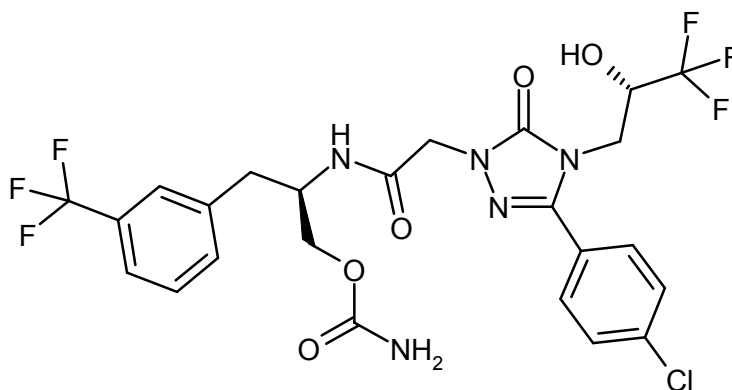
De forma análoga al Ejemplo 53, 50 mg (137 μmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 42 mg (164 μmol) del compuesto del Ejemplo 46A dieron 53 mg (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,26$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 567$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,75 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,38 (dq, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,87-4,00 (m, 2H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,44-7,59 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 55

- 10 Carbamato de (2R)-2-[[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propilo



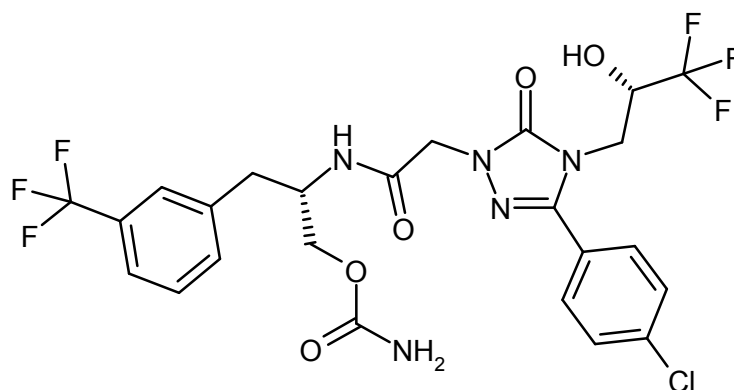
- 15 Se añadieron 37 μl (210 μmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 38 mg (105 μmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 42 mg (115 μmol) del compuesto del Ejemplo 47A, 28 mg (147 μmol) de EDC y 21 mg (147 μmol) de HOBT en 1,39 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 61 mg (79 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,01$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,80 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,22-4,43 (m, 3H), 6,44-6,73 (s ancho, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,47-7,60 (m, 4H), 7,63 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,26 (d, 1H).

Ejemplo 56

Carbamato de (2S)-2-[[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propilo



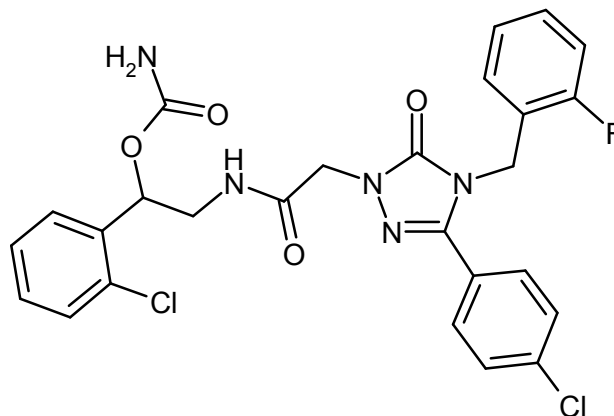
5 Se añadieron 67 μ l (383 μ mol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 70 mg (191 μ mol) del compuesto del Ejemplo 8A, 79 mg (264 μ mol) del compuesto del Ejemplo 48A, 44 mg (230 μ mol) de EDC y 33 mg (230 μ mol) de HOBt en 3 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 64 mg (55 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 1]: T_r = 2,03 min; EM [IEPpos]: m/z = 610 (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,80 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,42-6,72 (s ancho, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,25 (d, 1H).

Ejemplo 57

Carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-[[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]etilo (*racemato*)



15 Se agitó a TA durante la noche una mezcla de 66 mg (182 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético [para la preparación véase el Ejemplo 156A en el documento WO 2007/134862], 47 mg (219 μ mol) del compuesto del Ejemplo 40A, 42 mg (219 μ mol) de EDC y 35 mg (219 μ mol) de HOBt en 4 ml de DMF, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 23]. Esto dio 64 mg (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

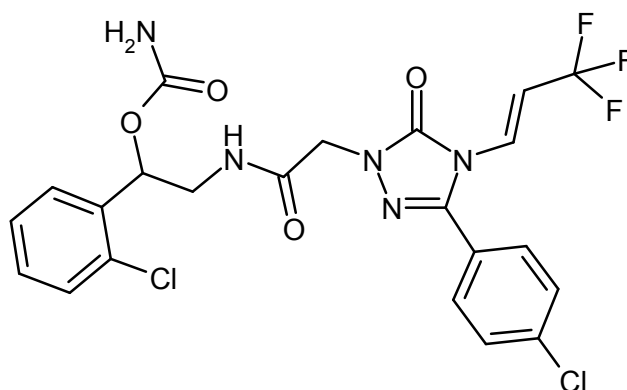
20

CL/EM [Procedimiento 1]: T_r = 1,25 min; EM [IEPpos]: m/z = 558 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,36-3,51 (m, 2H), 4,40-4,52 (m [AB], 2H), 5,03 (s ancho, 2H), 5,90 (dd, 1H), 6,55-6,91 (2 s ancho, 2H), 7,04-7,19 (m, 3H), 7,27-7,42 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,54 (s, 4H), 8,43 (t, 1H).

Ejemplo 58

25 Carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1*E*)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]etilo (*racemato*)



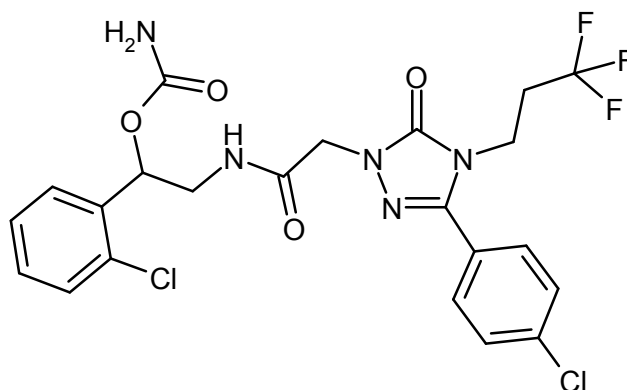
- 5 Se agitó a TA durante la noche una mezcla de 128 mg (369 μmol) del compuesto del Ejemplo 33A, 95 mg (443 μmol) del compuesto del Ejemplo 40A, 85 mg (443 μmol) de EDC y 71 mg (443 μmol) de HOBt en 4 ml de DMF, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 23]. Esto dio 130 mg (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,30$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 544$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,36-3,51 (m, 2H), 4,40-4,52 (m [AB], 2H), 5,91 (dd, 1H), 6,50-6,95 (2 s ancho, 2H), 6,87 (dq, 1H), 7,18 (dq, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,62-7,72 (m, 4H), 8,44 (t, 1H).

Ejemplo 59

- 10 Carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-([3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)etilo (*racemato*)



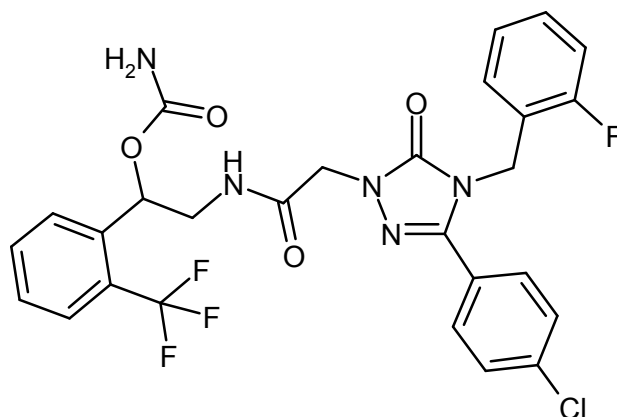
- 15 Se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo continuo provisto con un cartucho de Pt al 5 % /C (H-Cube, de Thales Nano, Budapest, Modelo HC-2-SS) a un caudal de 1 ml/min, a temperatura de 60 °C y a presión normal una solución de 50 mg (92 μmol) del compuesto del Ejemplo 58 en 20 ml de metanol. Después de que finalizara la reacción, se eliminó el metanol de la solución en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 23]. Esto dio 22 mg (44 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,20$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 546$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,57-2,67 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,36-4,47 (m [AB], 2H), 5,89 (dd, 1H), 6,48-6,89 (2 s ancho, 2H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,61-7,71 (m, 4H), 8,38 (t, 1H).

Ejemplo 60

Carbamato de 2-([3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*racemato*)



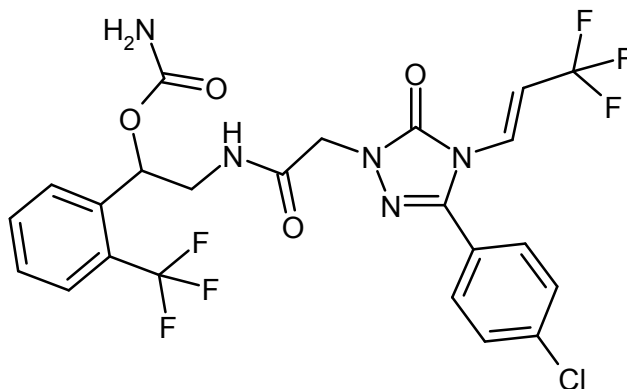
5 Se agitó a TA durante la noche una mezcla de 40 mg (111 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético [para la preparación véase el Ejemplo 156A en el documento WO 2007/134862], 33 mg (133 μ mol) del compuesto del Ejemplo 37A, 25 mg (133 μ mol) de EDC y 21 mg (133 μ mol) de HOBt en 2,4 ml de DMF, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se separó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 20] en sus componentes. Esto dio 53 mg (81 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: T_r = 1,04 min; EM [IEPpos]: m/z = 592 (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,37-3,52 (m, 2H), 4,39-4,52 (m [AB], 2H), 5,03 (s, 2H), 5,92 (dd, 1H), 6,45-6,88 (2 s ancho, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 5H), 7,66-7,77 (m, 3H), 8,46 (t, 1H).

Ejemplo 61

Carbamato de 2-([3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(1*E*)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*racemato*)



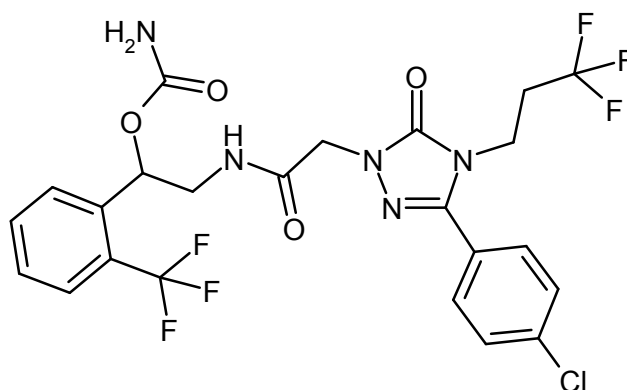
15 Se agitó a TA durante la noche una mezcla de 39 mg (111 μ mol) del compuesto del Ejemplo 33A, 33 mg (133 μ mol) del compuesto de 37A, 25 mg (133 μ mol) de EDC y 21 mg (133 μ mol) de HOBt en 1,2 ml de DMF, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 20]. Esto dio 52 mg (81 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: T_r = 1,34 min; EM [IEPpos]: m/z = 578 (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,36-3,51 (m, 2H), 4,40-4,51 (m [AB], 2H), 5,89-5,96 (m, 1H), 6,47-6,82 (s ancho, 2H), 6,86 (dq, 1H), 7,18 (dq, 1H), 7,54 (t ancho, 1H), 7,62-7,75 (m, 7H), 8,46 (t, 1H).

Ejemplo 62

Carbamato de 2-([3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*racemato*)



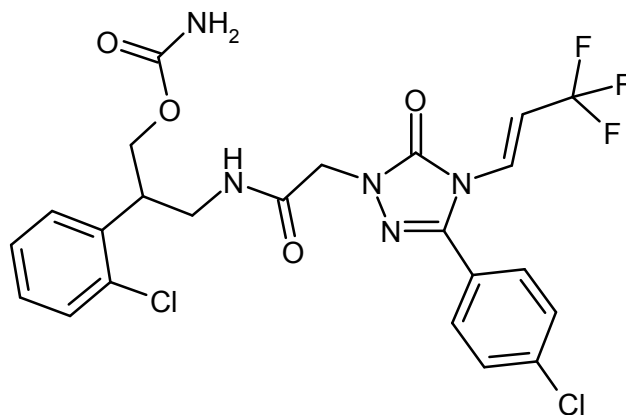
5 Se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo continuo provisto con un cartucho de Pt al 5 %/C (H-Cube, de Thales Nano, Budapest, Modelo HC-2-SS) a un caudal de 1 ml/min, a temperatura de 60 °C y a presión normal una solución de 30 mg (52 μ mol) del compuesto del Ejemplo 61 en 15 ml de metanol. Después de que finalizara la reacción, se eliminó el metanol de la solución en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 23]. Esto dio 15 mg (50 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,24$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,57-2,67 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,34-4,47 (m [AB], 2H), 5,86-5,94 (m, 1H), 6,45-6,86 (s ancho, 2H), 7,53 (t ancho, 1H), 7,60-7,76 (m, 7H), 8,40 (t, 1H).

10 **Ejemplo 63**

Carbamato de 2-(2-clorofenil)-3-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]propilo (*racemato*)



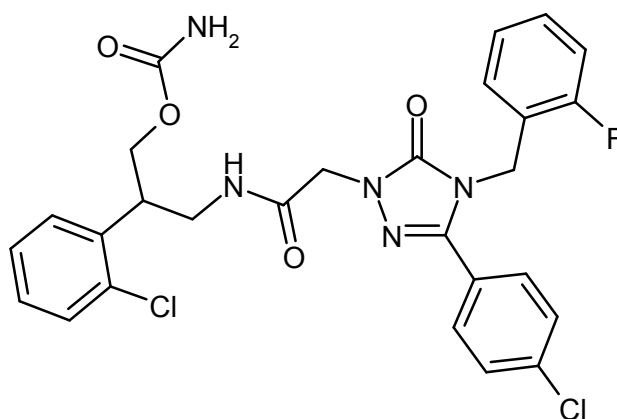
15 Se agitó a TA durante 1 h una mezcla de 47 mg (135 μ mol) del compuesto del Ejemplo 33A, 34 mg (176 μ mol) de EDC y 24 mg (176 μ mol) de HOBT en 1 ml de DMF, y a continuación, se añadieron 34 mg (149 μ mol) del compuesto del Ejemplo 15A. La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se separó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 9] en sus componentes. Esto dio 28 mg (37 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,31$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 558$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30-3,40 (m, 1H), 3,48 (dt, 1H), 3,66 (quin, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 2H), 6,48 (s ancho, 2H), 6,86 (dq, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,60-7,71 (m, 4H), 8,24 (t, 1H).

Ejemplo 64

Carbamato de 2-(2-clorofenil)-3-[(3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]propilo (*racemato*)



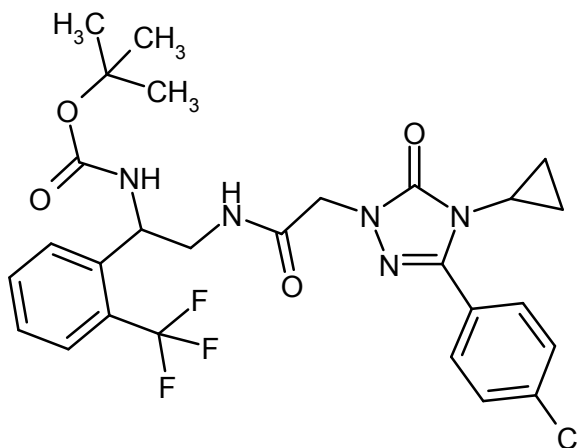
5 De forma análoga al procedimiento del Ejemplo 63, se hicieron reaccionar 49 mg (135 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético [para la preparación véase el Ejemplo 156A en el documento WO 2007/134862] con 34 mg (149 μ mol) del compuesto del Ejemplo 15A. Esto dio 27 mg (35 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,26$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 572/574$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,31-3,41 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,66 (quin, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,35-4,46 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,48 (s ancho, 2H), 7,02-7,20 (m, 3H), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,49-7,56 (m, 4H), 8,23 (t, 1H).

10 **Ejemplo 65**

{2-([3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (*racemato*)



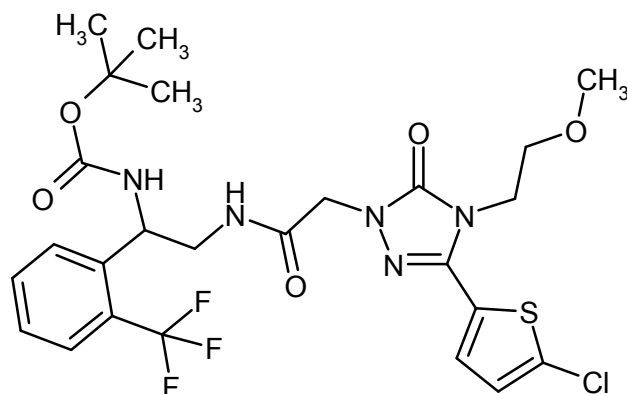
15 De forma análoga al procedimiento del Ejemplo 63, se hicieron reaccionar 43 mg (146 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético [para la preparación véase el Ejemplo 88A en el documento WO 2007/134862] con 49 mg (161 μ mol) de {2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo. Esto dio 59 mg (69 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,14$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,54-0,61 (m, 2H), 0,87-0,94 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 3,18 (tt, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 4,29-4,39 (m, 2H), 5,01 (s ancho, 1H), 7,47 (q, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,63-7,75 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,20 (m, 1H).

Ejemplo 66

{2-([3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (*racemato*)



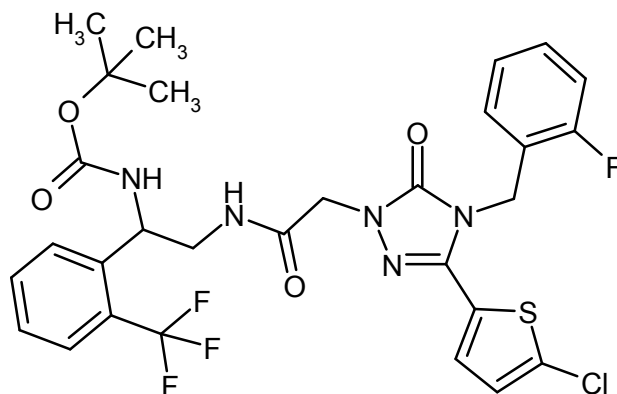
De forma análoga al procedimiento del Ejemplo 63, se hicieron reaccionar 47 mg (146 μ mol) del compuesto del Ejemplo 52A con 49 mg (161 μ mol) de {2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo. Esto dio 60 mg (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 604$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,35 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,00 (s ancho, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,43-7,54 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,63-7,76 (m, 3H), 8,26 (m, 1H).

Ejemplo 67

- 10 {2-([3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (*racemato*)



De forma análoga al procedimiento del Ejemplo 63, se hicieron reaccionar 54 mg (146 μ mol) de ácido [3-(5-cloro-2-tienil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético [para la preparación véase el Ejemplo 154A en el documento WO 2007/134862] con 49 mg (161 μ mol) de {2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo. Esto dio 64 mg (67 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

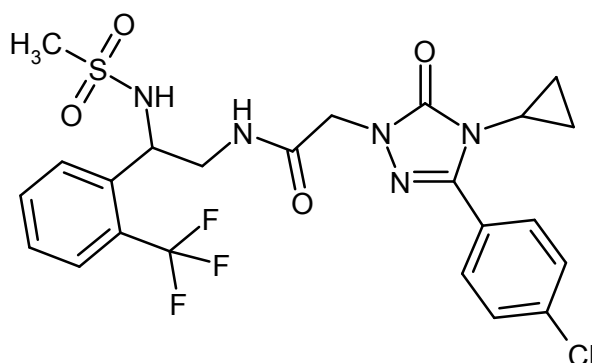
- 15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,52$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 654$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,35 (s, 9H), 3,20-3,41 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,96-5,08 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63-7,78 (m, 3H), 8,28-8,36 (m, 1H).

- 20

Ejemplo 68

2-[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*racemato*)



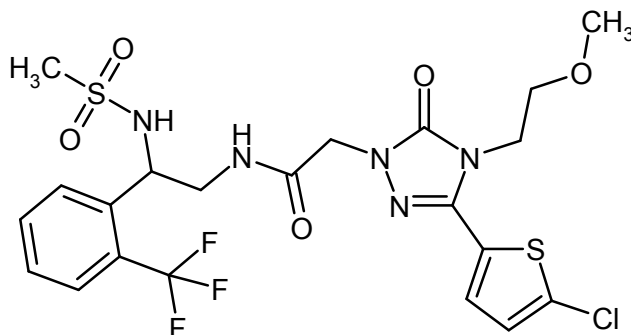
5 A TA, se añadieron 4,1 μ l de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 29 mg (48 μ mol) del compuesto del Ejemplo 59A en 0,5 ml de piridina. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, y se añadieron otros 4,1 μ l de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó a TA durante otras 18 h, y se añadieron otros 12,3 μ l de cloruro de metanosulfonilo durante un período de 3 h (265 μ mol, 5,5 eq., en total). Después de 1 h, los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de DMSO y se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 9]. Esto dio 17 mg (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,19$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 558$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,53-0,64 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,18 (tt, 1H), 3,27-3,44 (m, 2H), 4,31-4,42 (m, 2H), 4,74-4,84 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,22 (t, 1H).

Ejemplo 69

2-[3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*racemato*)



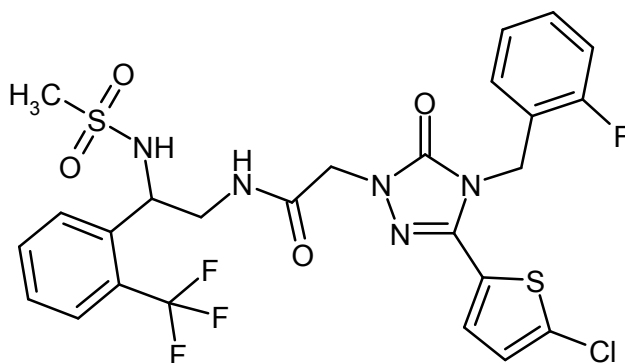
15 De forma análoga al procedimiento del Ejemplo 68, se hicieron reaccionar 29 mg (46 μ mol) del compuesto del Ejemplo 60A con cloruro de metanosulfonilo. Esto dio 25 mg (92 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,18$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 582$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,72 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,25-3,46 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,35-4,45 (m, 2H), 4,75-4,84 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,67-7,79 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,93-8,05 (m, 1H), 8,30 (t, 1H).

Ejemplo 70

2-[3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*racemato*)



De forma análoga al procedimiento del Ejemplo 68, se hicieron reaccionar 35 mg (52 μ mol) del compuesto del Ejemplo 61A con cloruro de metanosulfonilo. Esto dio 14 mg (41 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,33$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 632$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,72 (s, 3H), 3,30-3,48 (m, 2H), 4,41-4,53 (m, 2H), 4,76-4,83 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,36 (t, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

10 La acción farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede mostrar en los ensayos siguientes:

Abreviaturas:

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

B-1. Ensayo celular *in vitro* para determinar la actividad del receptor de vasopresina

15 La identificación de agonistas y antagonistas de los receptores de vasopresina V1a y V2 de seres humanos y de ratas y también la cuantificación de la actividad de los compuestos de la invención tiene lugar usando líneas celulares recombinantes. Estas células derivan originalmente de una célula epitelial de ovario de hámster (ovario de hámster chino, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE. UU.). Las líneas celulares de prueba expresan de forma constitutiva una forma modificada de la fotoproteína sensible a calcio acuorina que, después de su reconstitución con el cofactor coelenterazina, emite luz cuando se producen aumentos en las concentraciones de calcio libre [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327 (1992)].

20 Además, las células están transfectadas de forma estable con los receptores V1a o V2 humanos o de rata. En el caso de los receptores V2 de acoplamiento a Gs, las células están transfectadas con un gen adicional, que codifica la proteína G_{α16} promiscua [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, *Proceedings in the National Academy of Science USA* 88, 5587-5591 (1991)], bien independientemente o como un gen de fusión. Las células de prueba de receptor de vasopresina resultantes reaccionan a la estimulación de los receptores de vasopresina expresados de

25 forma recombinante mediante la liberación intracelular de iones de calcio, que se puede cuantificar por la luminiscencia de acuorina resultante usando un luminómetro adecuado [Milligan G., Marshall F., Rees S., *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)].

Procedimiento de prueba:

30 El día antes del ensayo, se plaquean las células en medio de cultivo (DMEM, FCS al 10 %, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microvaloración de 384 pocillos y se guardan en una incubadora de células (humedad atmosférica del 96 %, dióxido de carbono al 5 % v/v, 37 °C). El día del ensayo, se reemplaza el medio de cultivo por una solución de Tyrode (NaCl 140 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, glucosa 20 mM, HEPES 20 mM), que

5 contiene adicionalmente el cofactor coelenterazina (50 μM), y después se incuba la placa de microvaloración durante otras 3-4 horas. Se disponen las sustancias de prueba a diversas concentraciones durante de 10 a 20 minutos en los pocillos de la placa de microvaloración antes de añadir el agonista [Arg⁸]-vasopresina, y se mide inmediatamente la señal lumínica resultante en el luminómetro. Se calculan los valores de CI_{50} usando el programa de ordenador GraphPad PRISM (versión 3.02).

La tabla siguiente muestra los valores representativos de CI_{50} para los compuestos de la invención en la línea de células transfectada con el receptor V1a o V2 humano:

Tabla

Ejemplo nº	CI_{50} hV1a [μM]	CI_{50} hV2 [μM]
2	0,001	0,016
6	0,012	0,001
9	0,063	0,005
10	0,024	0,009
13	0,004	0,070
19	0,013	0,011
25	0,008	0,005
33	0,017	0,008
36	0,019	0,013
39	0,025	0,010
42	0,008	0,003
47	0,005	0,002
52	0,007	0,002
53	0,004	0,015
57	0,010	0,022
59	0,014	0,048
66	0,051	1,2
67	0,018	0,30
69	0,13	3,5

10 **B-2. Ensayo celular *in vitro* para detectar la acción de agonistas del receptor de vasopresina V1a sobre la regulación de genes profibróticos**

15 La línea celular H9C2 descrita como un tipo de cardiomiocito (American Type Culture Collection N.º de ATCC CRL-1446), aislada a partir de tejido cardíaco de rata, expresa de forma endógena el receptor de vasopresina V1A AVPR1A en un número de copias alto, mientras que la expresión de AVPR2 no se puede detectar. Para ensayos celulares para la inhibición de la regulación dependiente de AVPR1A de la expresión génica por antagonistas del receptor, el procedimiento es como sigue:

20 Se siembran células H9C2 en placas de microvaloración de 12 pocillos para cultivo celular, a una densidad celular de 100.000 células/pocillo, en 1,0 ml de medio Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad CA, EE. UU., N.º de cat. 11058-021) con solución de FCS al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 % (Invitrogen, N.º de cat. 10378-016), y se mantienen en una incubadora de células (humedad atmosférica del 96 %, dióxido de carbono al 5 %, 37 °C). Después de 24 horas, se cargan juegos de tres pocillos (triplicado) con solución de vehículo (control negativo), solución de vasopresina (acetato de [Arg⁸]-vasopresina, Sigma, N.º de cat. V9879) o sustancia de prueba (disueltas

en vehículo: agua con el 20 % en volumen de etanol) y solución de vasopresina. En el cultivo celular, la concentración final de vasopresina es de 0,05 µM. La solución de sustancia de prueba se añade al cultivo celular en volúmenes pequeños, y de este modo no se supera una concentración final del 0,1 % de etanol en el ensayo celular. Después de un tiempo de incubación de 6 horas, se retira el sobrenadante de cultivo con succión, se lisan las células adherentes en 250 µl de tampón RLT (Qiagen, Ratingen, N.º de cat. 79216) y se aísla el ARN a partir de este lisado usando el kit RNeasy (Qiagen, N.º de cat. 74104). Esto va seguido de digestión con ADNasas (Invitrogen, N.º de cat. 18068-015), síntesis de ADNc (sistema de transcripción inversa ImProm-II, Promega, N.º de cat. A3800) y RTPCR (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075 de Eurogentec, Seraing, Bélgica). Todos los procedimientos tienen lugar de acuerdo con los protocolos de trabajo de los fabricantes de los reactivos de prueba. Los primeros juegos para la RTPCR se seleccionan sobre la base de las secuencias de ARNm del gen (NCBI Genbank Entrez Nucleotide Data Base) usando el programa Primer3Plus con sondas TAMRA marcadas con 6-FAM. La RTPCR para determinar la expresión relativa de ARNm en las células de los diversos lotes de ensayo se lleva a cabo usando el detector de secuencias ABI Prism 7700 de Applied Biosystems en formato de placa de microvaloración de 96 pocillos o 384 pocillos de acuerdo con las instrucciones de funcionamiento del instrumento. La expresión génica relativa se representa mediante el valor Ct delta-delta [Applied Biosystems, boletín de usuario N.º 2 ABI Prism 7700 SDS 11 de diciembre de 1997 (actualizado, 10/2001)] con referencia al nivel de expresión del gen de la proteína ribosómica L-32 (N.º de acceso de Genbank NM_013226) y el valor umbral de Ct de 35.

B-3. Ensayo *in vivo* para detectar el efecto cardiovascular: medida de la tensión arterial en ratas anestesiadas ('modelo de exposición a vasopresina')

En ratas Sprague-Dawley macho (250–350g de peso corporal) bajo anestesia por inyección de cetamina/xilazina/pentobarbital, se introducen tubos de polietileno (PE-50; Intramedic®), que están precargados con solución isotónica de cloruro de sodio que contiene heparina (500 IU/ml) en la vena yugular y la vena femoral y después se ligan. A través de un acceso venoso, con ayuda de una jeringuilla, se inyecta Arg-vasopresina; la sustancia de prueba se administra a través del segundo acceso venoso. Para determinar 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 suministra señales a un ordenador de registro equipado con un programa informático de registro adecuado. En un experimento típico, se administran al animal de experimentación 34 inyecciones intravenosas rápidas sucesivas a intervalos de 10-15 min con una cantidad definida de Arg-vasopresina (30 ng/kg) en solución isotónica de cloruro de sodio y, cuando la tensión arterial ha alcanzado de nuevo niveles iniciales, se administra la sustancia que se prueba como una inyección intravenosa rápida, con infusión continua posterior, en un disolvente adecuado. Después de esto, a intervalos definidos (10-15 min), se administra de nuevo la misma cantidad de Arg-vasopresina que al inicio. Sobre la base de los valores de tensión arterial, se realiza una determinación del grado en que la sustancia de prueba contrarresta el efecto hipertensor de la Arg-vasopresina. Los animales de control reciben sólo disolvente, en lugar de la sustancia de prueba.

Tras la administración intravenosa, los compuestos de la invención, en comparación con los controles de disolvente, producen una inhibición del aumento de la tensión arterial provocado por la Arg-vasopresina.

B-4. Ensayo *in vivo* para detectar el efecto cardiovascular: investigaciones de diuresis en ratas conscientes en jaulas de metabolismo

Se mantienen ratas Wistar (300-450 g de peso corporal) con acceso libre a comida (Altromin) y agua para beber. Durante el experimento, se mantiene a los animales con acceso libre a agua potable durante de 4 a 8 horas individualmente en jaulas de metabolismo adecuadas para ratas de esta clase de peso (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg). Al comienzo del experimento, se administra la sustancia que se prueba a los animales en un volumen de 1 a 3 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado por medio de una sonda nasogástrica al estómago. Los animales de control reciben sólo disolvente. Las pruebas de controles y de sustancias se llevan a cabo en paralelo el mismo día. Los grupos de control y los grupos de dosis de sustancia consisten, cada uno, en de 4 a 8 animales. Durante el experimento, se recoge de forma continua la orina excretada por los animales en un receptor en la base de la jaula. Se determina el volumen de orina por unidad de tiempo por separado para cada animal y se mide la concentración de iones de sodio y potasio excretados en la orina mediante procedimientos estándar de fotometría de llama. Para obtener un volumen de orina suficiente, se da a los animales una cantidad definida de agua por sonda nasogástrica al comienzo del experimento (normalmente, 10 ml por kilogramo de peso corporal). Antes del comienzo del experimento y después del final del experimento, se determina el peso corporal de los animales individuales.

Tras la administración oral, en comparación con aplicaciones de disolvente de control, los compuestos de la invención producen un aumento de la excreción de orina, que se basa esencialmente en un aumento de la excreción de agua (acuarexis).

B-5. Ensayo *in vivo* para detectar el efecto cardiovascular: investigaciones hemodinámicas en perros anestesiados

Se anestesian perros mestizos macho o hembra (mestizos, Marshall BioResources, EE. UU.) con un peso de entre

20 y 30 kg con pentobarbital (30 mg/kg iv, Narcoren®, Merial, Alemania) para las intervenciones quirúrgicas y los fines de la investigación hemodinámica y funcional. Adicionalmente, el cloruro de alcuronio (3 mg/animal iv, Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Alemania) sirve como relajante muscular. Se intuba a los perros y se conectan a un respirador con una mezcla de oxígeno/aire ambiental (40/60 %, aproximadamente 5-6 l/min). La respiración tiene lugar usando un respirador de Draeger (Sulla 808) y se realiza un seguimiento usando un analizador de dióxido de carbono (Engström). La anestesia se mantiene por infusión continua de pentobarbital (50 µg/kg/min); se usa fentanilo como analgésico (10 µg/kg/h). Una alternativa al pentobarbital es el uso de isoflurano (del 1-2 % en volumen).

En intervenciones preparatorias, se implanta a los perros un marcapasos cardíaco. A un tiempo de 21 días antes de la primera prueba de fármacos (es decir, inicio del experimento), se implanta un marcapasos cardíaco de Biotronik (Logos®) en un pliegue de piel subcutáneo y se pone en contacto con el corazón a través de un electrodo de marcapasos que se hace avanzar a través de la vena yugular externa, con iluminación, en el ventrículo derecho.

Al mismo tiempo que el implante del marcapasos, por medio del avance retrógrado de fórceps de biopsia 7F (Cordis) a través de un introductor de vaina (Avanti+®; Cordis) en la arteria femoral, y después de un paso atraumático a través de la válvula aórtica, se define una lesión de la válvula mitral, con seguimiento por ecocardiografía e iluminación. Después de esto, se retiran todos los accesos y el perro se despierta espontáneamente de la anestesia. Después de otros 7 días (es decir, 14 días antes de la primera prueba de fármacos), se activa el marcapasos descrito anteriormente y se estimula el corazón a una frecuencia de 220 latidos por minuto.

Los experimentos de prueba de fármacos reales tienen lugar 14 y 28 días después del comienzo de la estimulación del marcapasos, usando la siguiente instrumentación:

- Introducción de una sonda vesical para descargar la vejiga y para medir el flujo de orina;
- Unión de derivaciones de ECG a las extremidades (para medida de ECG);
- Introducción de un tubo PE-300 de Fluidmedic® cargado con solución de cloruro de sodio en la arteria femoral; Este tubo se conecta a un sensor de presión (Braun Melsungen, Alemania) para medir la tensión arterial sistémica;
- Introducción de un catéter de punta Millar (tipo 350 PC, Millar Instruments, Houston, EE. UU.) a través de la aurícula izquierda o a través de una entrada fijada en la arteria carótida, para medir la hemodinámica cardíaca;
- Introducción de un catéter Swan-Ganz (CCOmbi 7.5F, Edwards, Irvine, EE. UU.) a través de la vena yugular en la arteria pulmonar, para medir el gasto cardíaco, la saturación de oxígeno, la tensión arterial pulmonar y la tensión venosa central;
- Emplazamiento de un catéter venoso en la vena cefálica, para infundir pentobarbital, para reemplazo de líquidos y para toma de muestras de sangre (para la determinación de las concentraciones plasmáticas de sustancia u otros valores sanguíneos clínicos);
- Emplazamiento de un catéter venoso de la vena safena, para infundir fentanilo y para la administración de sustancia.;
- Infusión de vasopresina (Sigma) en dosificación creciente, hasta una dosis de 4 mU/kg/min. Después, se prueban las sustancias farmacológicas con esta dosificación.

En caso necesario, se amplifican las señales primarias (amplificador Gould, Gould Instrument Systems, Valley View, EE. UU. o monitor de vigilancia Edwards, Edwards, Irvine, EE. UU.) y se introducen posteriormente en el sistema Ponemah (DataSciences Inc, Minneapolis, EE. UU.) para su evaluación. Las señales se registran continuamente a lo largo del periodo experimental, y después se procesan digitalmente mediante dicho programa informático, y se realiza el promedio durante 30 segundos.

C. Realizaciones ejemplares de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de las siguientes maneras:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Producción:

5 Se granula la mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % de concentración (m/m) de PVP en agua. Se seca el granulado y después se mezcla con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla en una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente para el formato del comprimido). Una fuerza de compresión orientativa para la compresión son 15 kN.

Suspensión que se puede administrar por vía oral:

Composición:

10 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, EE. UU.) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

15 Se suspende el Rhodigel en etanol y se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Se añade el agua mientras se agita. Se agita la mezcla durante aproximadamente 6 horas hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

Solución que se puede administrar por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilen glicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

20 Producción:

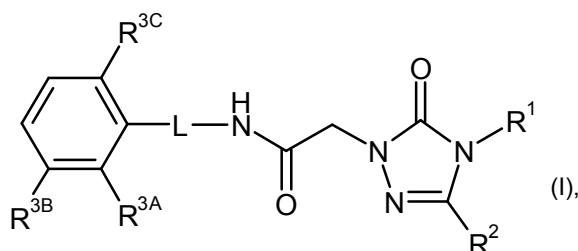
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilen glicol y polisorbato con agitación. Se continúa con el procedimiento de agitación hasta que el compuesto de acuerdo con la invención se ha disuelto completamente.

Solución i.v.:

25 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerado (p. ej., solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se esteriliza la solución por filtración y se usa para cargar recipientes de inyección estériles y sin pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R^1 representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆), cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y fenilo,

10 donde cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi (C₁-C₄)

y

15 donde fenilo puede estar sustituido hasta tres veces con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroximetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), alcoximetilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

o

representa cicloalquilo (C₃-C₆) que puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi (C₁-C₄),

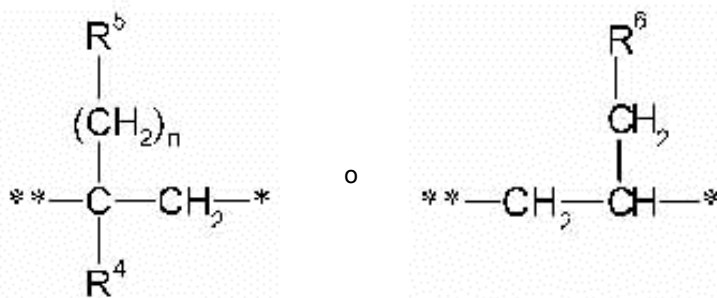
20 R^2 representa fenilo o tienilo que pueden estar mono o disustituidos con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi (C₁-C₄),

R^{3A} , R^{3B} y R^{3C} independientemente unos de otros representan hidrógeno, flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi o alcoxi (C₁-C₄),

25 pero donde al menos uno de los radicales R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} es diferente de hidrógeno,

y

L representa un grupo de fórmula



en las que

* designa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** designa el punto de unión al anillo de fenilo,

n significa el número 0, 1 o 2,

R⁴ significa hidrógeno o metilo,

5 R⁵ significa un grupo de fórmula -O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-SO₂-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR⁸-SO₂-R¹⁰ o -NR⁸-C(=O)-OR¹⁰ en las que

10 R^{7A} y R^{7B} independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆) o, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo del grupo que consiste en N, O y S y que puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

15 R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

R⁶ tiene el significado de R⁵ dado anteriormente o significa hidroxilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

20 R¹ representa alquilo (C₁-C₄) o alqueno (C₂-C₄), cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

o

representa bencilo que puede estar sustituido en el anillo de fenilo con un radical seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi,

25 o

representa ciclopropilo,

R² representa fenilo o tienilo que están sustituidos con un radical seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro,

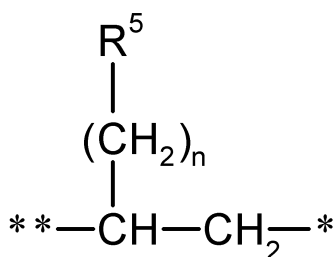
30 R^{3A} y R^{3B} independientemente uno de otro representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

pero donde al menos uno de los radicales R^{3A} y R^{3B} es diferente de hidrógeno,

R^{3C} representa hidrógeno,

y

L representa un grupo de fórmula



en la que

* designa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** designa el punto de unión al anillo de fenilo,

n significa el número 0 o 1,

5

y

R⁵ significa un grupo de fórmula -O-C(=O)-NHR^{7B}, -NH-C(=O)-NHR^{7B}, -NH-C(=O)-R⁹, -NH-SO₂-R¹⁰ o -NH-C(=O)-OR¹⁰ en las que

R^{7B} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

10

y

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R¹ representa 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo,

15

R² representa *p*-clorofenilo,

R^{3A} y R^{3B} independientemente uno de otro representan hidrógeno, cloro o trifluorometilo,

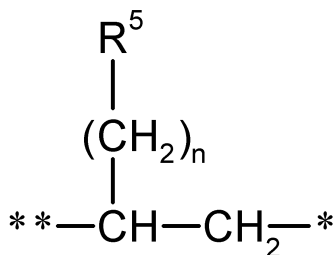
pero donde al menos uno de los radicales R^{3A} y R^{3B} es diferente de hidrógeno,

R^{3C} representa hidrógeno,

y

20

L representa un grupo de fórmula



en la que

* designa el punto de unión al átomo de N adyacente

y

** designa el punto de unión al anillo de fenilo,

n significa el número 0 o 1,

25

y

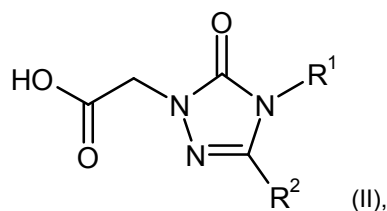
R⁵ significa un grupo de fórmula -O-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH₂ o -NH-SO₂-R¹⁰ en la que

R¹⁰ representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

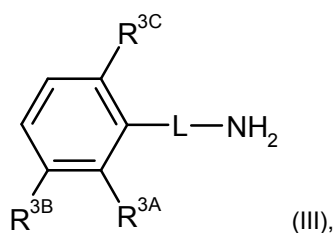
4. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)

30



en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,

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



5

en la que L, R^{3A} , R^{3B} y R^{3C} tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,

y los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se separan dado el caso en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten con los (i) disolventes y/o los (ii) ácidos o las bases apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 10 5. Compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 15 6. Compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).
7. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).
- 20 8. Medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
- 25 9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con uno o más principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en diuréticos, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueantes de beta-receptores, antagonistas de receptores mineralocorticoides, nitratos orgánicos, donadores de NO y principios activos ionotrópicos positivos.
10. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).