

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 279**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2011 PCT/EP2011/065961**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12035075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2011 E 11758447 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2616448**

54 Título: **Fenilacetamidas y fenilpropanamidas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

16.09.2010 DE 102010040924

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2017

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 2 598 279 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

Fenilacetamidas y fenilpropanamidas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a fenilacetamidas y fenilpropanamidas 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 sanguíneo 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 fluidos 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 fluido.

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 receptores V1a 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 adrenocorticotrópica (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 antagonista 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, a pesar 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 neurohormonal 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.

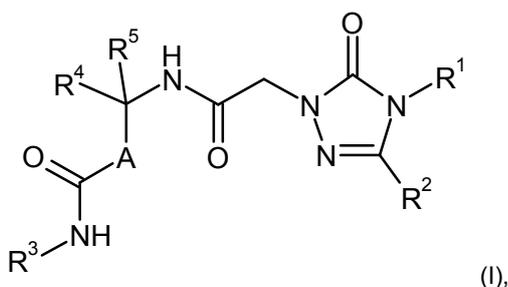
Aparte de la retención de agua mediada por receptores V2 y las consecuencias hemodinámicas desfavorables asociadas a ella en términos de aumento de carga de retorno, el vaciado del ventrículo izquierdo, la presión en los vasos sanguíneos pulmonares y el gasto cardíaco también se ven afectados negativamente por la vasoconstricción mediada por V1a. Además, sobre la base 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)].

El documento WO 99/54315 divulga triazolonas sustituidas con acción neuroprotectora y el documento WO 2006/117657 describe derivados de triazolona como agentes antiinflamatorios. Además, los documentos EP 503 548-A1 y EP 587 134-A2 reivindican derivados cíclicos de urea y su uso para el tratamiento de la trombosis. En el documento WO 2005/097112 se divulgan triazolonas sustituidas como moduladores de canales iónicos. El documento WO 2007/134862 describe imidazol-2-onas y 1,2,4-triazolonas sustituidas como antagonistas del receptor de vasopresina para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. En los documentos WO 2010/105770, WO 2010/105750, WO 2011/104322 y WO 2011/023703 se divulgan triazolonas sustituidas de diversas formas como antagonistas del receptor de vasopresina.

Es objetivo de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que actúan como antagonistas potentes, selectivos, duales, del receptor V1a/V2 y con una solubilidad en medios acuosos aumentada, y como tal, que sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, más en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

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



en la que

A representa un enlace o $-C(R^{6A}R^{6B})-$,

en el que

R^{6A} representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R^{6B} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^1 representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),

en el que alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometoxi y fenilo,

en el que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y amino,

y

en el que alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en amino, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo (C₁-C₄)

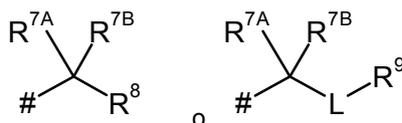
5 y
 en el que fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoximetilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

10 y
 en el que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, amino y oxo,

R² representa benzotienilo, fenilo, tienilo o furilo,

15 en el que benzotienilo, fenilo, tienilo y furilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

R³ representa un grupo de fórmula



20 en las que

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

L representa alcanodiilo (C₁-C₄),

en el que alcanodiilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),

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

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

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,

30 R⁸ representa hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

R⁹ representa hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

R⁴ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

35 en el que fenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁵ representa hidrógeno, deuterio, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 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.

Las sales 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 o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales convencionales, 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 fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales 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 amoníaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, los solvatos están designados 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 u, opcionalmente, 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.

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

En el contexto de la invención, alquilo es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

En el contexto de la invención, alcanodiilo representa un radical alquilo divalente de cadena lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo y butano-1,4-diilo.

5 En el contexto de la invención, cicloalquilo es un radical alquilo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 o de 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En el contexto de la invención, carbociclo representa un radical alquilo monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 En el contexto de la invención, alquenilo es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Se da preferencia a un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

15 En el contexto de la invención, alquinilo es un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

En el contexto de la invención, alcoxi es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

20 En el contexto de la invención, alcoxicarbonilo es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. A modo de ejemplo y por preferencia, incluye los siguientes: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

25 En el contexto de la invención, monoalquilaminocarbonilo representa un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y 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: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo.

30 En el contexto de la invención, dialquilaminocarbonilo representa un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y que tiene dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada, idénticos o diferentes, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono cada uno. A modo de ejemplo y a modo de preferencia se pueden mencionar: N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-n-butil-N-metilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo.

35 En el contexto de la invención, heteroarilo representa un heterociclo aromático (heteroaromático) mono u opcionalmente bicíclico que tiene un total de 5 a 10 átomos en el anillo que contiene hasta tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes del grupo que consiste en N, O y S y está unido a través de un átomo de carbono del anillo u, opcionalmente, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. A modo de ejemplo se pueden mencionar los siguientes: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo. Se da preferencia a radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclicos que tienen hasta tres heteroátomos en el anillo del grupo que consiste en N, O y S tales como furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo.

En el contexto de la invención, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a cloro o flúor.

45 En el contexto de la invención, un grupo oxo es un átomo de oxígeno unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

En las fórmulas de los grupos posibles para R³ o R⁴, el punto del extremo de línea donde hay un símbolo # o * no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que forma parte del enlace al átomo que se indica en cada caso y al que están unidos R³ y R⁴, respectivamente.

50 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. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen independientemente unos de otros. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Se da muy particular preferencia a la sustitución con un sustituyente.

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

A representa un enlace o $-C(R^{6A}R^{6B})-$,

en el que

R^{6A} representa hidrógeno,

R^{6B} representa hidrógeno,

R¹ representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

5 en el que alquilo (C₁-C₆) y alquenilo (C₂-C₆) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi y fenilo,

10 en el que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi y amino,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, etoximetilo, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,

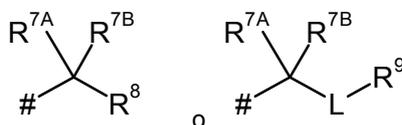
15 y

en el que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino y oxo,

R² representa fenilo o tienilo,

20 en el que fenilo y tienilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi,

R³ representa un grupo de fórmula



25 en las que

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

L representa metileno,

en el que metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo,

R^{7A} representa hidrógeno o metilo,

30 R^{7B} representa hidrógeno o metilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R⁸ representa hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo,

35 R⁹ representa hidroxilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo,

R⁴ representa fenilo,

40 en el que fenilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

y a 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

A representa un enlace o $-C(R^{6A}R^{6B})-$,

en el que

5 R^{6A} representa hidrógeno,

R^{6B} representa hidrógeno,

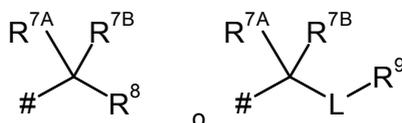
R^1 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o ciclopropilo,

en el que alquilo (C_2-C_4) y alquenilo (C_2-C_4) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, oxo, hidroxilo y trifluorometilo,

10 R^2 representa fenilo,

en el que fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro,

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

15 # representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

L representa metileno,

R^{7A} representa hidrógeno o metilo,

R^{7B} representa hidrógeno o metilo,

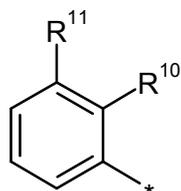
o

20 R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R^8 representa hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o aminocarbonilo,

R^9 representa hidroxilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o aminocarbonilo,

R^4 representa un grupo de fórmula



25 en la que

* representa el punto de unión al grupo $-C(R^5)(AC(=O)NHR^3)-$,

R^{10} representa hidrógeno, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi,

R^{11} representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi,

en el que al menos uno de los radicales R^{10} y R^{11} es diferente de hidrógeno,

30 R^5 representa hidrógeno o metilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención también se da preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que R² representa p-clorofenilo, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención también se da preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 5 En el contexto de la presente invención también se da preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa 3,3,3-trifluoropropilo, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención también se da preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

- 10 R¹ representa alquilo (C₂-C₄) o alquenilo (C₂-C₄),
 en el que alquilo (C₂-C₄) y alquenilo (C₂-C₄) están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, oxo y trifluorometilo,
 y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

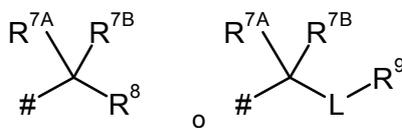
- 15 En el contexto de la presente invención también se da preferencia a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa ciclopropilo, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

- A representa -C(R^{6A}R^{6B})-,
 en el que
 R^{6A} representa hidrógeno,
 20 R^{6B} representa hidrógeno,
 y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

- A representa -C(R^{6A}R^{6B})-,
 en el que
 25 R^{6A} representa hidrógeno,
 R^{6B} representa hidrógeno,
 R³ representa un grupo de fórmula



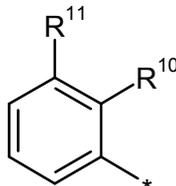
en las que

- 30 # representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,
 L representa metileno,
 R^{7A} representa hidrógeno o metilo,
 R^{7B} representa hidrógeno o metilo,
 o
 35 R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,
 R⁸ representa hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o aminocarbonilo,
 R⁹ representa hidroxilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o aminocarbonilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R⁴ representa un grupo de fórmula



5 en la que

* representa el punto de unión al grupo -C(R⁵)(AC(=O)NHR³)-,

R¹⁰ representa hidrógeno, trifluorometoxi, cloro, trifluorometilo y metoxi,

R¹¹ representa hidrógeno, trifluorometoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxi,

en el que al menos uno de los radicales R¹⁰ y R¹¹ es diferente de hidrógeno,

10 y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención también se da preferencia a los siguientes compuestos de fórmula (I):

1-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo (*mezcla de diastereómeros*)

15 ácido 1-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropanocarboxílico (*mezcla de diastereómeros*)

ácido 1-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropanocarboxílico (*diastereómero 2*)

N-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-beta-alaninato de metilo (*mezcla de diastereómeros*)

20 N-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-beta-alanina (*mezcla de diastereómeros*)

N³-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-beta-alaninamida (*diastereómero 2*)

25 N³-(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)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-beta-alaninamida

N-((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)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninato de metilo

N-((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)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalanina

30 N²-(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)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninamida

N-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-2-metilalaninato de metilo (*mezcla de diastereómeros*)

35 N-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-2-metilalanina (*mezcla de diastereómeros*)

N-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-2-metilalanina (*diastereómero 2*)

N²-({{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-(trifluorometil)fenil]acetil)-2-metilalaninamida (*mezcla de diastereómeros*)

- N^2 -[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetilamino][3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninamida (*diastereómero 2*)
- N-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalaninato de metilo
- 5 N-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalanina
- N^2 -[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalaninamida
- 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]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 1*)
- 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]-N-(2-hidroxi)etil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)
- 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]-N-(2-hidroxi)etil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*)
- 15 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]-N-(2-hidroxi)etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)
- 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]-N-(2-hidroxi)etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*)
- 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]-N-(2-hidroxi)etil)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)
- (3S)-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]-N-(2-hidroxi)etil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida
- (3S)-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]-N-(2-hidroxi)etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida
- 25 (3S)-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]-N-(2-metoxi)etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida
- 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]-N-[2-(trifluorometoxi)etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*).
- 30 En el contexto de la presente invención también se da particular preferencia a los siguientes compuestos de fórmula (I):
- N^3 -[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetilamino][3-(trifluorometil)fenil]acetil]-beta-alaninamida (*diastereómero 2*)
- N^3 -[(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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-beta-alaninamida
- 35 N-[(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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalaninato de metilo
- N-[(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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalanina
- 40 N^2 -[(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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalaninamida
- N-[(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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalanina (*mezcla de diastereómeros*)
- N-[(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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalanina (*diastereómero 2*)
- 45 N^2 -[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetilamino][3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninamida (*diastereómero 2*)
- N-[(3S)-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]-

3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalanina

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]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 1*)

5 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]-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)

(3S)-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]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

(3S)-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]-N-(2-metoxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

10 En el contexto de la presente invención también se da preferencia a los siguientes compuestos de fórmula (I):

N-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninato de metilo

N-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalanina

15 N²-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninamida

(3S)-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]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida

20 (3S)-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]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

(3S)-3-[[{3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida

(3S)-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]-N-(2-metoxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

25 En el contexto de la presente invención también se da particular preferencia a los siguientes compuestos de fórmula (I):

N-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalanina

30 N²-[(3S)-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]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninamida

(3S)-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]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida

(3S)-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]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

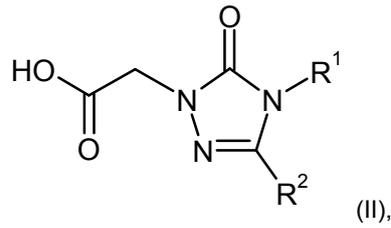
35 (3S)-3-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-N-(2-metoxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Las definiciones de radicales indicadas específicamente en las combinaciones o combinaciones preferidas de radicales correspondientes se reemplazan según se desee, independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los radicales también por las definiciones de radicales de otras combinaciones.

40 Son muy particularmente preferentes las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque

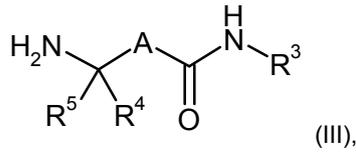
[A] un compuesto de fórmula (II)



en la que cada uno de R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente,

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

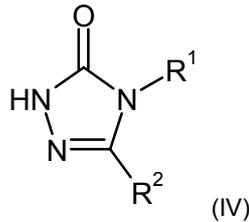
5



en la que cada uno de A, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados anteriormente,

o

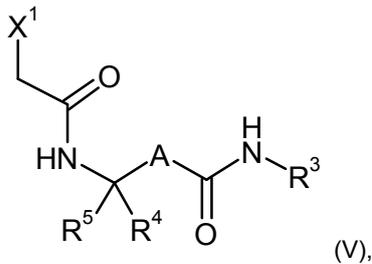
[B] un compuesto de fórmula (IV)



10

en la que cada uno de R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente,

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



en la que cada uno de A, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados anteriormente,

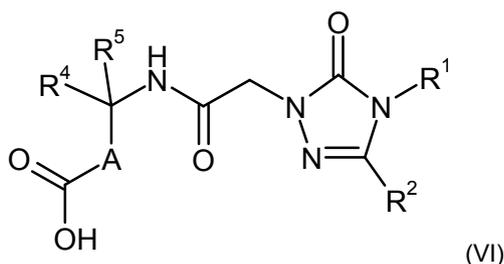
y

15

X¹ representa un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,

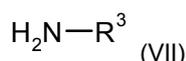
o

[C] un compuesto de fórmula (VI)



en la que cada uno de A, R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados dados anteriormente,

está acoplado en un disolvente inerte con activación de la función de ácido carboxílico con un compuesto de fórmula (VII)



en el que R³ tiene el significado indicado anteriormente

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

Los disolventes inertes para las etapas del procedimiento (II) + (III) → (I) y (VI) + (VII) → (I) son, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicol dimetil éter o dietilen glicol dimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a acetonitrilo, diclorometano, tetrahydrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

Son agentes condensadores adecuados para la formación de amidas en las etapas del procedimiento (II) + (III) → (I) y (VI) + (VII) → (I), por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroforniato de isobutilo, 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), 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), opcionalmente en combinación con otros aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y, como bases, carbonatos de metales alcalinos, p. ej., carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, p. ej. trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Preferentemente, se usa EDC en combinación con HOBT o TBTU en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina.

En general, las condensaciones (II) + (III) → (I) y (VI) + (VII) → (I) se llevan 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.

Son disolventes inertes adecuados para la etapa del procedimiento (IV) + (V) → (I), por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicol dimetil éter o dietilen glicol dimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. También es posible usar una mezcla de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de acetonitrilo, acetona o dimetilformamida.

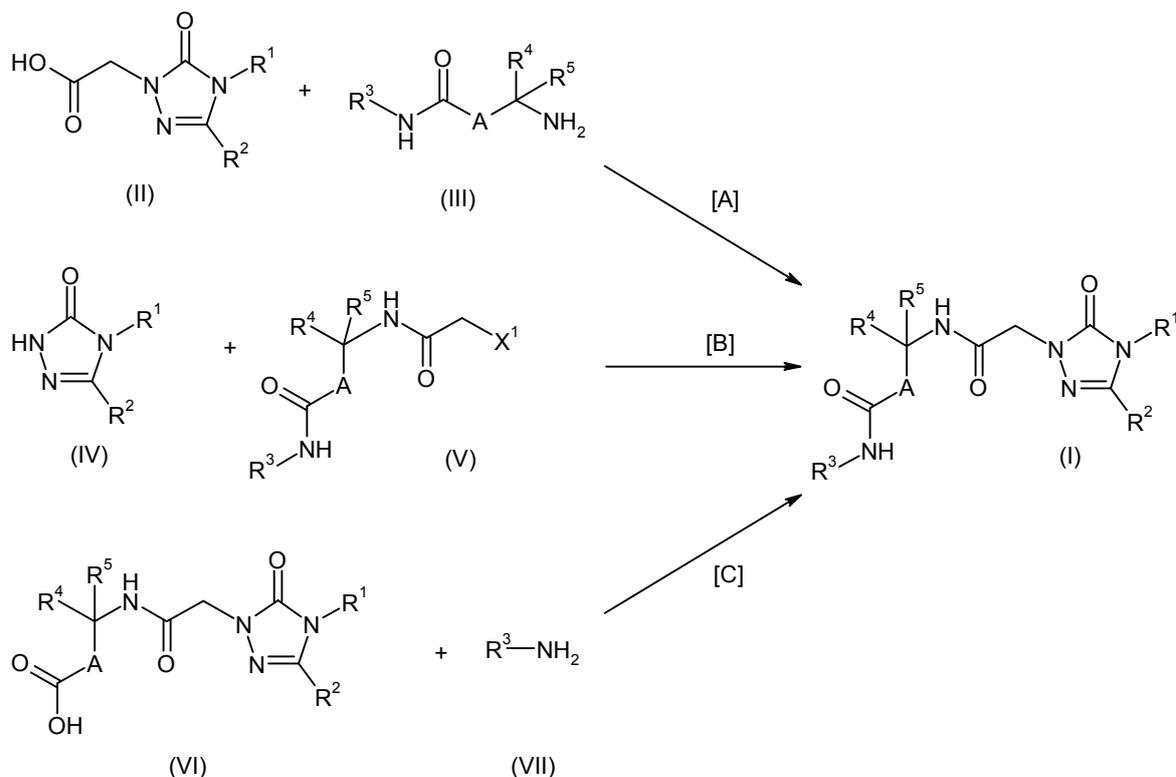
Son bases adecuadas para la etapa del procedimiento (IV) + (V) → (I) las bases orgánicas o inorgánicas habituales. Preferentemente, incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos tales como

5 metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de carbonato de potasio o carbonato de cesio.

10 Aquí, se emplea la base en una cantidad de desde 1 hasta 5 moles, preferentemente en una cantidad de desde 1 hasta 2,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (IV). En general, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de desde 0 °C hasta +100 °C, preferentemente a desde +20 °C hasta +80 °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 los esquemas de síntesis siguientes:

15 Esquema 1



Los compuestos de fórmulas (II), (IV) y (VI) se conocen de la literatura (véase, por ejemplo, el documento WO 2007/134862), se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos de la literatura o como se describe en la presente parte experimental.

20 Los compuestos de fórmulas (III), (V) y (VII) están disponibles comercialmente, se conocen de la literatura o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos de la literatura o como se describe en la presente parte experimental.

25 También se pueden preparar otros compuestos de acuerdo con la invención convirtiendo grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los enumerados en R³, partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos mediante el procedimiento anterior. Estas conversiones se pueden llevar a cabo mediante procedimientos habituales conocidos por el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de ésteres, eterificación, escisión de éteres, formación de carboxamidas y también la introducción y la eliminación de grupos protectores temporales.

30 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

animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes, selectivos, duales, del receptor V1a/V2, que inhiben la actividad de la vasopresina *in vitro* e *in vivo*. Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una solubilidad aumentada en medios acuosos.

- 5 Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. A este respecto, se pueden mencionar como indicaciones objetivo, por ejemplo y preferentemente, 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, 10 cardiovascular patías 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), 15 trasplantes de corazón y operaciones de derivación.

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, 20 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, tesaurosismos cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica.

- 25 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 profilaxis y/o el tratamiento de la poliquistosis renal (PQR) y el síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).

- 30 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la profilaxis 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 profilaxis 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 profilaxis 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 40 ejemplo, dismenorrea o de endometriosis.

Un objeto 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 profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y el síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).

- 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 profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o, en caso necesario, en combinación con otras sustancias activas. Un objeto adicional de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de 50 los compuestos de acuerdo con la invención y una o más sustancias activas distintas, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. A modo de ejemplo y preferentemente, como sustancias activas de combinación adecuadas para esto, se pueden mencionar las siguientes:

- 55 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, dopamina y dobutamina;
- 5 • 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 sildenafil, vardenafil y tadalafil, e inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;
- 10 • 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, y también los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 15 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;
- 20 • 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;
- compuesto que afectan al metabolismo energético del corazón, tales como, por ejemplo y preferentemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- 25 • agentes con acción antitrombótica, por ejemplo y preferentemente, del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas;
- sustancias activas de disminución de la tensión arterial, por ejemplo y preferentemente, del grupo de los antagonistas del calcio, 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 e inhibidores de 30 cinasa rho; y/o
- sustancias activas que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y preferentemente, del 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).

40 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.

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

45 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.

50 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, 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.

5 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 (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una 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).

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.

10 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.

15 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.

20 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.

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

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.

30 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.

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.

35 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, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

40 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.

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.

45 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).

50 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, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna CETP (CETi-1).

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'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

5 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.

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.

10 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.

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.

15 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.

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.

20 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.

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.

25 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.

30 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.

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.

35 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.

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.

40 Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

45 Para administración oral, son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, liberando 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/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras o blandas de gelatina), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

50 La administración parenteral se puede efectuar omitiendo una etapa de absorción (p. ej., administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, 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, liofilizados o polvos estériles.

5 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, 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. parches), leche, pastas, espumas, polvos sueltos, implantes o endoprótesis.

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

10 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.

20 En general, se ha descubierto que para lograr resultados eficaces en la administración parenteral es ventajoso administrar cantidades 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.

25 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.

Los siguientes ejemplos prácticos ilustran la invención. La invención no queda limitada a los ejemplos.

30 A no ser que se indique de otro modo, cada uno de 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

Abreviaturas:

BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
IQ	ionización química (en EM)
IQD	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del valor teórico (en redimiento)
EDC	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
CG/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
sat.	saturado
h	hora(s)
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol

HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
AV	alto vacío
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 terc-butílico
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
rac	racémico / racemato
F _r	factor de retención (en cromatografía en capa fina sobre gel de sílice)
TA	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
THF	Tetrahidrofurano
TMOF	ortoformiato de trimetilo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	proporción en volumen (de una solución)

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

5 **Procedimiento 1:** 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 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

10 **Procedimiento 2:** tipo de instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; 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) \rightarrow 5,00 min 100% A; estufa: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

15 **Procedimiento 3:** Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 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% de A estufa: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 **Procedimiento 4:** 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, 2,5 min/3,0 min/4,5 min, 2 ml/min; estufa: 50 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5: Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 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% de A estufa: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

25 **Procedimiento 6** (HPLC preparativa): columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, n $^{\circ}$ serie 3331, 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 - 45 min: 10% de B.

Procedimiento 7 (HPLC preparativa): 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 a 4,25 min: 60% de A/40% de B; 4,25 a 4,50 min: gradiente hasta 60% de B; 4,50 min a 17 min gradiente hasta 100% de B; 17 min a 19,50 min 100% de B; 19,50 min a 19,75 min gradiente hasta 40% de B; 19,75 a 22 min (final): 60% de A/40% de B.

- 5 Procedimiento 8 (HPLC preparativa): columna: Reprosil C18, 10 µm, 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 a 6 min: 90% de A /10% de B; 6 min a 27 min: gradiente hasta 95% de B; 27 min a 38 min 95% de B; 38 min a 39 min gradiente hasta 10% de B; 39 min a 43 min (final): 60% de A/ 40% de B.

- 10 Procedimiento 9 (HPLC preparativa): columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 µm, nº de serie 3331, 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 de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucina-diciclopropilmetilamida); columna: 670 mm x 40 mm; fase móvil: acetato de etilo al 100%; caudal: 80 ml/min, temperatura: 24 °C; UV detector 260 nM.

- 15 Procedimiento 11 (HPLC analítica quiral): fase de gel de sílice estacionaria quiral 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; UV detector 265 nM.

- 20 Procedimiento 12 (HPLC preparativa quiral): fase de gel de sílice vinílica estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-*terc*-butilamida); columna: 670 mm x 40 mm; fase móvil: isohexano / acetato de etilo 2:1; caudal: 80 ml/min, temperatura: 24 °C; UV detector 265 nM.

Procedimiento 13 (HPLC analítica quiral): fase de gel de sílice vinílica estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucina-*terc*-butilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: isohexano / acetato de etilo 2:1; caudal 1 ml/min., temperatura 24 °C; detector UV 265 nM.

- 25 Procedimiento 14 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria Daicel Chiralpak AD-H, 10 µm, columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detección UV: 230 nm; caudal: 20 ml/min.

Procedimiento 14a: fase móvil: isohexano / isopropanol 70: 30 (v/v).

Procedimiento 14b: fase móvil: isohexano / isopropanol 50: 50 (v/v).

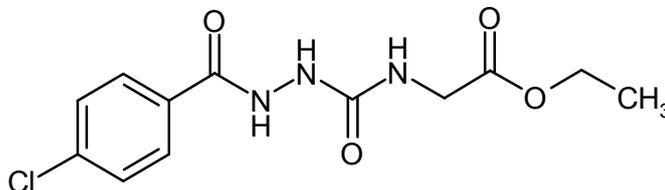
Procedimiento 15 (HPLC analítica quiral): fase estacionaria Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 30 °C; detección UV: 230 nm; caudal: 1,0 ml/min. Varias fases móviles:

- 30 Procedimiento 15a: fase móvil: isohexano / isopropanol 70: 30 (v/v).

Procedimiento 15b: fase móvil: isohexano / isopropanol 50: 50 (v/v).

Compuestos de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

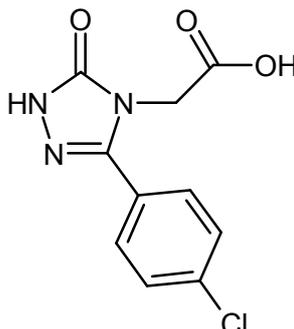
N-({2-[(4-Clorofenil)carbonil]hidrazinil}carbonil)glicinato de etilo



- 5 Una suspensión de 12,95 g (75,9 mmol) de 4-clorobenzhidrazida en 50 ml de THF seco se cargó inicialmente a 50 °C, 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 durante la noche. Los cristales se aislaron por filtración, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó bajo AV. Esto dio 21,43 g (89% del teórico) del compuesto del epígrafe.
- 10 CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,13$ min; $m/z = 300$ (M+H)⁺
- RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 10,29$ (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,88 (s ancho, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,77 (d, 2H), 1,19 (t, 3H)

Ejemplo 2A

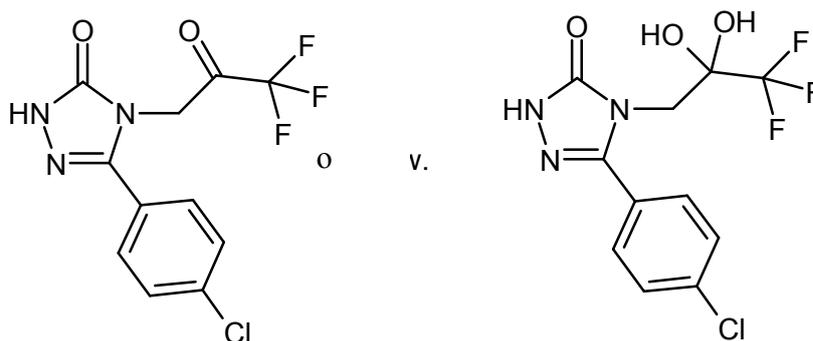
Ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético



- 15 Se añadieron 91 ml de una solución acuosa 3N de hidróxido sódico a 21,43 g (67,93 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. Rendimiento: 17,55 g
- 20 (90% del teórico, aproximadamente 88% de pureza).
- CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 0,94$ min; $m/z = 254$ (M+H)⁺
- RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 13,25$ (s ancho, 1H), 12,09 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 4,45 (s, 2H).

Ejemplo 3A

- 25 5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (o como hidrato: 5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona)



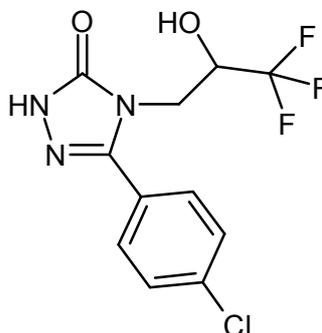
5 Bajo argón, se disolvieron 5 g (16,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 200 ml de piridina, y a continuación, se añadieron 17,18 g (81,8 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Durante la adición, la temperatura se incrementó hasta aproximadamente 35 °C. Después de 30 min, se eliminó la piridina en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con 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 acuosa saturada de bicarbonato sódico, luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo AV. Rendimiento: 3,56 g (68% del teórico) del compuesto del epígrafe como un hidrato.

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

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

Ejemplo 4A

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



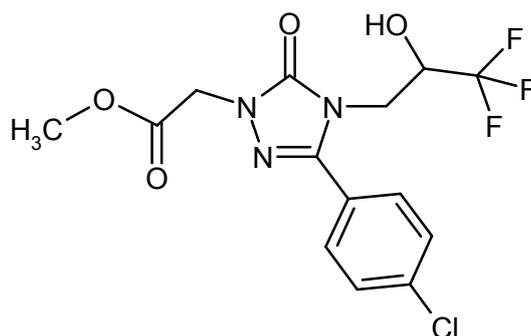
15 Se disolvieron 3,56 g (11 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en 100 ml de metanol, y se añadieron 3,75 g (99 mmol) de borohidruro sódico con enfriamiento en hielo (generación de gas). Después de 1,5 h, se añadieron lentamente 200 ml de ácido clorhídrico 1M. El metanol se eliminó en un evaporador rotatorio, 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 acuosa saturada de bicarbonato sódico y luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo AV. 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)⁺.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 12,11$ (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H).

Ejemplo 5A

[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



- 5 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 AV. Rendimiento: 3,70 g (89% del teórico) del compuesto del epígrafe con una pureza de aproximadamente 90%.

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

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

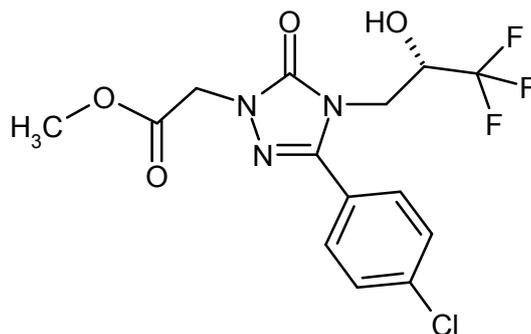
- 10 El compuesto racémico del Ejemplo 5A se separó, como se describe en el documento WO 2007/134862, por HPLC preparativa en una fase quiral en los enantiómeros Ejemplo 6A y Ejemplo 7A.

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 isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v) → acetato de etilo → isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm.

- 15 De este modo, 3,6 g del compuesto racémico del Ejemplo 5A (disuelto en 27 ml de acetato de etilo y 27 ml de isohexano y separado en tres porciones en la columna) dieron 1,6 g de enantiómero 1 (Ejemplo 6A), que eluyó en primer lugar, y 1,6 g de enantiómero 2 (Ejemplo 7A), que eluyó después.

Ejemplo 6A

- 20 {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}acetato de metilo (enantiómero 1)

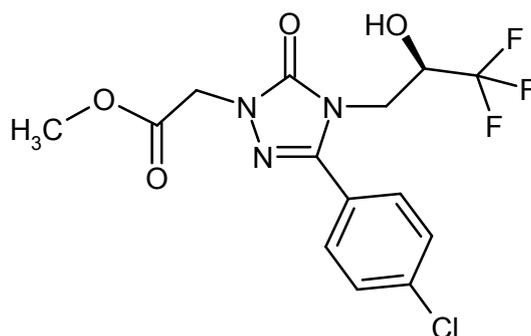


Enantiómero que eluye primero de la separación de racemato del Ejemplo 5A.

$T_r = 3,21$ 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].

- 25 **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)

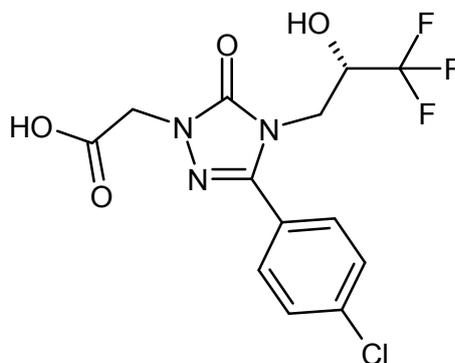


Enantiómero que eluye último de la separación de racemato del Ejemplo 5A.

$T_r = 4,48$ 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].

5 **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



- 10 El éster 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 AV dio el compuesto del epígrafe (1,1 g, 71% del teórico).

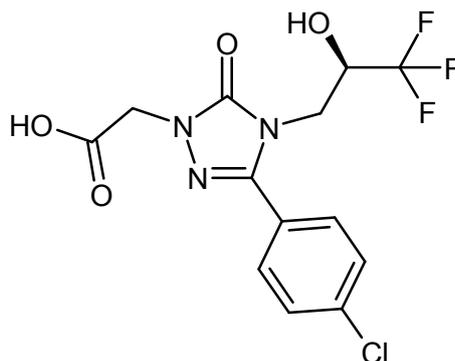
$[\alpha]_D^{20} = +3,4^\circ$ (metanol, $c = 0,37$ g/100 ml)

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

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

Ejemplo 9A

Ácido {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}acético



De forma análoga al Ejemplo 8A, el Ejemplo 7A dio el compuesto del epígrafe.

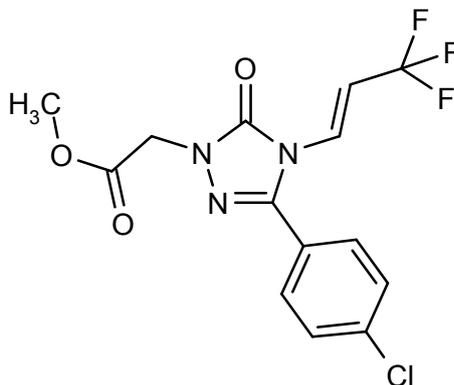
$[\alpha]_D^{20} = -4,6^\circ$ (metanol, $c = 0,44$ g/100 ml)

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

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 10A

{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



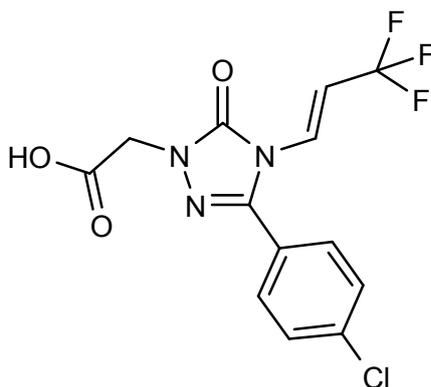
10 A TA, se cargaron inicialmente 280 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A junto con 108 mg (0,89 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 5,3 ml de piridina, se añadieron en porciones 0,31 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. La piridina se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetonitrilo y ácido clorhídrico 1N 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)⁺

15 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 11A

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



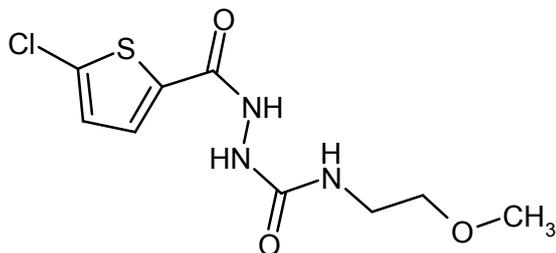
20 Se disolvieron 260 mg (0,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en 5 ml de metanol, y se añadieron 2,87 ml (2,87 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se diluyó con DMSO. La solución en conjunto se purificó 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)⁺

25 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 12A

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

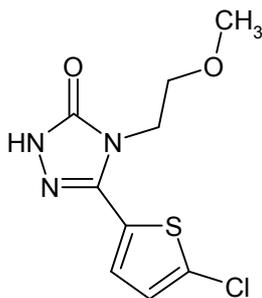


- 5 A 50 °C, se suspendieron finamente 3,1 g (17,55 mmol) de 5-clorotieno-2-carbohidrazida en 30 ml de THF seco. A continuación, se añadieron gota a gota 1,81 g (17,90 mmol) de 1-isocianato-2-metoxietano disuelto en 30 ml de THF. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio, y se añadió al residuo éter dietílico. Los cristales se separaron por filtración con succión, se lavó 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- d_6): δ = 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).

10 **Ejemplo 13A**

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

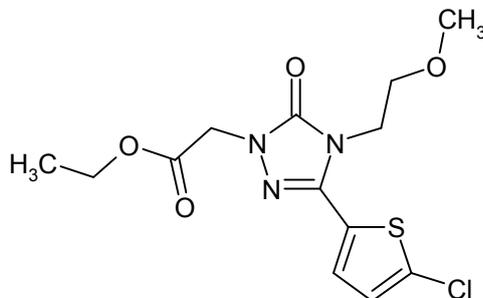


- 15 Se disolvieron 4,85 g (17,46) mmol del compuesto del Ejemplo 12A en 17 ml (52,39 mmol) de solución acuosa 3M de hidróxido sódico y se calentó bajo reflujo durante 168 h. Después de 16, 40, 64 y 88 h, en cada caso, se añadieron 1,05 g (26,19 mmol, 104,76 mmol en total) de hidróxido sódico sólido. Usando ácido clorhídrico 1M, la mezcla 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, se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y 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).

20 **Ejemplo 14A**

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



- 25 Se suspendieron 2,4 g (9,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A 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. Se añadieron otros 113 mg (0,92 mmol) de cloroacetato de etilo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La suspensión se filtró a través de una capa de gel de sílice, se lavó el gel de sílice con acetato de etilo y el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio y se secó bajo AV. Esto dio 3,24 g

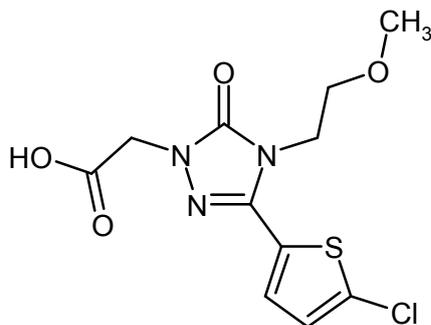
(100% del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,21$ (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).

5 **Ejemplo 15A**

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



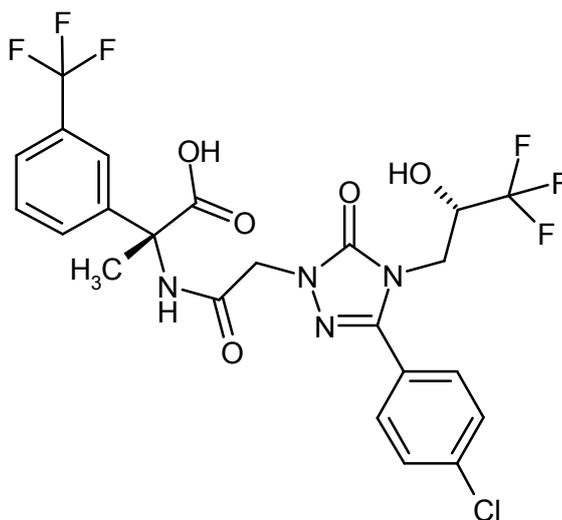
10 Se disolvieron 3,2 g (9,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A en 28 ml de metanol. A continuación, se añadieron 2,82 ml de solución acuosa concentrada al 20% de hidróxido potásico. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. En un evaporador rotatorio, se redujo a la mitad la proporción de metanol. La mezcla se diluyó entonces con agua y se extrajo una vez con 15 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con 920 μ l 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 concentró en un evaporador rotatorio. El secado bajo alto vacío dio 2,34 g (80% del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,20$ (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 16A

20 Ácido (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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



25 Se cargaron inicialmente 250 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,68 mmol) y 92 mg (0,68 mmol) de HOBt en 5 ml de DMF, y se añadieron 131 mg (0,68 mmol) de EDC. La mezcla se agitó a TA durante 20 min y luego se añadió gota a gota a una solución de 221 mg (0,82 mmol) de clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico y 119 μ l (0,68 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1N y el producto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se

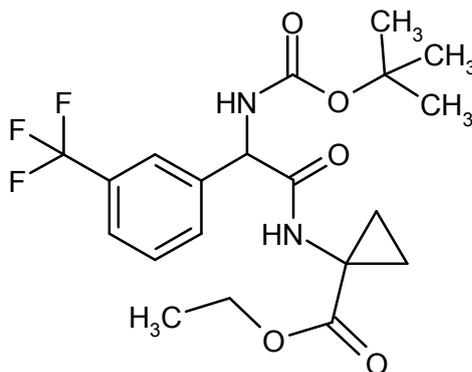
secó bajo AV. Esto dio 260 mg (65% del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,85 (s, 3H), 3,76 - 3,88 (m, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 4,26 (s ancho, 1H), 4,51 - 4,67 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,55 - 7,71 (m, 4H), 7,71 - 7,83 (m, 4H), 8,80 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

5 Ejemplo 17A

1-(((*tert*-Butoxicarbonil)amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo



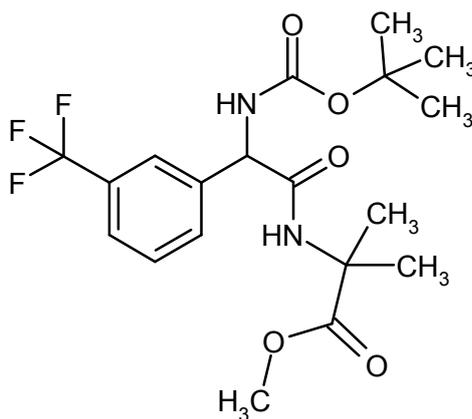
Una mezcla de 500 mg (1,57 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético, 243 mg (1,88 mmol) de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo, 450 mg (2,35 mmol) de EDC y 317 mg (2,35 mmol) de HOBt en 10 ml de DMF se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N y una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y luego se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 650 mg (96% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,11$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 431$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,92 (t, 3H), 0,95 - 1,04 (m, 2H), 1,24 - 1,33 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 3,89 (q, 2H), 5,23 (d, 1H), 7,50 (d ancho, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 18A

N-(((*tert*-Butoxicarbonil)amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2-metilalaninato de metilo



Se añadieron 450 mg (2,35 mmol) de EDC a una mezcla de 500 mg (1,57 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 317 mg (2,35 mmol) de HOBt en 10 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se añadieron 313 mg (2,04 mmol) de clorhidrato de 2-metilalaninato de metilo y 382 μ l (2,19 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante la noche. Para la purificación, se separó toda la mezcla de reacción por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 502 mg (77% del teórico) del compuesto del epígrafe.

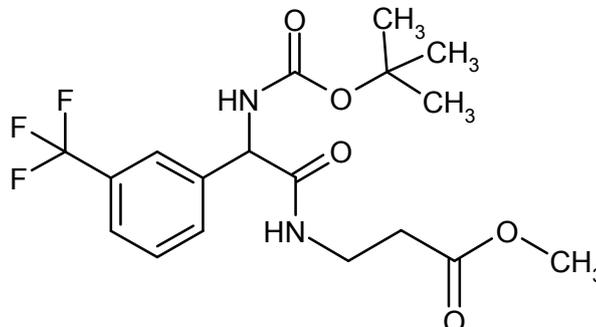
CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,28$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 319$ (M+H-BOC)⁺; [IEPneg]: $m/z = 417$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (s, 3H), 1,38 (d, 12H), 3,44 (s, 3H), 5,31 (d, 1H), 7,45 (d ancho,

1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 8,61 - 8,69 (m, 1H).

Ejemplo 19A

N-[[(*tert*-Butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acetil]-beta-alaninato de metilo



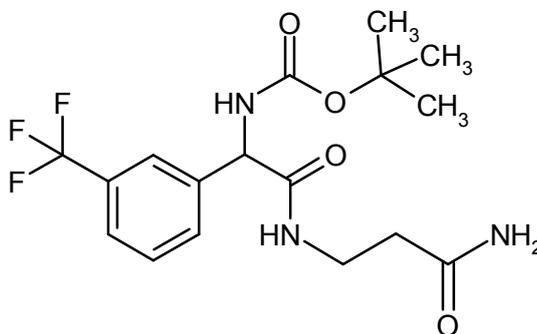
- 5 De forma análoga al Ejemplo 18A, 250 mg (0,78 mmol) de ácido [[*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 142 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de beta-alaninato de metilo dieron 256 mg (81% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,90$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 405(M+H)^+$.

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,37 (s, 9H), 2,42 (t, 2H), 3,20 - 3,33 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 5,23 (d, 1H), 7,51 (d ancho, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 2H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,36 (t, 1H).

Ejemplo 20A

{2-[(3-Amino-3-oxopropil)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (*racemato*)



- 15 Se añadieron 360 mg (1,88 mmol) de EDC a una mezcla de 400 mg (1,25 mmol) de ácido [[*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 254 mg (1,88 mmol) de HOBt en 12 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron 234 mg (1,88 mmol) de clorhidrato de beta-alaninamida y 436 μ l (2,50 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante otra 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuatro veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 446 mg (91% del teórico) del compuesto del epígrafe.

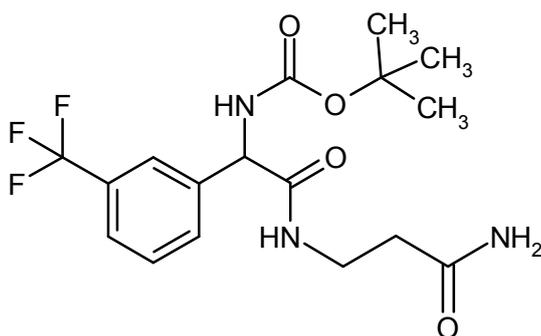
20 CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,56$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 390 (M+H)^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,37 (s, 9H), 2,11 - 2,26 (m, 2H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 6,81 (s ancho, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,30 (t, 1H).

- 25 Por cromatografía en una fase quiral [Procedimiento 14a], el compuesto del epígrafe se separó en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 21A y 22A.

Ejemplo 21A

{2-[(3-Amino-3-oxopropil)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (*enantiómero 1*)

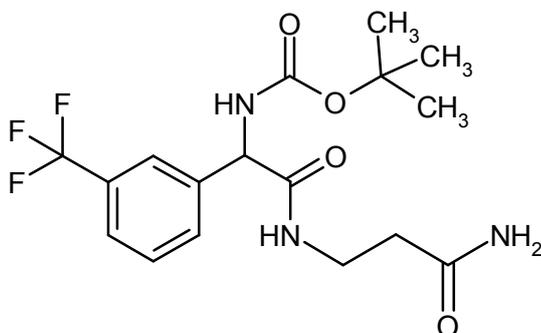


Enantiómero que eluye primero (205 mg) de la separación cromatográfica de enantiómeros del compuesto del Ejemplo 20A de acuerdo con el Procedimiento 14a.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 15b]: $T_r = 3,29$ min.

5 **Ejemplo 22A**

{2-[(3-Amino-3-oxopropil)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero 2*)

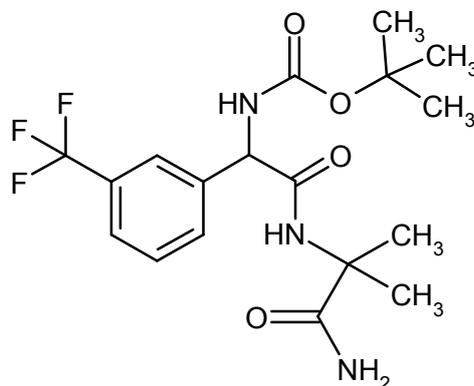


Enantiómero que eluye último (208 mg) de la separación cromatográfica de enantiómeros del compuesto del Ejemplo 20A de acuerdo con el Procedimiento 14a.

10 HPLC analítica quiral [Procedimiento 15b]: $T_r = 4,15$ min.

Ejemplo 23A

{2-[(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



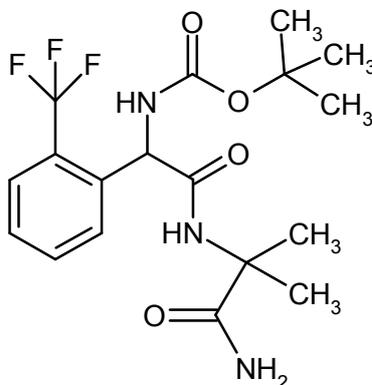
15 De forma análoga al Ejemplo 18A, 222 mg (0,69 mmol) de ácido [(*terc*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 115 mg (0,77 mmol) de clorhidrato de 2-metilalaninamida dieron 237 mg (85% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 404$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 5,23 (d, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,28 (s ancho, 1H).

Ejemplo 24A

{2-[(1-Amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]-2-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



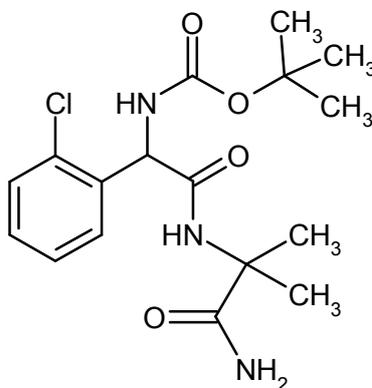
- 5 De forma análoga al Ejemplo 18A, 250 mg (0,78 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][2-(trifluorometil)fenil]acético y 119 mg (0,86 mmol) de clorhidrato de 2-metilalaninamida dieron 220 mg (70% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,07$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 404$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 (s ancho, 9H), 1,39 (s ancho, 3H), 1,41 (s, 3H), 5,36 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (s ancho, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

10 **Ejemplo 25A**

{2-[(1-Amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]-1-(2-clorofenil)-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo



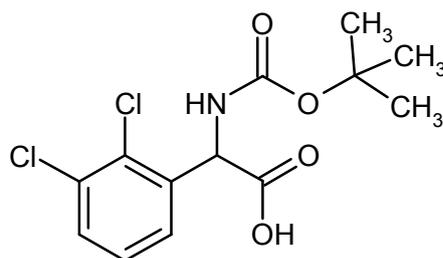
- 15 De forma análoga al Ejemplo 18A, 250 mg (0,88 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino](2-clorofenil)acético y 133 mg (0,96 mmol) de clorhidrato de 2-metilalaninamida dieron 263 mg (81% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,81$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 370$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 (s ancho, 3H), 1,39 (s ancho, 9H), 1,41 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 26A

- 20 Ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino](2,3-diclorofenil)acético



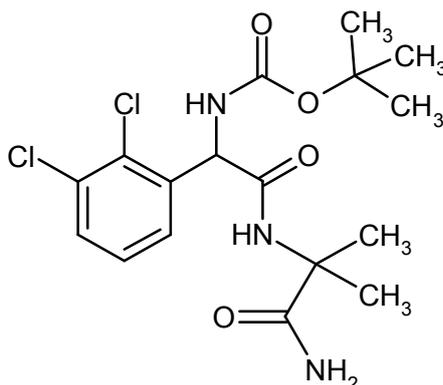
5 Se diluyó una solución de 500 mg (2,27 mmol) de ácido amino(2,3-diclorofenil)acético en 25 ml de solución acuosa concentrada al 5% de bicarbonato sódico con 25 ml de dioxano, y se añadieron 532 ml (2,32 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Para el tratamiento, se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico, y el producto 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 se secó bajo alto vacío. Esto dio 750 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,00$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 320$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 (s, 9H), 5,62 (d, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 13,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 27A

{2-[(1-Amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]-1-(2,3-diclorofenil)-2-oxoetil}carbamato de *tert*-butilo



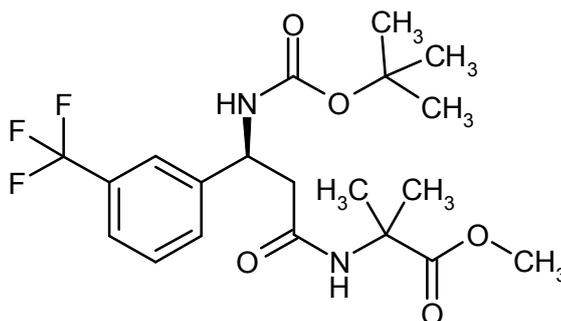
15 De forma análoga al Ejemplo 18A, 250 mg (0,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A y 119 mg (0,86 mmol) de clorhidrato de 2-metilalaninamida dieron 250 mg (77% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,11$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 404$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,34 - 1,43 (m, 15H), 5,45 (d, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 28A

20 N-[(3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalaninato de metilo



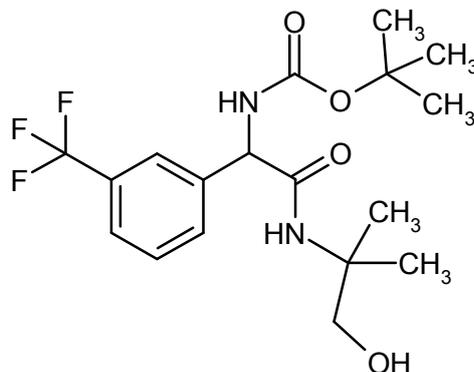
De forma análoga al Ejemplo 18A, 125 mg (0,38 mmol) de ácido (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-

(trifluorometil)fenil]propanoico y 86 mg (0,56 mmol) de clorhidrato de 2-metilalaninato de metilo dieron 130 mg (80% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,26$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 433$ (M+H)⁺.

Ejemplo 29A

- 5 {2-[(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-carbamato de terc-butilo (*racemato*)



- 10 Se añadieron 360 mg (1,88 mmol) de EDC a una mezcla de 400 mg (1,25 mmol) de ácido [(*terc*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 254 mg (1,88 mmol) de HOBt en 10 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de 168 mg (1,88 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. Para la purificación, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y se separó toda la mezcla de reacción por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 364 mg (74% del teórico) del compuesto del epígrafe.

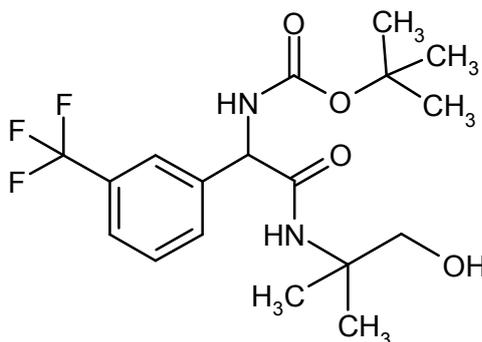
CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,21$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 391$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,79 (t, 1H), 5,29 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 3H).

Por cromatografía en una fase quiral [Procedimiento 12], el compuesto del epígrafe se separó en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 30A y 31A.

Ejemplo 30A

- 20 {2-[(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-carbamato de terc-butilo (*enantiómero 1*)

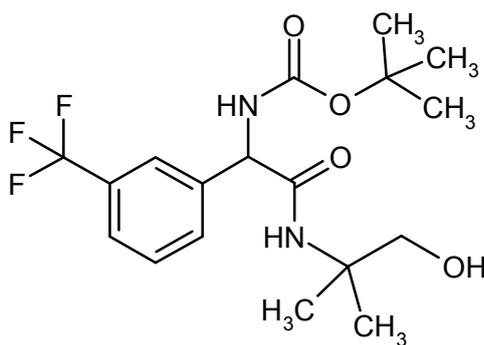


Enantiómero que eluye primero de la separación cromatográfica de enantiómeros del compuesto del Ejemplo 29A de acuerdo con el Procedimiento 12.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 13]: $T_r = 5,61$ min.

- 25 **Ejemplo 31A**

{2-[(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-carbamato de terc-butilo (*enantiómero 2*)

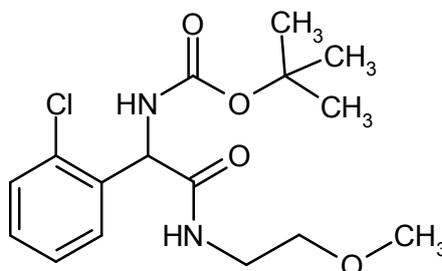


Enantiómero que eluye último de la separación cromatográfica de enantiómeros del compuesto del Ejemplo 29A de acuerdo con el Procedimiento 12.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 13]: $T_r = 4,85$ min.

5 **Ejemplo 32A**

{1-(2-Clorofenil)-2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo



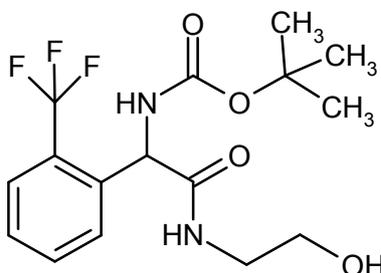
10 Una mezcla de 250 mg (0,88 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino](2-clorofenil)acético, 177 mg (1,31 mmol) de HOBt, 252 mg (1,31 mmol) de EDC y 72 mg (0,96 mmol) de 2-metoxietilamina en 6,3 ml de DMF se agitó a TA durante 2 h. Para la purificación, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y toda la mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 269 mg (90% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,88$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 343$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 (s, 9H), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,35 - 7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,06 (t ancho, 1H).

Ejemplo 33A

{2-[(2-Hidroxietil)amino]-2-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



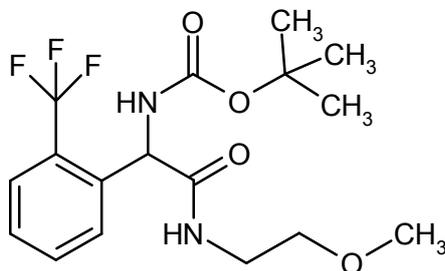
20 De forma análoga al Ejemplo 18A, pero sin N,N'-diisopropiletilamina, 500 mg (1,57 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][2-(trifluorometil)fenil]acético y 287 mg (4,70 mmol) de 2-etanolamina dieron 540 mg (95% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,04$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 363$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,37 (s ancho, 9H), 3,08 - 3,22 (m, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 4,65 (t, 1H), 5,43 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 3H), 7,81 - 7,91 (m, 1H).

Ejemplo 34A

{2-[(2-Metoxietil)amino]-2-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



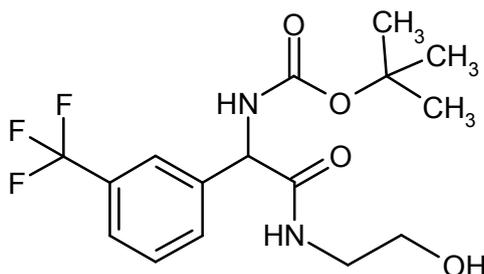
- 5 De forma análoga al Ejemplo 18A, pero sin N,N'-diisopropiletilamina, 500 mg (1,57 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][2-(trifluorometil)fenil]acético y 176 mg (2,35 mmol) de 2-metoxietanamina dieron 510 mg (87% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,28$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 377$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,37 (s ancho, 9H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,28 - 3,41 (m, 2H), 5,43 (d, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,62 - 7,75 (m, 3H), 7,91 - 8,01 (m, 1H).

10 **Ejemplo 35A**

{2-[(2-Hidroxietil)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



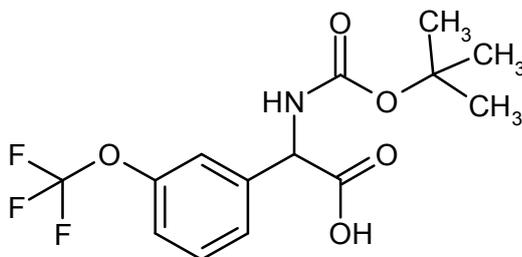
- 15 De forma análoga al Ejemplo 18A, pero sin N,N'-diisopropiletilamina, 319 mg (1,0 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 183 mg (3,0 mmol) de 2-etanolamina dieron 210 mg (58% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 363$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,37 (d, 9H), 3,01 - 3,22 (m, 2H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 4,68 (t, 1H), 5,29 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,29 (t, 1H).

Ejemplo 36A

- 20 Ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometoxi)fenil]acético



De forma análoga al Ejemplo 26A, se hicieron reaccionar 2,0 g (8,5 mmol) de 3-(trifluorometoxi)-DL-fenilalanina con 1,89 g (8,68 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. Esto dio 3,0 g (cuant.) del compuesto del epígrafe.

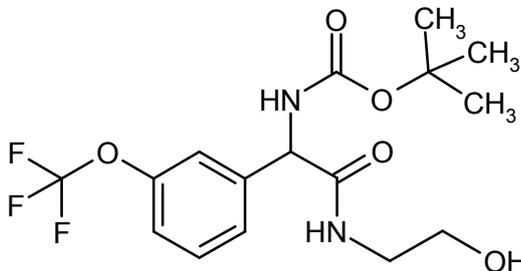
CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 236$ (M+H-BOC)⁺; [IEPneg]: $m/z = 334$ (M-H)⁻.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,39 (s, 9H), 5,22 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 - 7,55 (m, 3H), 7,75 (d, 1H),

12,96 (s ancho, 1H).

Ejemplo 37A

{2-[(2-Hidroxietil)amino]-2-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



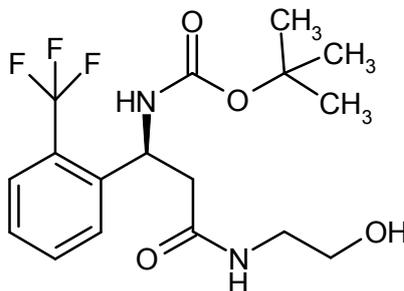
- 5 De forma análoga al Ejemplo 18A, pero sin N,N'-diisopropiletilamina, 250 mg (0,75 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][2-(trifluorometoxi)fenil]acético y 55 mg (0,90 mmol) de 2-etanolamina dieron 258 mg (91% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,10$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 279$ (M+H-BOC)⁺; [IEPneg]: $m/z = 377$ (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,37 (s, 9H), 3,02 - 3,22 (m, 2H), 3,33 - 3,43 (m, 2H), 4,68 (t, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 4H), 8,27 (t, 1H).

Ejemplo 38A

{(1S)-3-[(2-Hidroxietil)amino]-3-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de terc-butilo



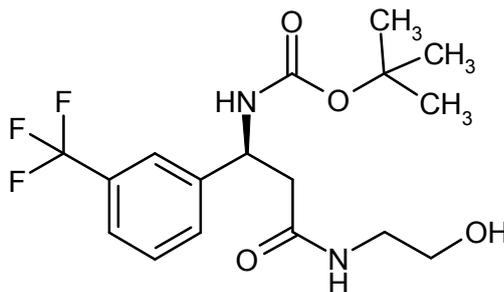
- 15 De forma análoga al Ejemplo 32A, pero con un tiempo de reacción de 15 h, 150 mg (0,45 mmol) de ácido (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico y 33 mg (0,54 mmol) de 2-aminoetanol dieron 146 mg (86% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,53$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 377$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 (s, 9H), 2,24 - 2,34 (m, 2H), 3,02 - 3,19 (m, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 4,64 (t, 1H), 5,20 - 5,30 (m, 1H), 7,39 - 7,55 (m, 2H), 7,61 - 7,73 (m, 5H).

20 Ejemplo 39A

{(1S)-3-[(2-Hidroxietil)amino]-3-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de terc-butilo



De forma análoga al Ejemplo 18A, pero sin N,N'-diisopropiletilamina, 166 mg (0,50 mmol) de ácido (3S)-3-[(*tert*-

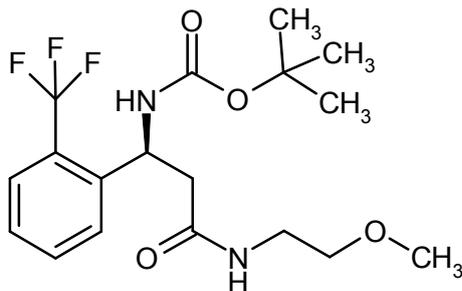
butoxicarbonil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico y 76 mg (1,24 mmol) de 2-aminoetanol dieron 179 mg (94% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,00$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 377$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 9H), 3,03 (q, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 4,58 (t, 1H), 4,98 (q, 1H), 7,50 - 7,64 (m, 5H), 7,84 (t, 1H).

Ejemplo 40A

{{(1S)-3-[(2-Metoxietil)amino]-3-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de terc-butilo



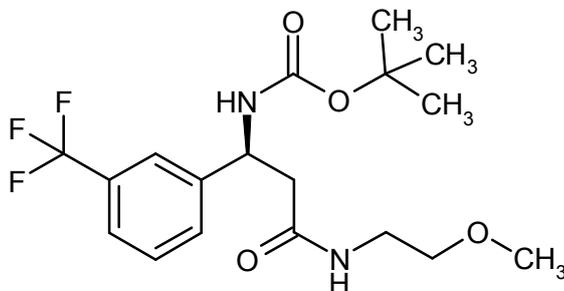
10 De forma análoga al Ejemplo 32A, pero con un tiempo de reacción de 15 h, 142 mg (0,43 mmol) de ácido (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico y 38 mg (0,51 mmol) de 2-metoxietanamina dieron 133 mg (80% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,76$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 391$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 (s, 9H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 3,13 - 3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 5,19 - 5,30 (m, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 2H), 7,62 - 7,70 (m, 3H), 7,76 (t ancho, 1H).

Ejemplo 41A

{{(1S)-3-[(2-Metoxietil)amino]-3-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de terc-butilo



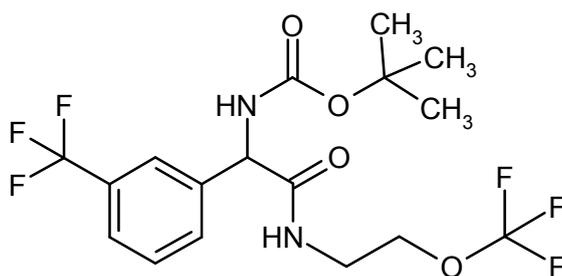
20 De forma análoga al Ejemplo 18A, pero sin N,N'-diisopropiletanamina, 150 mg (0,45 mmol) de ácido (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico y 41 mg (0,54 mmol) de 2-metoxietanamina dieron 167 mg (95% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,20$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 391$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 9H), aproximadamente 2,52 (m, 2H, parcialmente bajo la señal de DMSO), 3,04 - 3,26 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 4,97 (q ancho, 1H), 7,46 - 7,66 (m, 5H), 7,93 (t, 1H).

Ejemplo 42A

25 (2-oxo-2-[[2-(Trifluorometoxi)etil]amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*racemato*)



De forma análoga al Ejemplo 18A, 250 mg (0,78 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino][3-(trifluorometil)fenil]acético y 156 mg (0,94 mmol) de clorhidrato de 2-(trifluorometoxi)etanamina dieron 320 mg (95% del teórico) del compuesto del epígrafe.

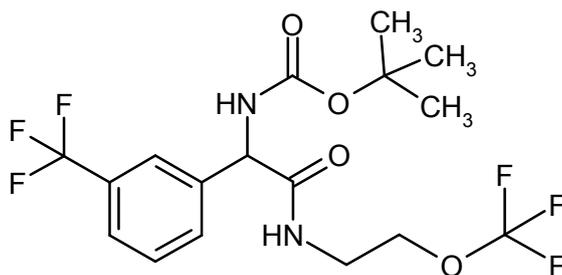
- 5 CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,52$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 431$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 (s, 9H), 3,27 - 3,48 (m, 2H), 3,94 - 4,07 (m, 2H), 5,29 (d, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,53 (t, 1H).

Por cromatografía en una fase quiral [Procedimiento 14a], el compuesto del epígrafe se separó en sus dos enantiómeros: véanse los Ejemplos 43A y 44A.

10 **Ejemplo 43A**

(2-Oxo-2-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)carbamato de *tert*-butilo (*enantiómero 1*)

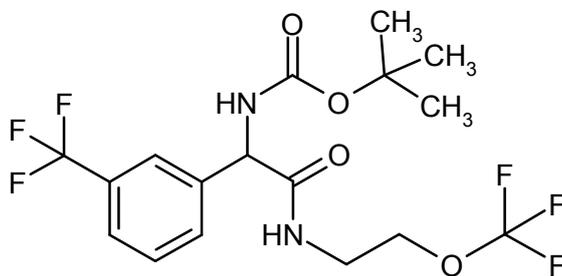


Enantiómero que eluye primero (150 mg) de la separación cromatográfica de enantiómeros del compuesto del Ejemplo 42A de acuerdo con el Procedimiento 14a.

- 15 HPLC analítica quiral [Procedimiento 15a]: $T_r = 3,56$ min.

Ejemplo 44A

(2-Oxo-2-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)carbamato de *tert*-butilo (*enantiómero 2*)

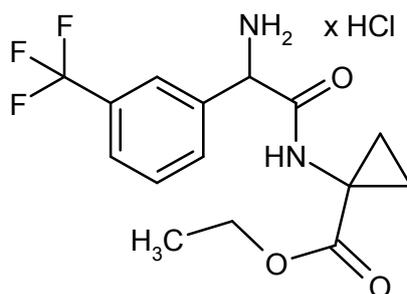


- 20 Enantiómero que eluye último (128 mg) de la separación cromatográfica de enantiómeros del compuesto del Ejemplo 42A de acuerdo con el Procedimiento 14a.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 15a]: $T_r = 3,89$ min.

Ejemplo 45A

Clorhidrato de 1-({amino[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)ciclopropanocarboxilato de etilo



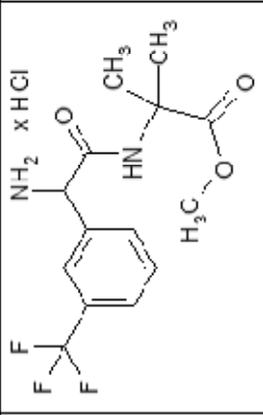
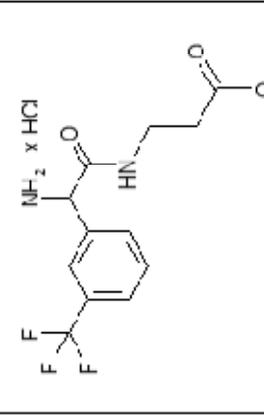
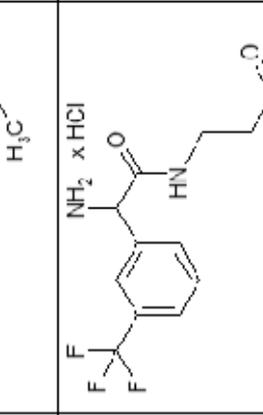
5 Se disolvieron 262 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A en 4 ml de diclorometano, y se añadieron 4 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La solución se agitó a TA durante 3 h y a continuación se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 223 mg (cuant.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,79$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 331$ (M+H)⁺

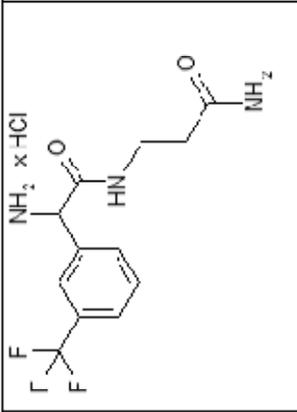
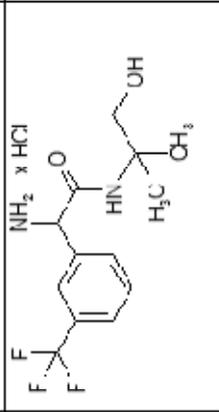
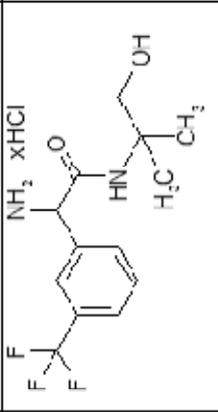
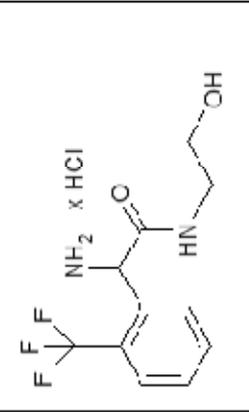
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,95 (t, 3H), 0,97 - 1,08 (m, 2H), 1,27 - 1,34 (m, 1H), 1,46 - 1,53 (m, 1H), 3,85 - 3,99 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,73 (s ancho, 3H), 9,24 (s, 1H).

10 Los Ejemplos 46A a 61A en la Tabla 1 se prepararon por el mismo procedimiento. Los tiempos de reacción para completar la conversión completa variaron entre 0,5 h y 16 h. Los rendimientos son mayores de 90% del teórico.

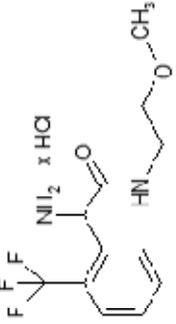
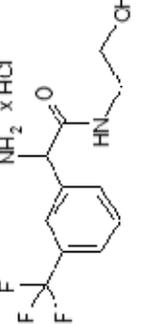
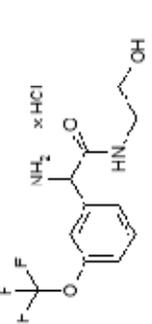
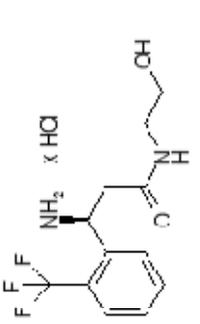
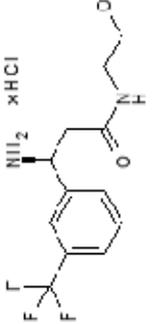
Tabla 1:

Ejemplo N.º	Estructura	Material de partida	Nombre del ejemplo y datos analíticos
46A		18A	clorhidrato de N-(amino[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninato de metilo CL-EM [Procedimiento 2]: Tr = 1,32 min; EM [IEF _{pos}]: m/z = 319 (M+H) ⁺
47A		19A	clorhidrato de N-(amino[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-beta-alaninato de metilo CL-EM [Procedimiento 3]: Tr = 0,50 min; EM [IEF _{pos}]: m/z = 305 (M+H) ⁺
48A		21A	clorhidrato de N3-(amino[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-beta-alaninamida (enantiómero 1) CL-EM [Procedimiento 3]: Tr = 0,26 min; EM [IEF _{pos}]: m/z = 290 (M+H) ⁺

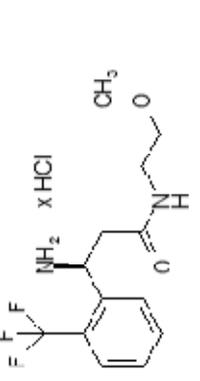
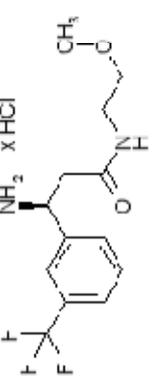
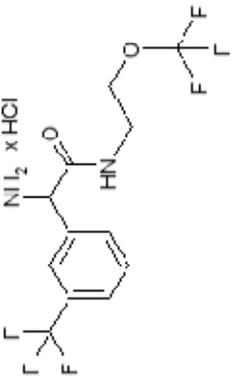
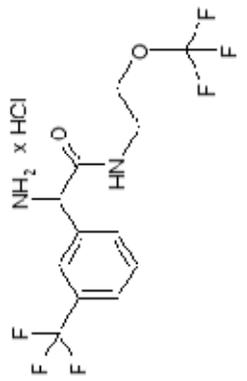
(continuación)

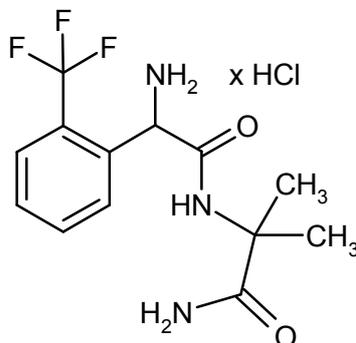
<p>49A</p>		<p>22A</p>	<p>clorhidrato de N3 [amino(3 (trifluorometil)fenil)acetil] beta alanamida (enantiómero 2) CL-EM [Procedimiento 2]: Tr = 0,86 min; EM [IEPpos]: m/z = 290 (M+H)⁺</p>
<p>50A</p>		<p>30A</p>	<p>clorhidrato de 2-amino-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (enantiómero 1) CL-EM [Procedimiento 2]: Tr = 1,22 min; EM [IEPpos]: m/z = 291 (M+H)⁺</p>
<p>51A</p>		<p>31A</p>	<p>clorhidrato de 2-amino-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (enantiómero 2) CL-EM [Procedimiento 2]: Tr = 1,22 min; EM [IEPpos]: m/z = 291 (M+H)⁺</p>
<p>52A</p>		<p>33A</p>	<p>clorhidrato de 2-amino-N-(2-hidroxietil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (pureza 75%) CL-EM [Procedimiento 2]: Tr = 0,22 min; EM [IEPpos]: m/z = 263 (M+H)⁺</p>

(continuación)

53A		34A	<p>clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxietil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,93$ min; EM [IEP-pos]: $m/z = 277$ (M+H)⁺</p>
54A		35A	<p>clorhidrato de 2 amino N (2 hidroxietil) 2 [3 (trifluorometil) fenil]acetamida CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,97$ min; EM [IEP-pos]: $m/z = 263$ (M+H)⁺</p>
55A		37A	<p>clorhidrato de 2-amino-N-(2-hidroxietil)-2-[3-(trifluorometoxi) fenil]acetamida CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,01$ min; EM [IEP-pos]: $m/z = 279$ (M+H)⁺</p>
56A		38A	<p>clorhidrato de (3S)-3-amino-N-(2-hidroxietil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,30$ min; EM [IEP-pos]: $m/z = 277$ (M+H)⁺</p>
57A		39A	<p>clorhidrato de (3S) 3 amino N (2 hidroxietil) 3 [3 (trifluorometil)fenil]propanamida CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,90$ min; EM [IEP-pos]: $m/z = 277$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

<p>50A</p>		<p>40A</p>	<p>clorhidrato de propanamida de (3S)-3-amino-N-(2-metoxietil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]. CL-EM [Procedimiento 3]: Tr = 0.52 min; EM [IEPpos]: m/z = 291 (M+H)⁺</p>
<p>59A</p>		<p>41A</p>	<p>clorhidrato de propanamida de (3S)-3-amino-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]. CL-EM [Procedimiento 3]: Tr = 0.62 min; EM [IEPpos]: m/z = 291 (M+H)⁺</p>
<p>60A</p>		<p>43A</p>	<p>clorhidrato de acetamida de 2 amino N [2 (trifluorometoxi)etil] 2 [3 (trifluorometil)fenil]. CL EM [Procedimiento 3]: Tr = 0.81 min; EM [IEPpos]: m/z = 331 (M+H)⁺</p>
<p>61A</p>		<p>44A</p>	<p>clorhidrato de acetamida de 2-amino-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]. CL-EM [Procedimiento 3]: Tr = 0.81 min; EM [IEPpos]: m/z = 331 (M+H)⁺</p>

Ejemplo 62AClorhidrato de N²-{amino[2-(trifluorometil)fenil]acetil}-2-metilalaninamida

- 5 Se añadieron 4,45 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a 922 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A. La solución se agitó a TA durante 1 h y luego se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con 10 ml de éter dietílico. El sólido se aisló por filtración y se secó bajo alto vacío. Esto dio 167 mg (96% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: T_r = 0,36 min; EM [IEPpos]: m/z = 304 (M+H)⁺.

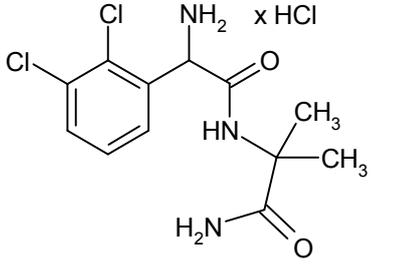
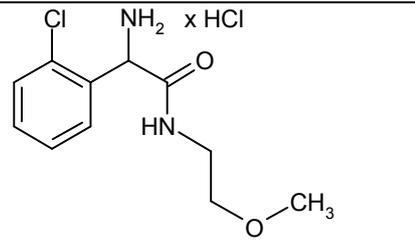
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,75 - 7,89 (m, 3H), 8,21 (s ancho, 1H), 8,94 (s ancho, 3H).

Los Ejemplos 63A a 66A en la Tabla 2 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 62A. En cada caso los rendimientos son mayores que el 90% del teórico.

Tabla 2:

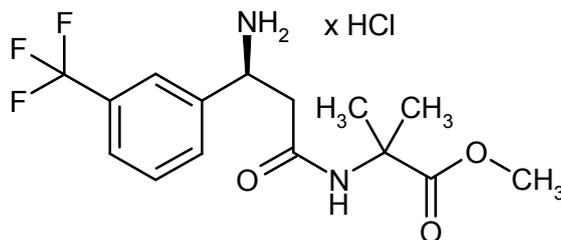
Ejemplo N.º	Estructura	Material de partida	Nombre del ejemplo y datos analíticos
63A		23A	clorhidrato de N ² -{amino[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-2-metilalaninamida CL-EM [Procedimiento 2]: T _r = 1,05 min; EM [IEPpos]: m/z = 304 (M+H) ⁺
64A		25A	clorhidrato de N ² -[amino(2-clorofenil)acetil]-2-metilalaninamida CL-EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,26 min; EM [IEPpos]: m/z = 270 (M+H) ⁺

(continuación)

65A		27A	clorhidrato de N²-[amino(2,3-diclorofenil)acetil]-2-metilalaninamida CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,44$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 304$ (M+H) ⁺
66A		32A	clorhidrato de 2-amino-2-(2-clorofenil)-N-(2-metoxietil)acetamida CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,29$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 243$ (M+H) ⁺

Ejemplo 67A

N-((3S)-3-Amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninato de metilo



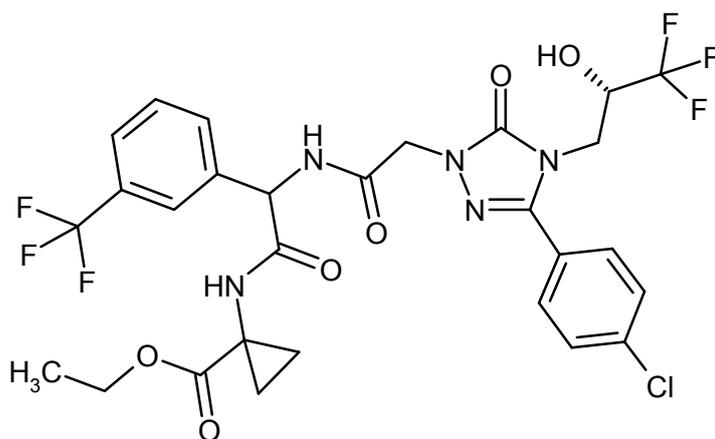
- 5 Se disolvieron 130 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A en 2 ml de acetonitrilo, y se añadieron 2 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La solución se agitó a TA durante 3 h y luego se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 108 mg (97% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,75$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 333$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,16 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,78 - 2,91 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,66 - 4,76 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,48 - 8,68 (m, 4H).

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

- 15 1-(((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-(trifluorometil)fenil]acetil]amino)ciclopropano-carboxilato de etilo (*mezcla de diastereómeros*)



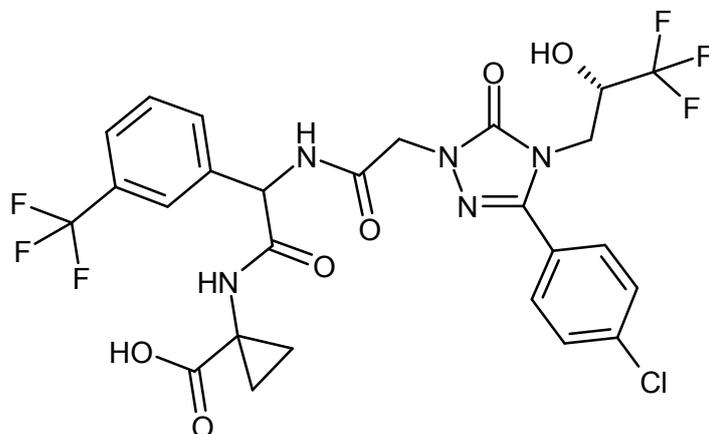
5 Una mezcla de 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 55 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A, 39 mg (0,21 mmol) de EDC, 28 mg (0,21 mmol) de HOBt y 29 μ l (0,16 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina en 1,4 ml de DMF se agitó a TA durante 3 h y luego se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción adecuada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 82 mg (88% del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,31$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 678$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,91 (cada td interpretado como 1 t por diastereómero, 3H), 0,95 - 1,08 (m, 2H), 1,25 - 1,33 (m, 1H), 1,38 - 1,46 (m, 1H), 3,78 - 4,01 (m, 4H), 4,18 - 4,33 (m, 1H), 4,52 - 4,65 (m, 2H), 5,54 (d, 1H), 6,89 (cada dd interpretado como 1 d por diastereómero, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 3H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 2

Ácido 1-({{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}[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)ciclopropano-carboxílico (*mezcla de diastereómeros*)



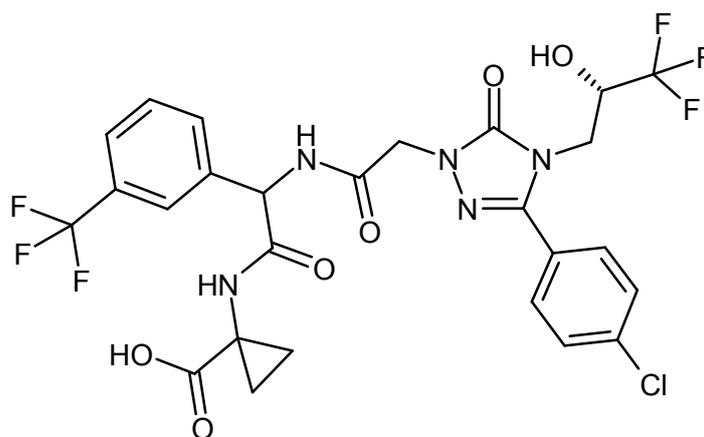
15 Se disolvieron 78 mg (0,115 mmol) del compuesto del Ejemplo 1 en 2,2 ml de metanol, y se añadieron 460 μ l de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0,46 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche y luego se ajustó hasta pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico 1N, se diluyó con un poco de DMSO y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 64 mg (86% del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,19$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 650$ (M+H)⁺

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 14a], se separaron los dos diastereómeros: véase el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4.

Ejemplo 3

25 Ácido 1-({{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}[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)ciclopropano-carboxílico (*diastereómero 1*)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar de la separación de enantiómeros de 64 mg del compuesto del Ejemplo 2 de acuerdo con el Procedimiento 14a. Después de cromatografía sobre la fase quiral, el producto obtenido se purificó de impurezas del disolvente por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 14 mg del compuesto del epígrafe.

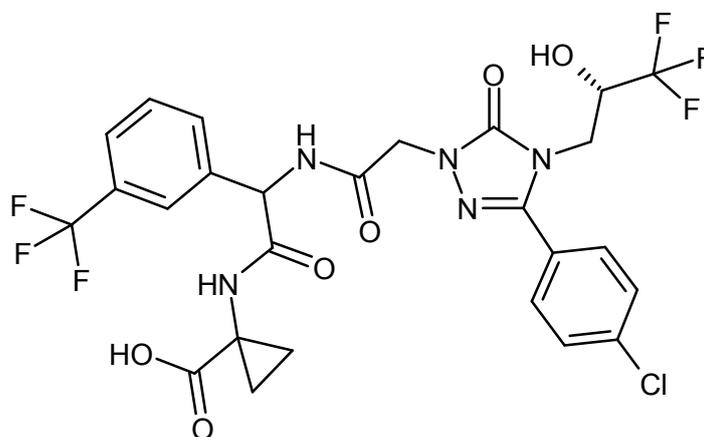
HPLC analítica quiral [Procedimiento 15a]: $T_r = 4,60$ min.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,92$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 650$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,84 - 0,93 (m, 1H), 0,93 - 1,02 (m, 1H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,52 - 4,65 (m [AB], 2H), 5,55 (d, 1H), 6,91 (d ancho, 1H), 7,55 - 7,78 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,99 - 9,07 (m, 2H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 4

Ácido 1-(((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)[3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropano-carboxílico (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último de la separación de enantiómeros de 64 mg del compuesto del Ejemplo 2 de acuerdo con el Procedimiento 14a. Después de cromatografía sobre la fase quiral, el producto obtenido se purificó de impurezas del disolvente por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 16 mg del compuesto del epígrafe.

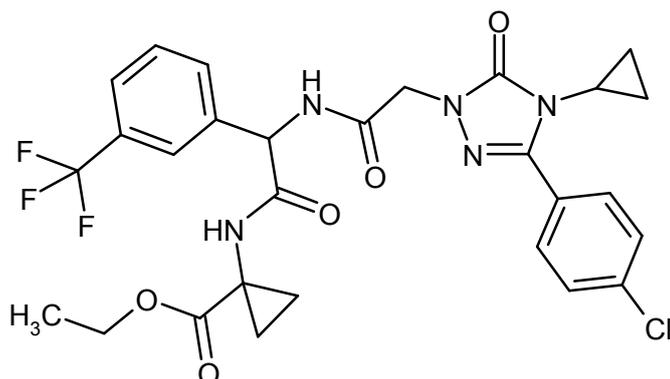
HPLC analítica quiral [Procedimiento 15a]: $T_r = 5,85$ min.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,91$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 650$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,83 - 0,92 (m, 1H), 0,93 - 1,02 (m, 1H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,52 - 4,67 (m [AB], 2H), 5,55 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,55 - 7,78 (m, 7H), 7,83 (s, 1H), 8,89 - 9,14 (m, 2H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 5

25 1-(((3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo (*racemato*)



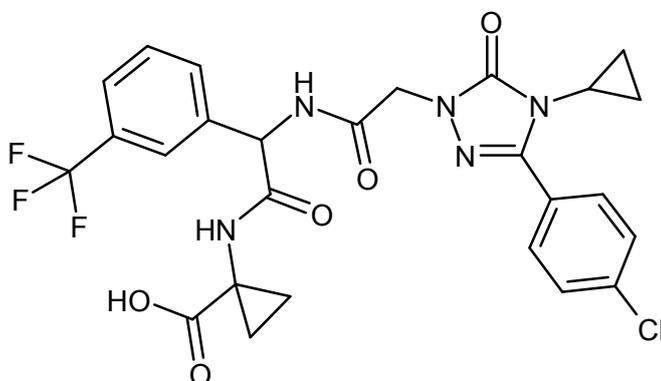
De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,17 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación, véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A) y 69 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A. Esto dio 83 mg (80% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,27$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 606$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,51 - 0,60 (m, 2H), 0,85 - 0,92 (m, 2H), 0,91 (t, 3H), 0,94 - 1,08 (m, 2H), 1,24 - 1,33 (m, 1H), 1,38 - 1,46 (m, 1H), 3,17 (tt, 1H), 3,82 - 3,98 (m, 2H), 4,45 - 4,59 (m [AB], 2H), 5,52 (d, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,84 (m, 4H), 9,03 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).

10 **Ejemplo 6**

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



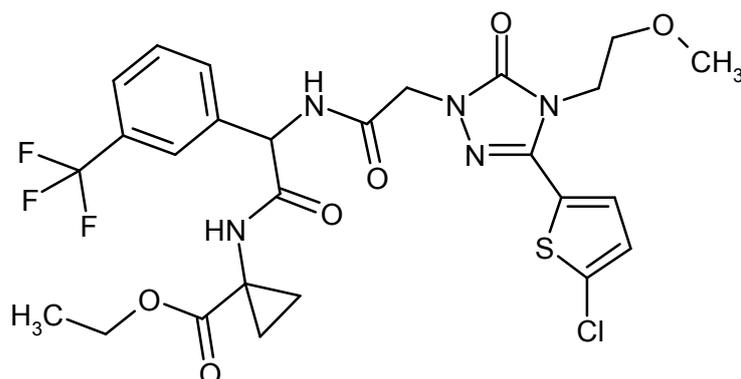
Se disolvieron 64 mg (0,106 mmol) del compuesto del Ejemplo 5 en 3 ml de metanol, y se añadieron 422 μ l de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0,42 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Puesto que la reacción era muy lenta, se añadieron otros 210 μ l (0,21 mmol) de una solución 1M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a TA durante otros 5 días. Mediante adición de ácido clorhídrico 1N, la mezcla se ajustó hasta pH 2, se diluyó con un poco de DMSO y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 37 mg (61% del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,15$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 578$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,51 - 0,61 (m, 2H), 0,83 - 0,93 (m, 3H), 0,94 - 1,02 (m, 1H), 1,25 - 1,41 (m, 2H), 3,17 (tt, 1H), 4,47 - 4,58 (m [AB], 2H), 5,54 (d, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 3H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,84 (m, 3H), 8,98 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 12,43 (s ancho, 1H).

Ejemplo 7

25 1-(((3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo (*racemato*)



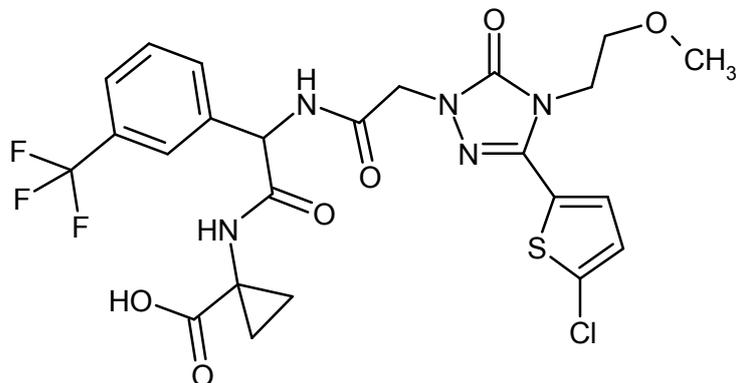
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (79 μmol) del compuesto del Ejemplo 15A y 32 mg (87 μmol) del compuesto del Ejemplo 45A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 47 mg (95% del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,05$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,91 (t, 3H), 0,95 - 1,09 (m, 2H), 1,24 - 1,32 (m, 1H), 1,38 - 1,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,84 - 3,94 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,49 - 4,60 (m [AB], 2H), 5,53 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 8

10 Ácido 1-(((3-(5-cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil]amino)ciclopropanocarboxílico (*racemato*)



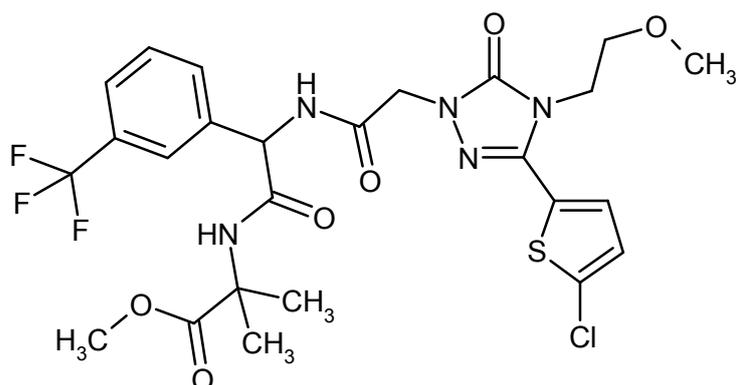
15 Se disolvieron 43 mg (68 μmol) del compuesto del Ejemplo 7 en 3 ml de metanol, y se añadieron 273 μl de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0,27 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche y luego se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico 1N y se diluyó con agua. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con un poco de agua y se secó en una cámara de secado a vacío a 50 °C. Esto dio 32 mg (74% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 602$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,84 - 0,93 (m, 1H), 0,94 - 1,04 (m, 1H), 1,25 - 1,43 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,50 - 3,60 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,46 - 4,64 (m, 2H), 5,54 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 2H), 7,69 (dd, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,98 - 9,08 (m, 2H), 12,44 (s ancho, 1H).

Ejemplo 9

N-(((3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninato de metilo (*racemato*)



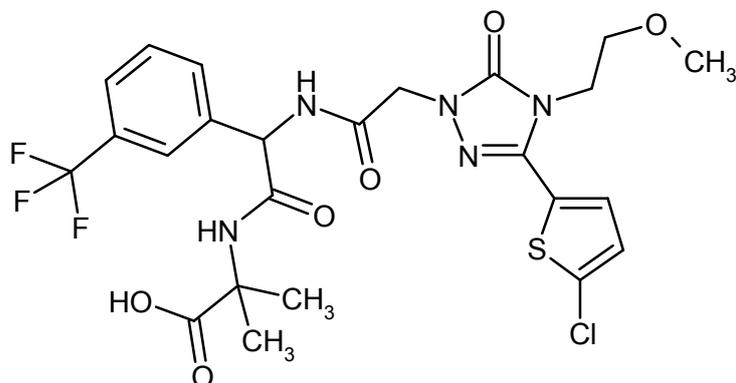
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (79 μmol) del compuesto del Ejemplo 15A y 31 mg (87 μmol) del compuesto del Ejemplo 46A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 44 mg (90% del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 5 CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,05$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 618$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,49 - 4,61 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,02 (d, 1H).

Ejemplo 10

- 10 N-(((3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalanina (*racemato*)



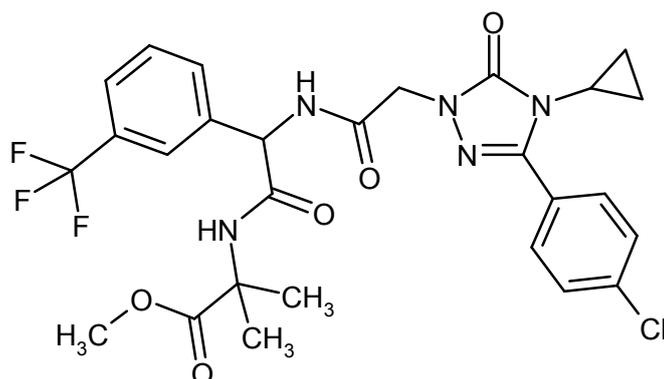
De forma análoga al Ejemplo 8, se hidrolizaron 40 mg (65 μmol) del compuesto del Ejemplo 9. Esto dio 31 mg (75% del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 15 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,20$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 604$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,49 - 4,61 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 2H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 12,28 (s ancho, 1H).

Ejemplo 11

- 20 N-(((3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninato de metilo (*racemato*)



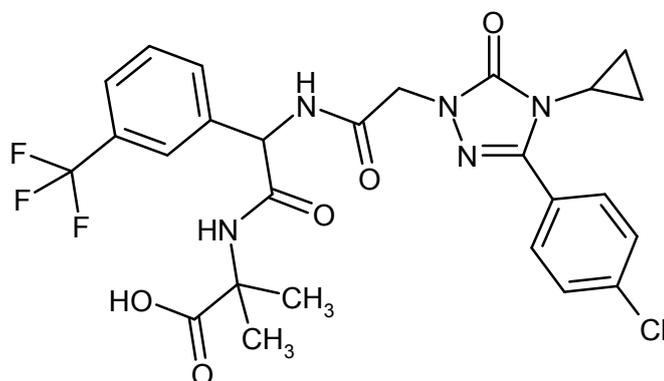
De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,17 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación, véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A) y 72 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A. Esto dio 89 mg (88% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,28$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 594$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,40 - 0,68 (m, 2H), 0,79 - 1,00 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,18 (dt, 1H), 3,44 (s, 3H), 4,46 - 4,58 (m [AB], 2H), 5,62 (d, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 3H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,74 - 7,83 (m, 3H), 8,83 (s, 1H), 8,98 (d, 1H).

10 **Ejemplo 12**

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



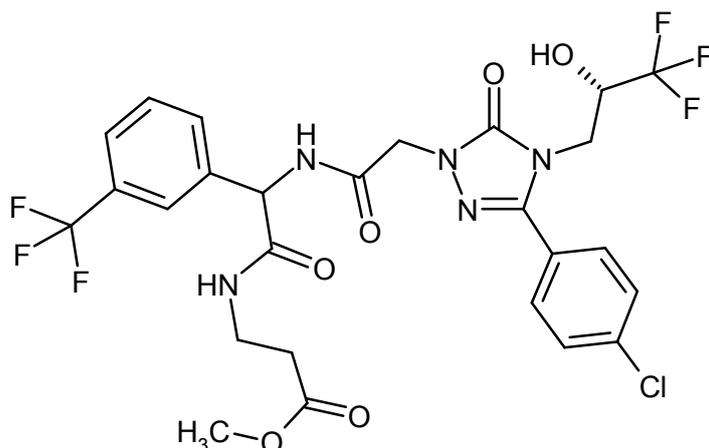
De forma análoga al Ejemplo 6, se hidrolizaron 68 mg (114 μ mol) del compuesto del Ejemplo 9. Esto dio 55 mg (83% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,19$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,51 - 0,62 (m, 2H), 0,84 - 0,94 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,18 (tt, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,64 (d, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 3H), 7,63 - 7,68 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,84 (m, 3H), 8,67 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 12,27 (s, 1H).

20 **Ejemplo 13**

N-{{{[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-(trifluorometil)fenil]acetil]-beta-alaninato de metilo (*mezcla de diastereómeros*)



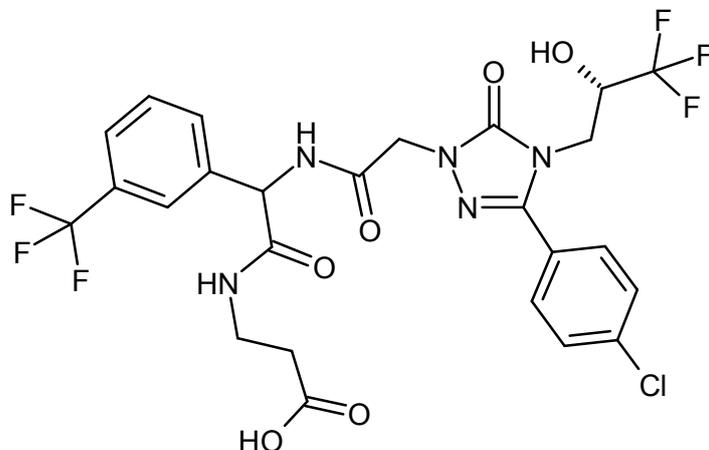
De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 51 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A. Esto dio 88 mg (99% del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

- 5 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,25$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,44 (t, 2H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,91 - 4,00 (m, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,52 - 4,66 (m, 2H), 5,55 (d, 1H), 6,89 (cada t interpretado como 1 d por diastereómero, 1H), 7,55 - 7,80 (m, 8H), 8,60 (cada t interpretado como 1 d por diastereómero, 1H), 9,05 (d, 1H).

Ejemplo 14

- 10 N-(((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-(trifluorometil)fenil]acetil)-beta-alanina (mezcla de diastereómeros)



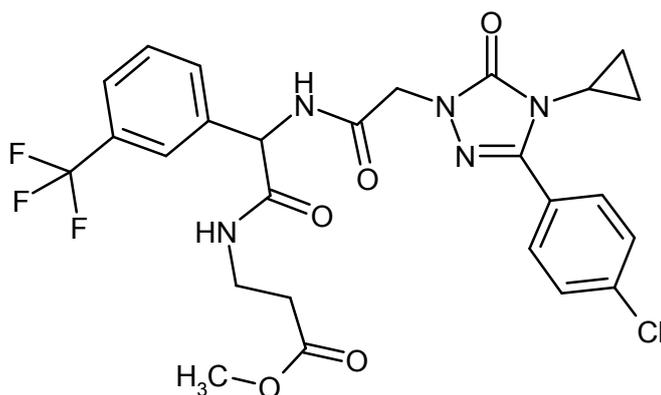
- 15 Se disolvieron 78 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 13 en 2,3 ml de metanol, y se añadieron 360 μ l de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se ajustó hasta pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico 1N, se diluyó con un poco de DMSO y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 67 mg (88% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,17$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,36 (t, 2H), 3,17 - 3,30 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (d ancho, 1H), 4,17 - 4,35 (m, 1H), 4,50 - 4,68 (m, 2H), 5,57 (d, 1H), 6,89 (cada t interpretado como 1 d por diastereómero, 1H), 7,52 - 7,82 (m, 8H), 8,59 (cada t interpretado como 1 d por diastereómero, 1H), 9,04 (d, 1H), 12,23 (s ancho, 1H).

Ejemplo 15

N-(((3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino)[3-(trifluorometil)fenil]acetil)-beta-alaninato de metilo (*racemato*)



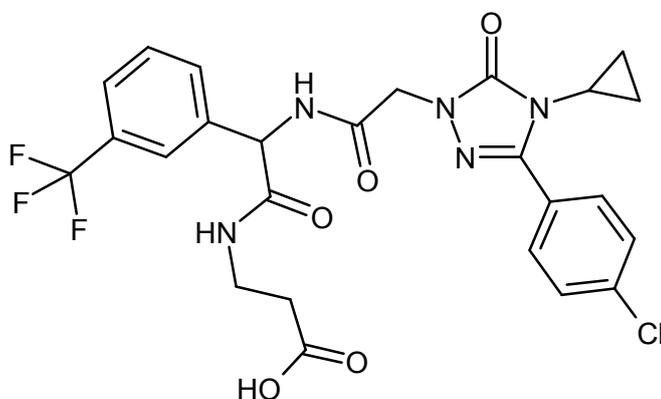
5 Se agitó a TA durante 20 minutos una mezcla de 50 mg (0,14 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación, véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A), 49 mg (0,26 mmol) de EDC y 35 mg (0,26 mmol) de HOBt en 1,7 ml de DMF. Se añadieron 64 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A y 36 μ l (0,20 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó de nuevo durante la noche a TA y luego se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 80 mg (81% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,21$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,50 - 0,60 (m, 2H), 0,84 - 0,94 (m, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 2H), 3,17 (tt, 1H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 4,44 - 4,59 (m [AB], 2H), 5,55 (s, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 3H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 8,59 (t, 1H), 9,01 (d, 1H).

Ejemplo 16

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



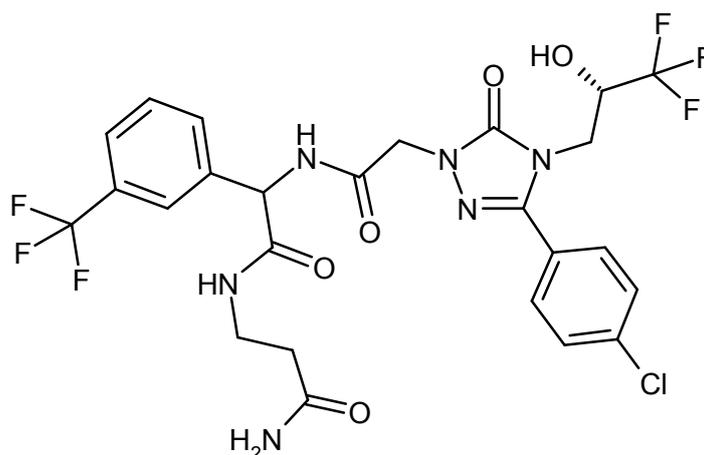
De forma análoga al Ejemplo 2, se hidrolizaron y purificaron 52 mg (90 μ mol) del compuesto del Ejemplo 15. Esto dio 33 mg (65% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,13$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 566$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,52 - 0,61 (m, 2H), 0,82 - 0,95 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 3,12 - 3,30 (m, 3H), 4,46 - 4,59 (m, 2H), 5,56 (d, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 3H), 7,69 (t, 2H), 7,74 - 7,82 (m, 3H), 8,58 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 12,25 (s ancho, 1H).

Ejemplo 17

25 N³-{{{[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-(trifluorometil)fenil]acetil}-beta-alaninamida (*diastereómero 1*)



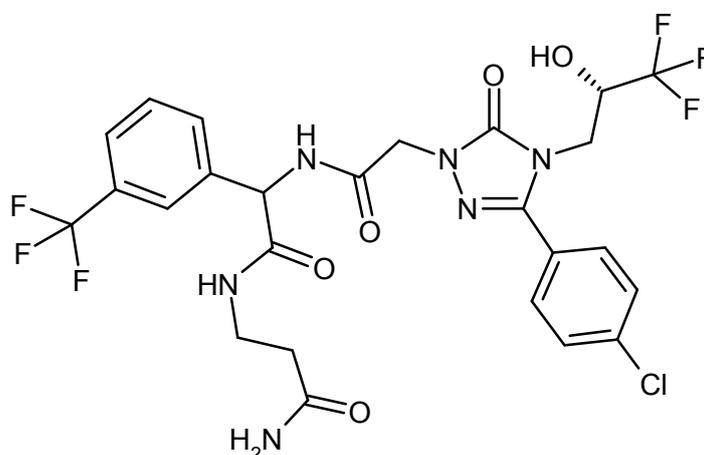
Se agitó a TA durante 20 minutos una mezcla de 19 mg (51 μmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 20 mg (61 μmol) del compuesto del Ejemplo 48A, 15 mg (77 μmol) de EDC, 10 mg (77 μmol) de HOBT y 13 μl (77 μmol) de N,N'-diisopropiletilamina en 1 ml de DMF, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 30 mg (92% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,79$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 637$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,15 - 2,25 (m, 2H), 3,16 - 3,30 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,58 (d, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 4H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 9,04 (d, 1H).

Ejemplo 18

N³-{[(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-(trifluorometil)fenil]acetil}-beta-alaninamida (*diastereómero 2*)



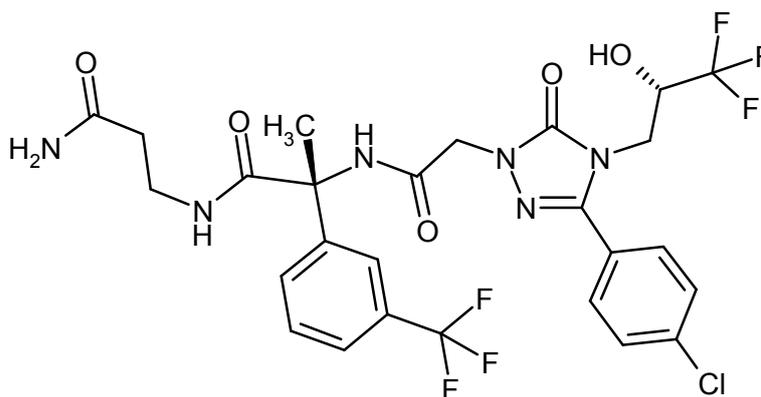
De forma análoga al Ejemplo 17, 19 mg (51 μmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 25 mg (61 μmol) del compuesto del Ejemplo 49A dieron el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 19 mg (58% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,77$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 637$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,13 - 2,26 (m, 2H), 3,16 - 3,32 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,53 - 4,65 (m [AB], 2H), 5,57 (d, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,62 (d, 4H), 7,73 (s, 3H), 7,77 - 7,81 (m, 1H), 8,55 (t, 1H), 9,04 (d, 1H).

Ejemplo 19

N³-{(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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil}-beta-alaninamida



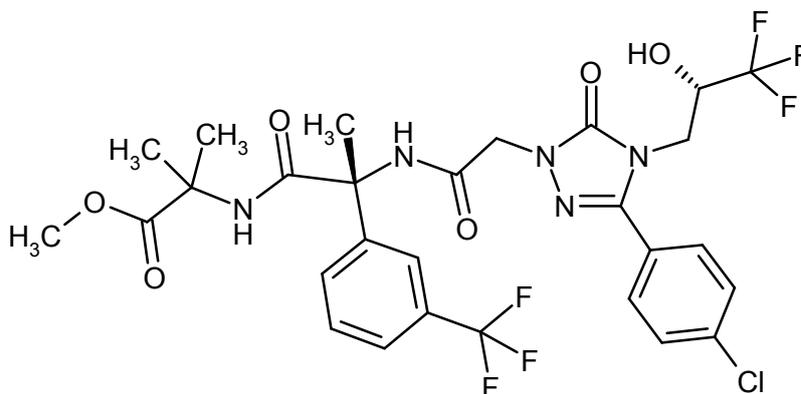
De forma análoga al Ejemplo 17, 40 mg (69 μ mol) del compuesto del Ejemplo 16A y 25 mg (103 μ mol) de clorhidrato de beta-alaninamida dieron el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 38 mg (85% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,83$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 651$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,84 (s, 3H), 2,09 - 2,22 (m, 2H), 3,13 - 3,28 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,36 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,76 (s ancho, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (s ancho, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,90 (t, 1H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 20

- 10 N-((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)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalaninato de metilo



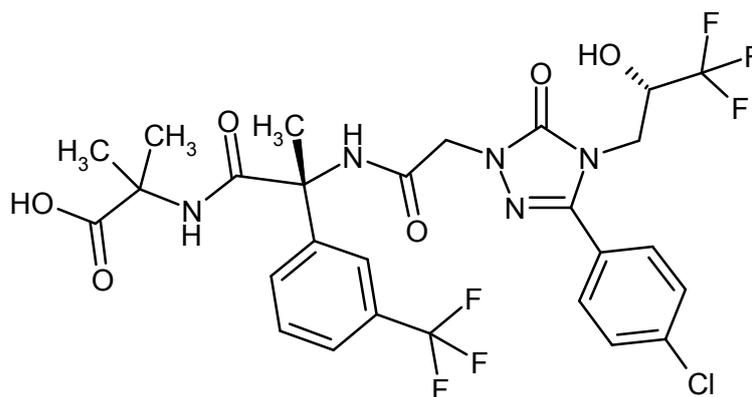
De forma análoga al Ejemplo 17, 40 mg (69 μ mol) del compuesto del Ejemplo 16A y 16 mg (103 μ mol) de clorhidrato de 2-metilalaninato de metilo dieron el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 36 mg (77% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,24$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 680$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,17 - 4,32 (m, 1H), 4,52 - 4,63 (m [AB], 2H), 6,89 (d, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 4H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 21

- 20 N-((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)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil)-2-metilalanina

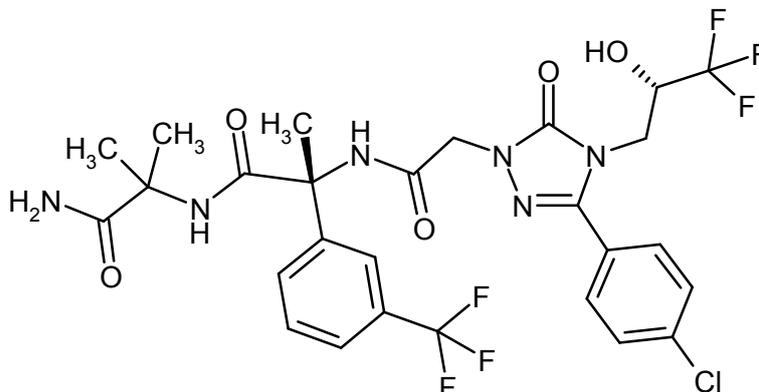


5 Se disolvieron 32 mg (47 μ mol) del compuesto del Ejemplo 20 en 1,6 ml de acetonitrilo, y se añadieron 235 μ l (235 μ mol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante la noche, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 31 mg (99% del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,27 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,51 - 4,64 (m [AB], 2H), 6,90 (d, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 3H), 7,69 - 7,78 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).

Ejemplo 22

10 N^2 -{[(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]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil]-2-metilalaninamida



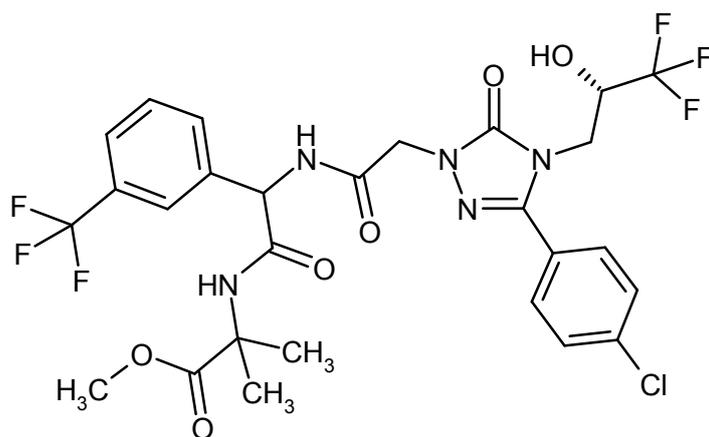
15 Se agitó a TA durante 20 minutos una mezcla de 31 mg (47 μ mol) del compuesto del Ejemplo 21, 13 mg (70 μ mol) de EDC y 9,4 mg (70 μ mol) de HOBt en 2 ml de DMF y luego se vertió en 2 ml de amoníaco (solución concentrada al 35% en agua). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, luego se concentró rápidamente en un evaporador rotatorio, se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 29 mg (92% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 3]: T_r = 1,21 min; EM [IEPpos]: m/z = 665 (M+H) $^+$

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,27 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,36 (m, 1H), 4,56 - 4,71 (m [AB], 2H), 6,85 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,55 - 7,69 (m, 4H), 7,73 - 7,84 (m, 5H), 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 23

25 N-[[[(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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninato de metilo (*mezcla de diastereómeros*)



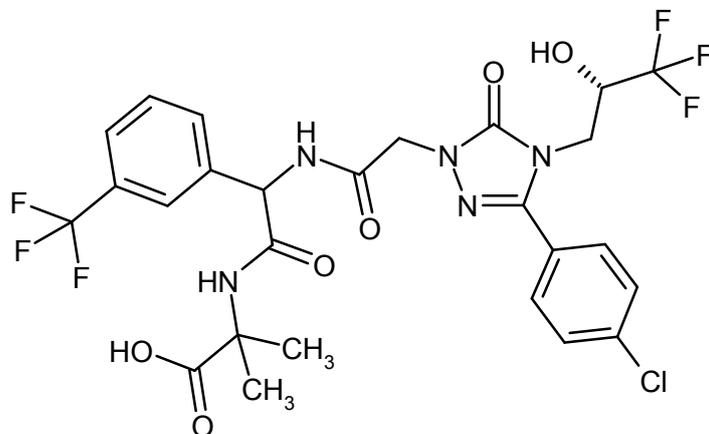
De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 398 mg (1,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 457 mg (1,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A. Esto dio 664 mg (91% del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

- 5 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,32$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 666$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,44 (cada d, interpretado como 3,440 y 3,444, 1 s por diastereómero, 3H en total), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd ancho, 1H), 4,20 - 4,33 (m, 1H), 4,52 - 4,65 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,86 - 6,92 (cada dd, interpretado como 6,89 y 6,90, 1 d por diastereómero, 1H), 7,58 - 7,80 (m, 7H), 8,84 (s, 1H), 9,02 (d, 1H).

10 **Ejemplo 24**

N-(((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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalanina (*mezcla de diastereómeros*)



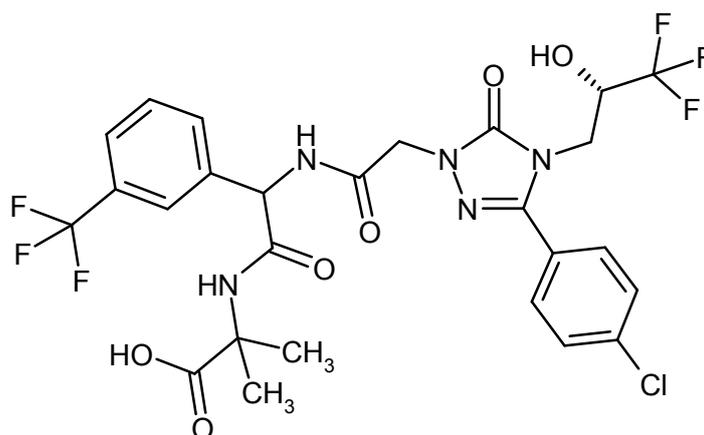
- 15 De forma análoga al Ejemplo 2, se hidrolizaron y se purificaron 69 mg (0,104 mmol) del compuesto del Ejemplo 23. Esto dio 63 mg (93% del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,22$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 14a], se separaron los dos diastereómeros: véase el Ejemplo 25 y el Ejemplo 26.

Ejemplo 25

- 20 N-(((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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalanina (*diastereómero 1*)



5 Diastereómero que eluye en primer lugar de la separación de enantiómeros de 63 mg del compuesto del Ejemplo 24 de acuerdo con el Procedimiento 14a. Después de cromatografía sobre la fase quiral, el producto obtenido se purificó de impurezas del disolvente por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 15 mg del compuesto del epígrafe.

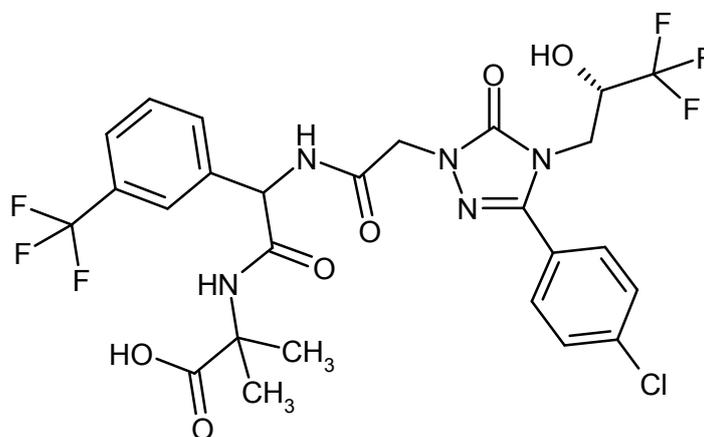
HPLC analítica quiral [Procedimiento 15a]: $T_r = 5,02$ min.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,34 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,55 - 7,77 (m, 7H), 7,79 (s, 1H), 8,62 - 8,73 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 26

N-[[[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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalanina (*diastereómero 2*)



15 Diastereómero que eluye último de la separación de enantiómeros de 63 mg del compuesto del Ejemplo 24 de acuerdo con el Procedimiento 14a. Después de cromatografía sobre la fase quiral, el producto obtenido se purificó de impurezas del disolvente por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 12 mg del compuesto del epígrafe.

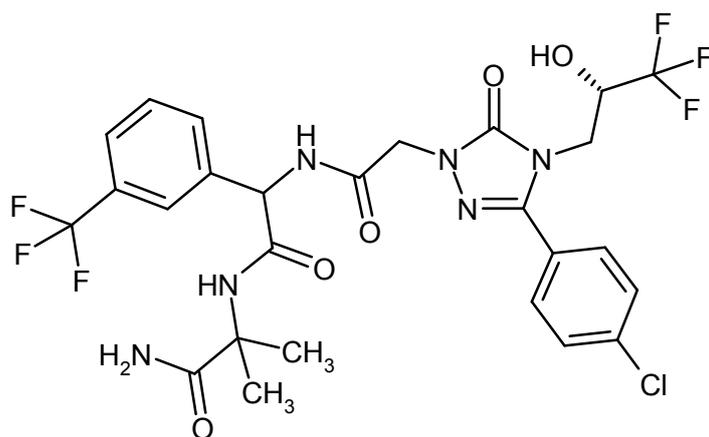
HPLC analítica quiral [Procedimiento 15a]: $T_r = 6,77$ min.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 652$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,53 - 4,65 (m [AB], 2H), 5,66 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,56 - 7,77 (m, 7H), 7,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 27

25 N²-[[[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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninamida (*mezcla de diastereómeros*)



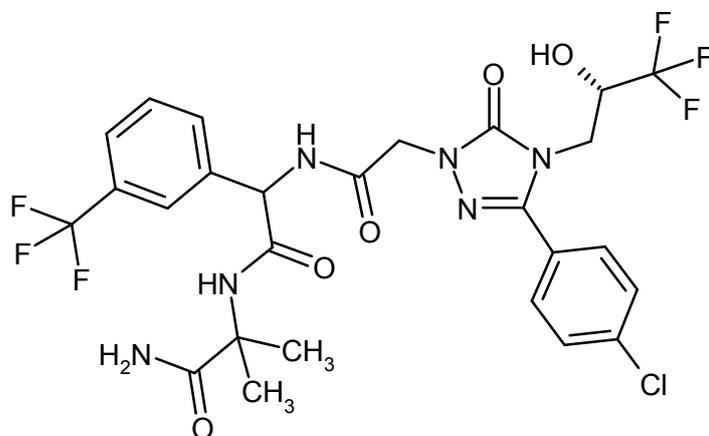
De forma análoga al Ejemplo 1, 195 mg (0,53 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 198 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A dieron el compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros: 330 mg (95% del teórico).

- 5 CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,22$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 651$ (M+H)⁺

Por HPLC preparativa en una fase quiral [Procedimiento 14b], se separaron los dos diastereómeros: véase el Ejemplo 28 y Ejemplo 29.

Ejemplo 28

- 10 N²-[[[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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninamida (*diastereómero 1*)



- 15 Diastereómero que eluye en primer lugar de la separación de enantiómeros de 320 mg del compuesto del Ejemplo 27 de acuerdo con el Procedimiento 14b. Después de cromatografía sobre la fase quiral, el producto obtenido se purificó de impurezas del disolvente por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 130 mg del compuesto del epígrafe.

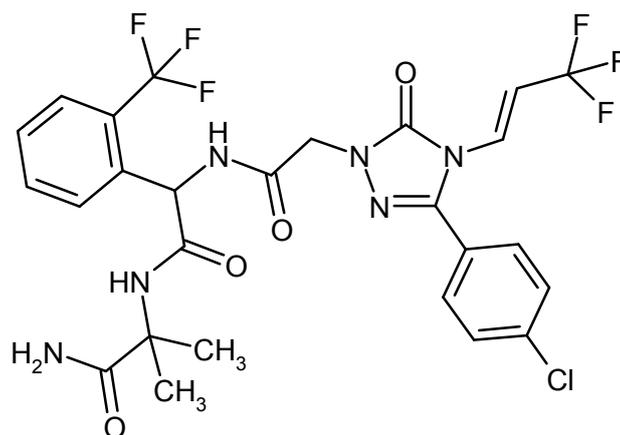
HPLC analítica quiral [Procedimiento 15b]: $T_r = 3,52$ min.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,90$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 651$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,34 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,89 (s ancho, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,97 (s ancho, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 4H), 7,71 - 7,77 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,97 (d, 1H).

Ejemplo 29

N²-[[[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-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninamida (*diastereómero 2*)



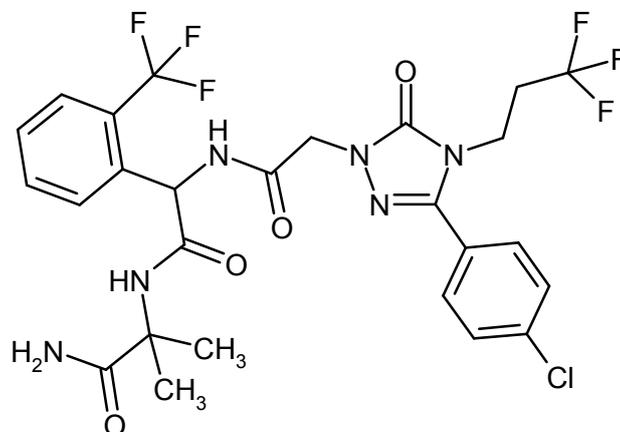
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (72 μ mol) del compuesto del Ejemplo 11A y 29 mg (79 μ mol) del compuesto del Ejemplo 62A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 32 mg (70% del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 5 CL-EM [Procedimiento 5]: T_r = 1,04 min; EM [IEPpos]: m/z = 633 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,36 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 4,52 - 4,68 (m [AB], 2H), 5,65 (d, 1H), 6,85 (dq, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 7,06 (s ancho, 1H), 7,17 (dq, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,61 - 7,78 (m, 7H), 8,02 (s, 1H), 9,16 (d, 1H).

Ejemplo 32

- 10 N²-{([3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino}[2-(trifluorometil)fenil]acetil]-2-metilalaninamida (*racemato*)



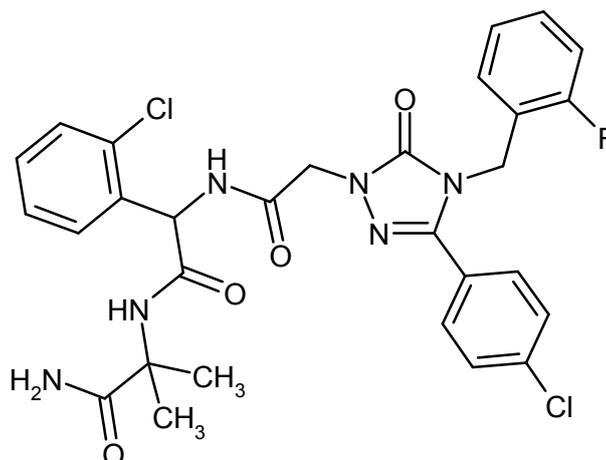
- 15 Se sometió a hidrogenación en un H-Cube provisto de un cartucho de platino (5% de Pt/C) (aparato de hidrogenación de flujo continuo de Thales Nano, Budapest, Model HC-2-SS) a un caudal de 1 ml / min, a 60 °C y bajo nitrógeno a presión normal una solución de 25 mg (39 μ mol) del compuesto del Ejemplo 31 en 10 ml de metanol. Se eliminó el metanol de la solución resultante en un evaporador rotatorio, y el residuo se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 7]. Esto dio 8 mg (32% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: T_r = 0,96 min; m/z = 635 (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,46 - 4,62 (m [AB], 2H), 5,63 (d, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 7,04 (s ancho, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,60 - 7,77 (m, 7H), 8,01 (s, 1H), 9,11 (d, 1H).

Ejemplo 33

- 25 N²-[(2-Clorofenil){[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino]acetil]-2-metilalaninamida (*racemato*)



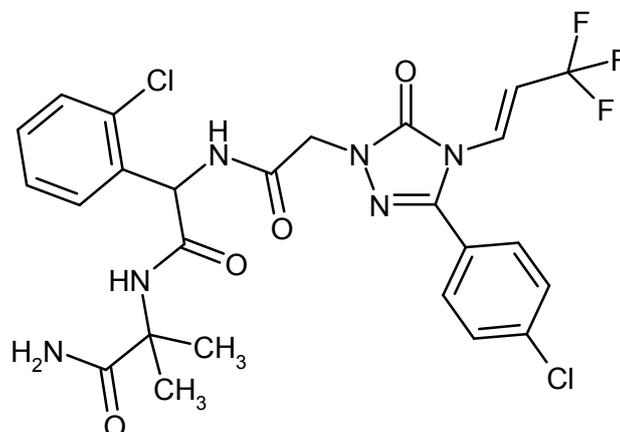
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (69 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación, véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 156A) y 26 mg (76 μ mol) del compuesto del Ejemplo 64A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 35 mg (83% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,97$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 613$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 4,53 - 4,66 (m [AB], 2H), 5,03 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 6,97 (s ancho, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 7,02 - 7,18 (m, 3H), 7,26 - 7,39 (m, 3H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,53 (s, 4H), 8,12 (s, 1H), 9,01 (d, 1H).

10 **Ejemplo 34**

N'-{(2-Clorofenil)}[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]acetil]-2-metilalaninamida (*racemato*)



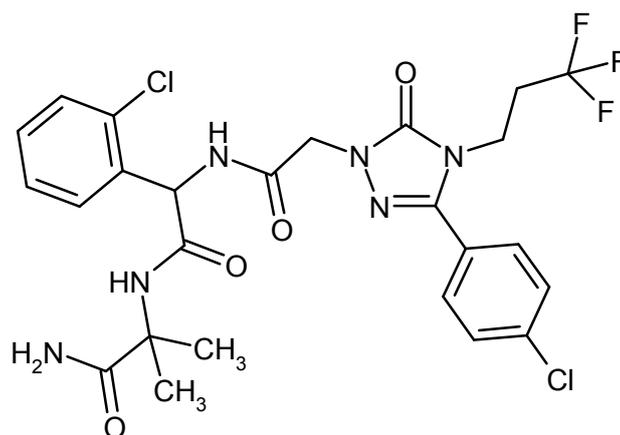
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (72 μ mol) del compuesto del Ejemplo 11A y 27 mg (79 μ mol) del compuesto del Ejemplo 64A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 34 mg (79% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,01$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 599$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,54 - 4,66 (m [AB], 2H), 5,69 (d, 1H), 6,85 (dq, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,02 (s ancho, 1H), 7,17 (dq, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,61 - 7,70 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 9,02 (d, 1H).

Ejemplo 35

N²-[2-(2-Clorofenil)[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino]acetil]-2-metilalaninamida (*racemato*)



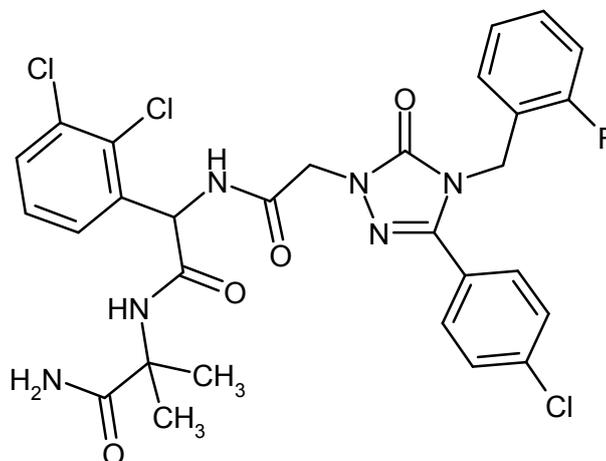
De forma análoga al Ejemplo 32, se sometieron a hidrogenación y se purificaron 20 mg (33 μ mol) del compuesto del Ejemplo 34. Esto dio 11 mg (54% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,98$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 601$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,48 - 4,62 (m [AB], 2H), 5,68 (d, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,65 (q, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,97 (d, 1H).

Ejemplo 36

- 10 N²-[({[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino)(2,3-diclorofenil)acetil]-2-metilalaninamida (*racemato*)



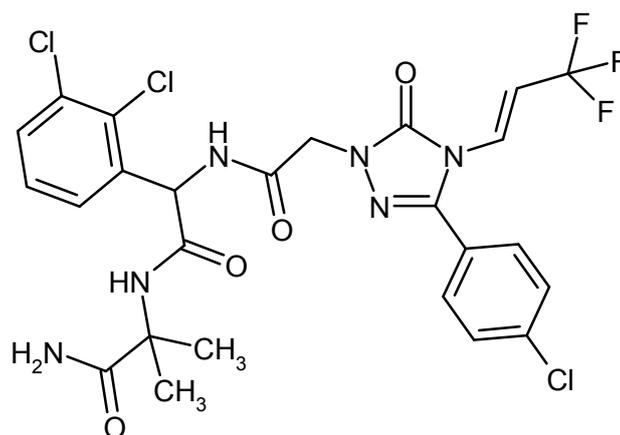
- 15 De forma análoga al Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 25 mg (69 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación, véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 156A) y 28 mg (76 μ mol) del compuesto del Ejemplo 65A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 35 mg (78% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 647$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,36 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 4,54 - 4,68 (m [AB], 2H), 5,02 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,97 (s ancho, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,53 (s, 4H), 7,62 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,08 (d, 1H).

- 20 **Ejemplo 37**

N²-[({[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)(2,3-diclorofenil)acetil]-2-metilalaninamida (*racemato*)



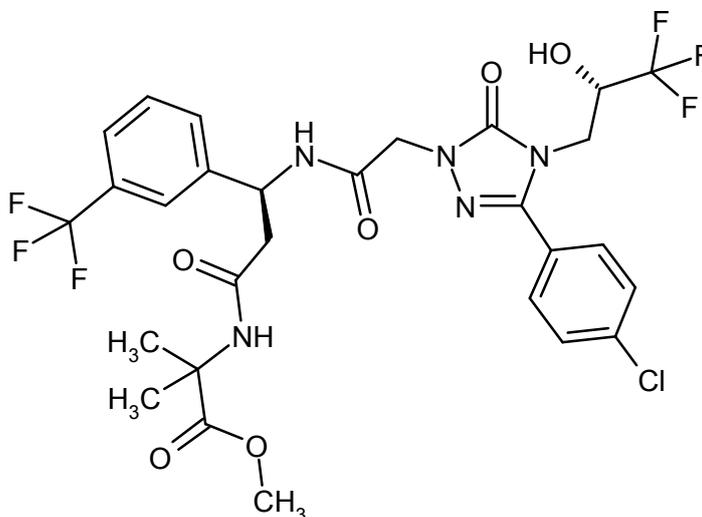
De forma análoga al Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 25 mg (72 μ mol) del compuesto del Ejemplo 11A y 29 mg (79 μ mol) del compuesto del Ejemplo 65A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 35 mg (77% del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 5 CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,06$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 633$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 4,55 - 4,66 (m [AB], 2H), 5,74 (d, 1H), 6,85 (dq, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 5H), 8,22 (s, 1H), 9,09 (d, 1H).

Ejemplo 38

- 10 N-((3S)-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)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoil)-2-metilalaninato de metilo



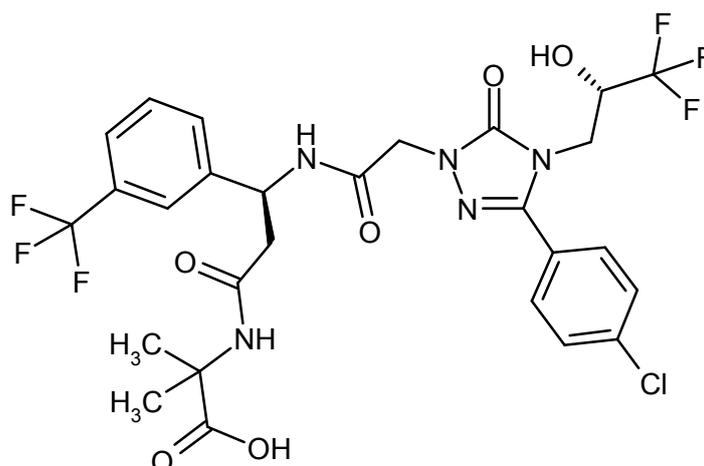
De forma análoga al Ejemplo 1, 93 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 108 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A dieron el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 134 mg (77% del teórico).

- 15 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,32$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 680$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,18 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,56 - 2,67 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 - 4,34 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,26 (q, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,53 - 7,66 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 39

- 20 N-((3S)-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)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoil)-2-metilalanina



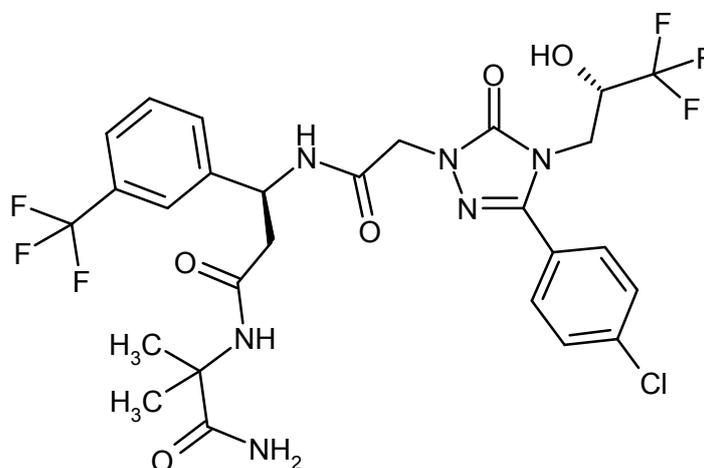
- 5 Se añadieron 478 μl (478 μmol) de una solución acuosa 1N de hidróxido de litio a una solución de 130 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 38 en 5 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1N, se separó toda la mezcla por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. Esto dio 103 mg (81% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,97$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 666$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,18 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,53 - 2,66 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 4,20 - 4,33 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,27 (q, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,65 (m, 5H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 12,15 (s, 1H).

10 **Ejemplo 40**

N²-{[(3S)-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]-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoil]-2-metilalaninamida



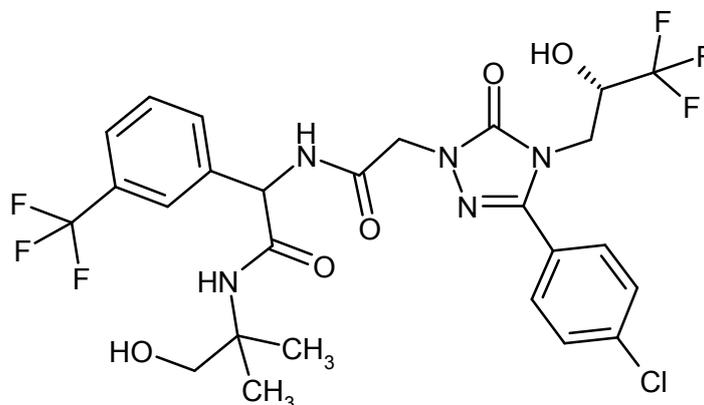
- 15 Una mezcla de 50 mg (75 μmol) del compuesto del Ejemplo 39, 29 mg (0,15 mmol) de EDC y 20 mg (0,15 mmol) de HOBt en 2 ml de DMF se agitó a TA durante 20 min y luego se vertió en 5 ml de amoníaco (solución concentrada al 35% en agua). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y luego se concentró en un evaporador rotatorio, se acidificó con ácido clorhídrico 2,5 N y se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 42 mg (84% del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 20 CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,85$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 665$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,21 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,56 - 2,68 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,42 - 4,54 (m [AB], 2H), 5,23 - 5,32 (m, 1H), 6,79 (s ancho, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 41

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]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 1*)



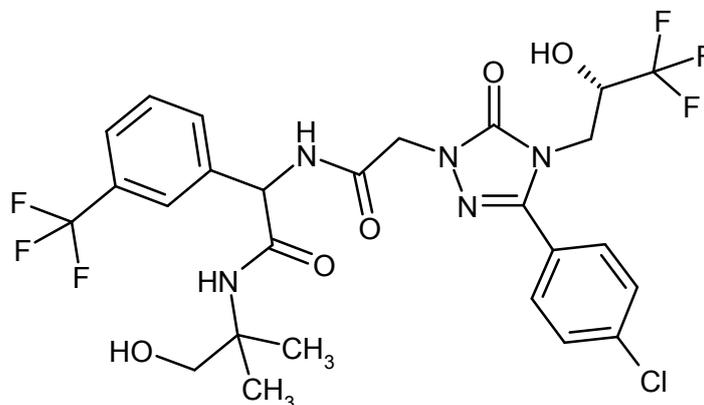
- 5 Una mezcla de 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 67 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A, 39 mg (0,21 mmol) de EDC, 28 mg (0,21 mmol) de HOBt y 48 μ l (0,27 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina en 1,3 ml de DMF se agitó a TA durante la noche, se añadió entonces 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 61 mg (70% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,38$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,54 - 4,66 (m [AB], 2H), 4,78 (t, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 4H), 7,69 - 7,76 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,93 (d, 1H).

Ejemplo 42

- 15 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]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*)



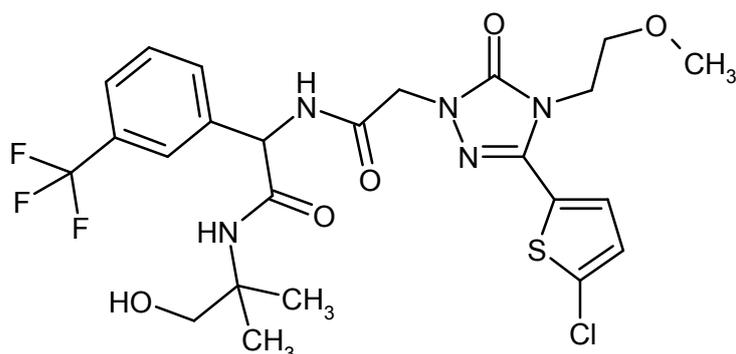
De forma análoga al Ejemplo 41, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 67 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A. Esto dio 65 mg (75% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,27$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,29 - 3,34 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,78 (t, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 4H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,93 (d, 1H).

Ejemplo 43

- 25 2-[[{3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*enantiómero 1*)



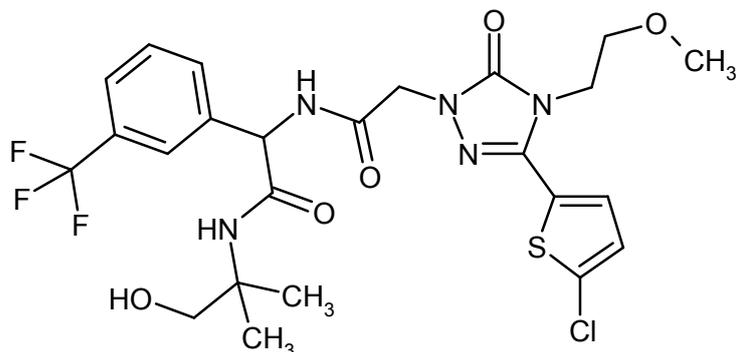
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (79 μ mol) del compuesto del Ejemplo 15A y 28 mg (87 μ mol) del compuesto del Ejemplo 50A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 30 mg (65% del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 590$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,28 – aproximadamente 3,33 (m, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,78 (t, 1H), 5,63 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,93 (d, 1H).

Ejemplo 44

10 2-({[3-(5-Cloro-2-tienil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*enantiómero 2*)



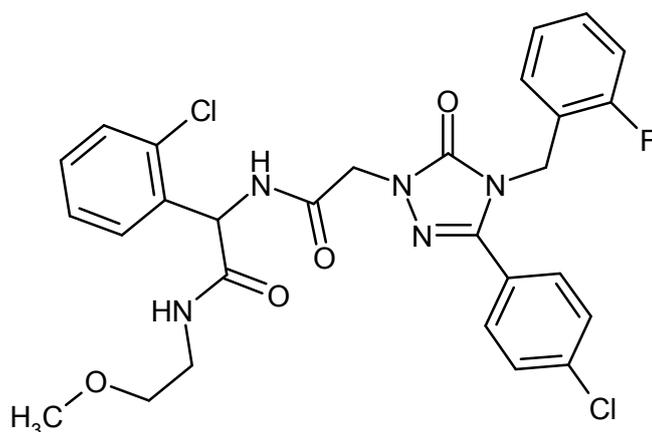
De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (79 μ mol) del compuesto del Ejemplo 15A y 28 mg (87 μ mol) del compuesto del Ejemplo 51A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 33 mg (71% del teórico) del compuesto del epígrafe.

15

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,99$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 590$ (M+H)⁺

Ejemplo 45

2-(2-Clorofenil)-2-({[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-N-(2-metoxietil)acetamida (*racemato*)



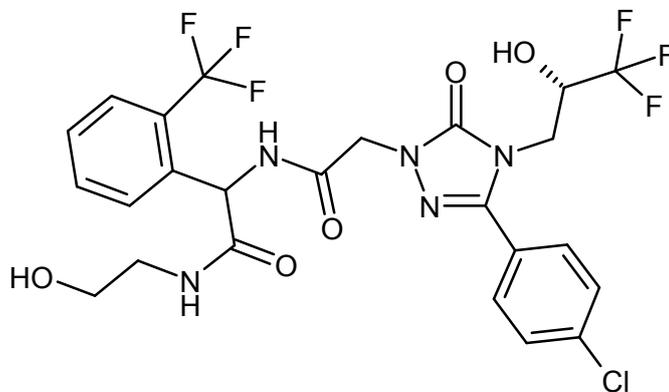
5 De forma análoga al Ejemplo 1, se emplearon 25 mg (69 μ mol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación, véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 156A) y 21 mg (76 μ mol) del compuesto del Ejemplo 66A. La purificación por HPLC [Procedimiento 7] dio 35 mg (86% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,03$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 586$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,22 (s, 3H), 3,22 - 3,28 (m, 2H), 3,34 - 3,38 (m, 2H), 4,51 - 4,67 (m [AB], 2H), 5,03 (s, 2H), 5,72 (d, 1H), 7,04 (dt, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 4H), 8,34 (t, 1H), 8,93 (d, 1H).

10 **Ejemplo 46**

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]-N-(2-hidroxietyl)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



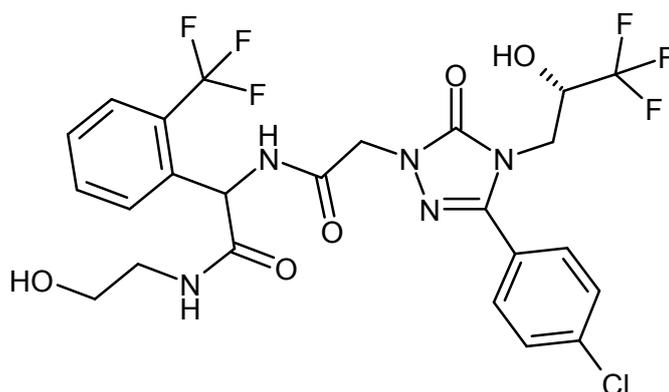
15 Se añadieron 47 mg (0,25 mmol) de EDC a una mezcla de 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 33 mg (0,25 mmol) de HOBt en 2,9 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se añadieron 49 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 57 μ l (0,33 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1N, la mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa [Procedimiento 6]. La fracción apropiada se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 24 mg (28% del teórico) del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereómeros.

20 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,11$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

Por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 10), se separaron los dos diastereómeros: véase el Ejemplo 47 y Ejemplo 48.

Ejemplo 47

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]-N-(2-hidroxietyl)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 1*)



Diastereómero que eluye en primer lugar (11 mg) a partir de la separación cromatográfica del diastereómero de acuerdo con el Procedimiento 10 de 24 mg del compuesto del Ejemplo 46.

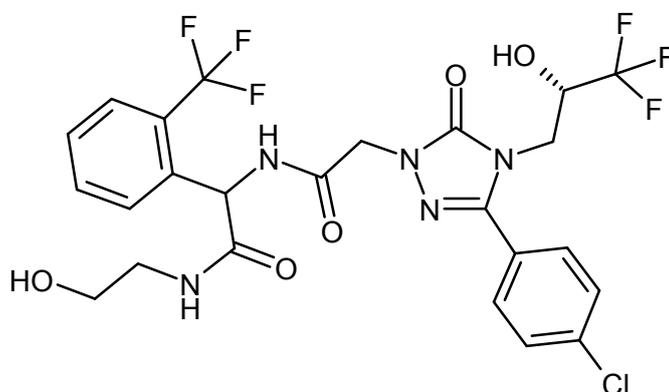
HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 1,87$ min.

- 5 CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,78$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,08 - 3,24 (m, 2H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,35 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 5,69 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 7,67 - 7,78 (m, 4H), 8,17 (t, 1H), 9,03 (d, 1H).

Ejemplo 48

- 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]-N-(2-hidroxi-etil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último (10 mg) a partir de la separación cromatográfica del diastereómero de acuerdo con el Procedimiento 10 de 24 mg del compuesto del Ejemplo 46.

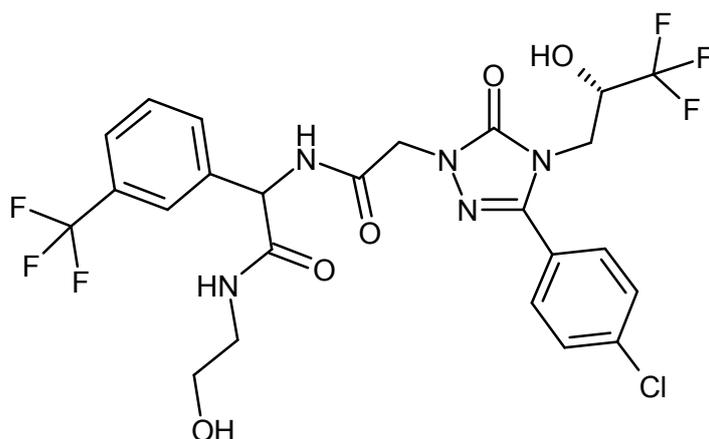
- 15 HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 4,12$ min.

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,76$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,07 - 3,24 (m, 2H), 3,36 - 3,46 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,59 - 4,69 (m, 2H), 5,69 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 7,67 - 7,77 (m, 4H), 8,17 (t, 1H), 9,04 (d, 1H).

- 20 **Ejemplo 49**

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]-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



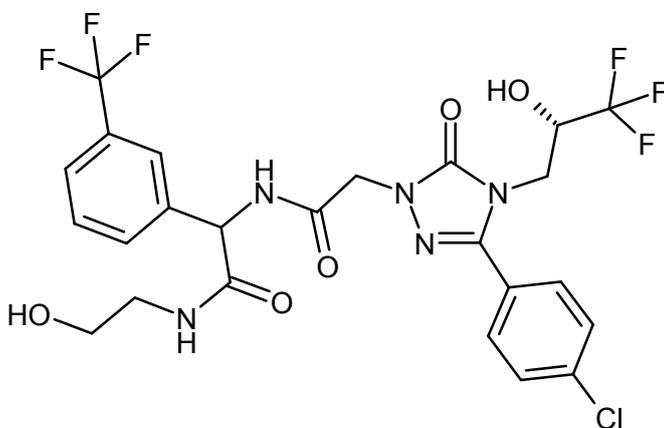
De forma análoga al Ejemplo 46, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 30 mg (82 μmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 29 mg (98 μmol) del compuesto del Ejemplo 54A. Esto dio 37 mg (74% del teórico) como mezcla de diastereómeros.

- 5 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,17$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

Por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 10), se separaron los dos diastereómeros: véanse los Ejemplos 50 y 51.

Ejemplo 50

- 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]-N-(2-hidroxiethyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 1*)



Diastereómero que eluye en primer lugar (11 mg) a partir de la separación cromatográfica del diastereómero de acuerdo con el Procedimiento 10 de 37 mg del compuesto del Ejemplo 49.

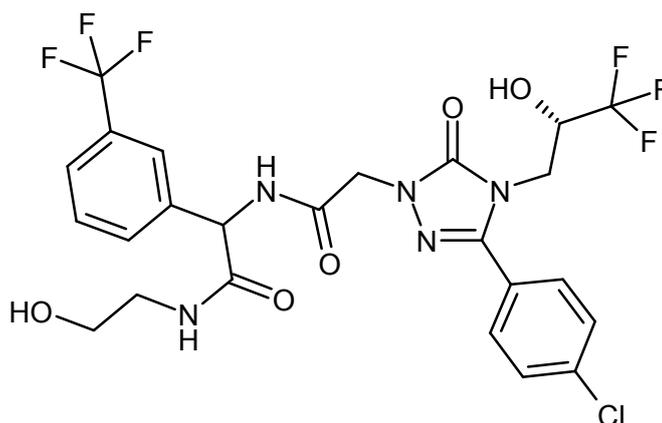
HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 2,32$ min.

- 15 CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,29$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,01 - 3,12 (m, 1H), 3,14 - 3,25 (m, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 4,53 - 4,66 (m [AB], 2H), 4,72 (t, 1H), 5,61 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,56 - 7,69 (m, 4H), 7,70 - 7,77 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,04 (d, 1H).

Ejemplo 51

- 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]-N-(2-hidroxiethyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*)



Diastereómero que eluye último (13 mg) a partir de la separación cromatográfica del diastereómero de acuerdo con el Procedimiento 10 de 37 mg del compuesto del Ejemplo 49.

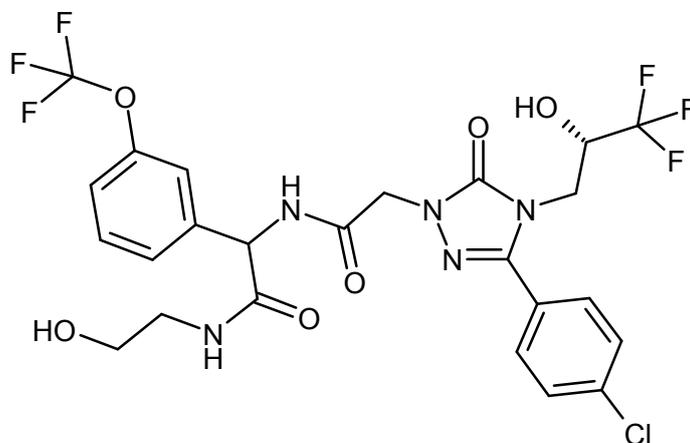
HPLC analítica quiral [Procedimiento 11]: $T_r = 4,01$ min.

- 5 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,01 - 3,11 (m, 1H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,33 (m, 1H), 4,52 - 4,66 (m [AB], 2H), 4,71 (t, 1H), 5,61 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,55 - 7,69 (m, 4H), 7,70 - 7,77 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,04 (d, 1H).

Ejemplo 52

- 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]-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



De forma análoga al Ejemplo 1 (tiempo de reacción: durante la noche), para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 38 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A. Esto dio 64 mg (93% del teórico) como una mezcla de diastereómeros.

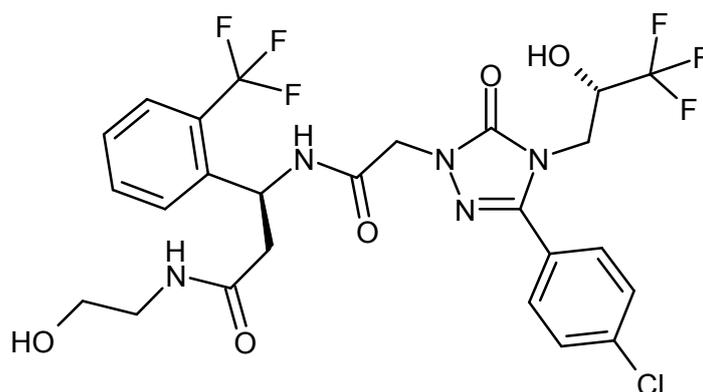
- 15 CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,20$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 626$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,02 - 3,12 (m, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,33 (m, 1H), 4,53 - 4,65 (m [AB], 2H), 4,72 (t, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H, interpretado cada uno como 1 d (6,889 y 6,904) por diastereómero), 7,29 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 8,54 (t, 1H), 9,00 (d, 1H).

- 20

Ejemplo 53

(3S)-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]-N-(2-hidroxi-etil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida



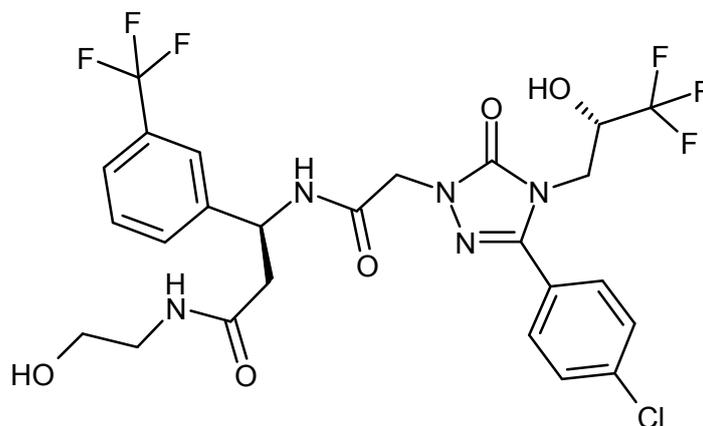
De forma análoga al Ejemplo 46, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 35 mg (96 μ mol) del compuesto del Ejemplo 8A y 36 mg (115 μ mol) del compuesto del Ejemplo 56A. Esto dio 25 mg (42% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,18$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,45 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 3,09 (q, 2H), 3,31 - 3,38 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,39 - 4,51 (m, 2H), 4,64 (t, 1H), 5,46 - 5,54 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 5H), 7,74 (d, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,76 (d, 1H).

Ejemplo 54

- 10 (3S)-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]-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



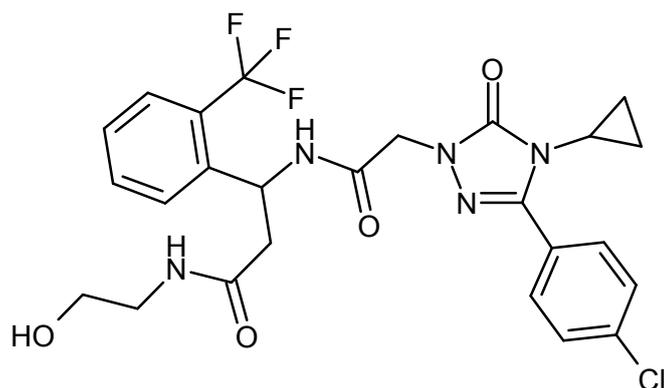
De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 74 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 70 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A. Esto dio 103 mg (81% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,57 - 2,64 (m, 2H), 3,03 (q, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,57 - 4,63 (m, 1H), 5,27 (q, 1H), 6,89 (s ancho, 1H), 7,51 - 7,66 (m, 6H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 55

- 20 (3S)-3-[[[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida



5

De forma análoga al Ejemplo 46, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,17 mmol) 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 documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A) y 64 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A. Esto dio 43 mg (46% del teórico).

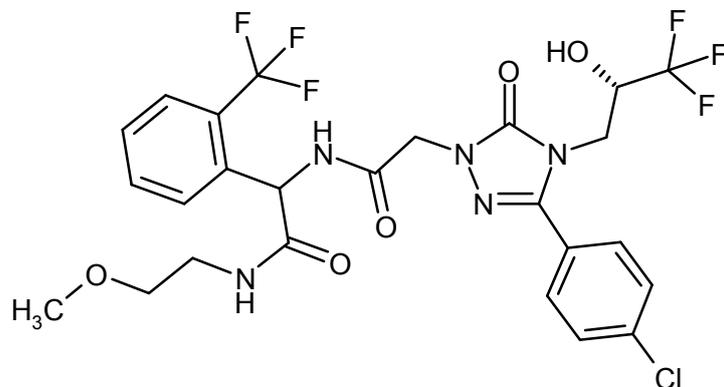
CL-EM [Procedimiento 4: $T_r = 1,99$; EM [IEPpos]: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,50 - 0,66 (m, 2H), 0,81 - 0,95 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 3,07 (q, 2H), 3,16 (tt, 1H), 3,28 - 3,38 (m, 2H), 4,32 - 4,43 (m [AB], 2H), 4,63 (t, 1H), 5,41 - 5,52 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 5H), 7,76 - 7,86 (m, 3H), 8,76 (d, 1H).

10

Ejemplo 56

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]-N-(2-metoxietil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



15

De forma análoga al Ejemplo 46, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 30 mg (82 μ mol) del compuesto del Ejemplo 8A y 31 mg (98 μ mol) del compuesto del Ejemplo 53A. Esto dio 42 mg (82% del teórico).

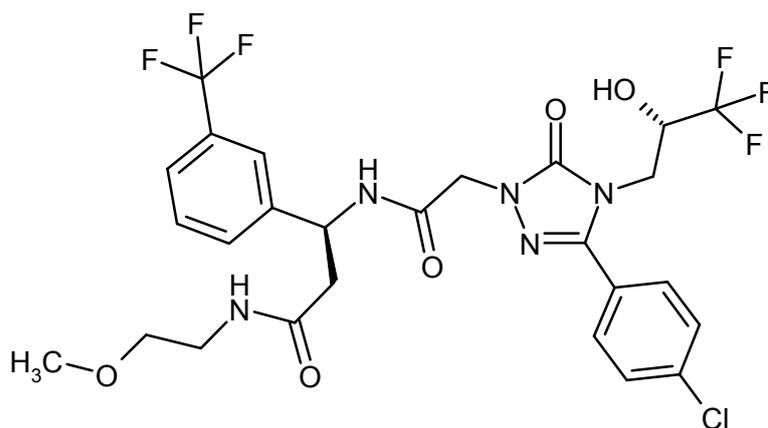
CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,93$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺

20

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,23 (cada d, 3H, interpretado como 1 s por diastereómero), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,40 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 5,69 (cada dd, 1H, interpretado como 1 d por diastereómero), 6,91 (cada dd, 1H, interpretado como 1 d por diastereómero), 7,55 (t, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 3H), 7,67 - 7,79 (m, 4H), 8,27 (t, 1H), 9,04 (cada dd, 1H, interpretado como 1 d por diastereómero).

Ejemplo 57

(3S)-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]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



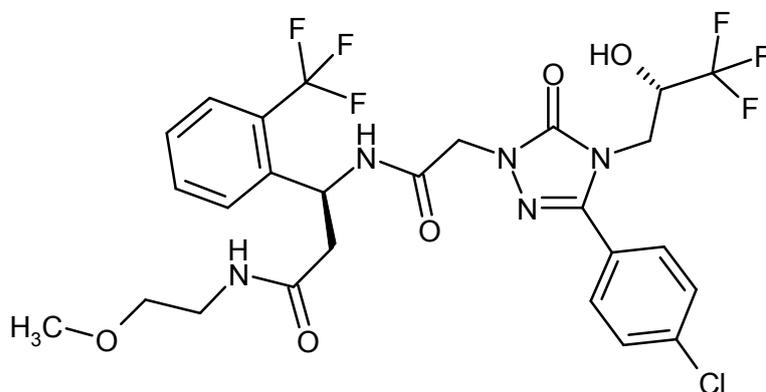
De forma análoga al Ejemplo 46, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 54 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A. Esto dio 77 mg (88% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,25$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,57 - 2,65 (m, 2H), 3,04 - 3,24 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 - 4,34 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,23 - 5,32 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 6H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 8,01 (t, 1H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 58

- 10 (3S)-3-[(3-(4-Chlorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanamida



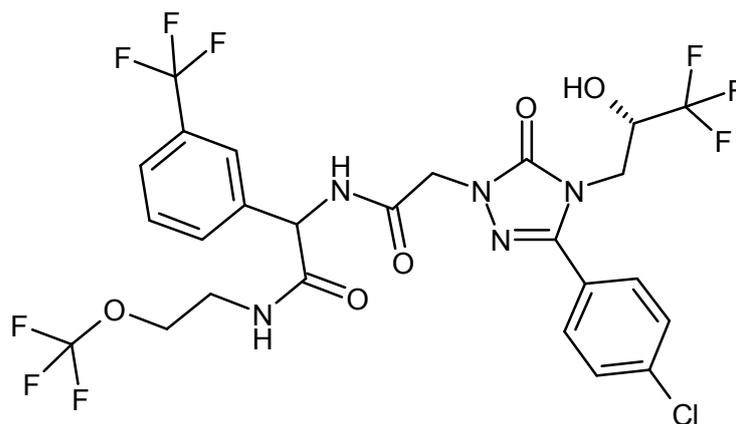
De forma análoga al Ejemplo 46, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 35 mg (96 μ mol) del compuesto del Ejemplo 8A y 38 mg (115 μ mol) del compuesto del Ejemplo 58A. Esto dio 53 mg (87% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 2,37$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 638$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,45 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 3,14 - 3,20 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,25 - 3,29 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,45 - 5,55 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 5H), 7,72 - 7,77 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 8,77 (d, 1H).

Ejemplo 59

- 20 2-[(3-(4-Chlorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 1*)



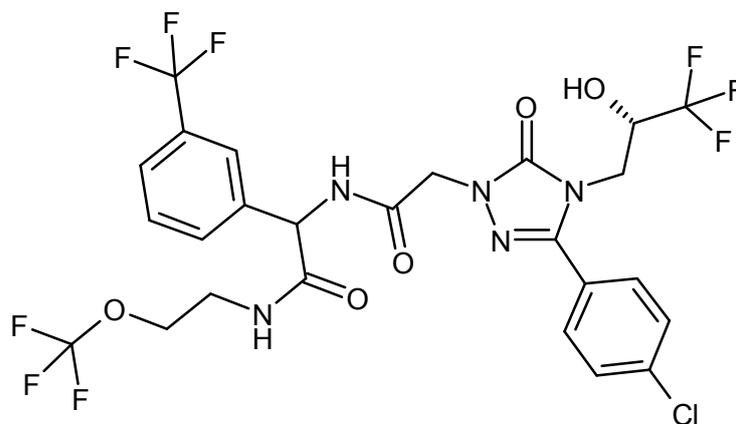
De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 37 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 45 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A. Esto dio 61 mg (88% del teórico).

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,26$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 678$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,98 - 4,07 (m, 2H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 4,54 - 4,65 (m [AB], 2H), 5,60 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 3H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 3H), 7,78 (s ancho, 1H), 8,76 (t, 1H), 9,08 (d, 1H).

Ejemplo 60

- 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]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*diastereómero 2*)



De forma análoga al Ejemplo 1, para preparar el compuesto del epígrafe se usaron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A. Esto dio 73 mg (79% del teórico)

CL-EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,26$ min; EM [IEPpos]: $m/z = 678$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,31 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,97 - 4,07 (m, 2H), 4,19 - 4,35 (m, 1H), 4,52 - 4,68 (m [AB], 2H), 5,60 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 3H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,76 (t, 1H), 9,08 (d, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

Abreviaturas:

EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco
FCS	suero bovino fetal
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi)etil-1-piperazinetanosulfónico

SmGM	medio de crecimiento de células de músculo liso
Tris-HCl	clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
UtSMC	células de músculo liso uterino

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

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

5 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 las sustancias aquí descritas 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 la
10 concentración de calcio libre (Rizzuto R., Simpson A.W., Brini M., Pozzan T.; *Nature* 358 (1992) 325-327). 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 T.T., Steele D.A., Slepak V.Z., Simon M.I., *Proc. Na. Acad. Sci. USA* 88 (1991), 5587-5591), bien independientemente o como un gen de fusión. Las células de prueba de receptor de vasopresina
15 resultantes reaccionan a la estimulación de los receptores de vasopresina expresados de 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 Pharmaco. Sci.* 17 (1996) 235-237).

Procedimiento de prueba: 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 (cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 2 mM, glucosa 20 mM, HEPES 20 mM), que contiene adicionalmente el cofactor coelenterazina (50 µM), y después se incuba la placa de microvaloración durante otras 3-4 horas. Se
25 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 CI₅₀ usando el programa de ordenador GraphPad PRISM (versión 3.02).

30 La Tabla A siguiente presenta los valores representativos de CI₅₀ para los compuestos de acuerdo con la invención en la línea celular transfectada con el receptor V1a o V2 humano:

Tabla A:

Ejemplo N.º	CI ₅₀ hV1a [µM]	CI ₅₀ hV2 [µM]
1	0,0092	0,058
3	0,554	0,467
4	0,0019	0,0041
5	0,042	1,17
6	0,047	0,324
10	0,15	0,96
11	0,028	0,497
12	0,024	0,182
14	0,053	0,009

ES 2 598 279 T3

(continuación)

15	0,012	0,31
16	0,524	0,262
17	1,42	0,022
18	0,0012	0,0019
19	0,0006	0,0011
20	0,0024	0,0045
21	0,0010	0,0008
22	0,0012	0,0027
25	0,502	0,282
26	0,0017	0,0023
28	1,38	0,346
29	0,0010	0,0033
31	0,0078	1,18
32	0,0071	1,27
33	0,017	1,05
35	0,0089	0,655
36	0,0882	0,78
38	0,0328	0,0386
39	0,0049	0,0008
40	0,0111	0,0081
41	0,0015	0,0036
42	0,038	0,158
43	0,060	1,60
49	0,0022	0,0076
52	0,0097	0,042
53	0,0009	0,0026
54	0,0038	0,0026
55	0,0060	0,569
56	0,0030	0,144
57	0,0145	0,0074
58	0,0035	0,136
59	0,136	0,061
60	0,0030	0,0197

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

La línea celular H9C2 descrita como un tipo de cardiomiocito (American Type Culture Collection ATCC nº 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 del receptor AVPR1A de la expresión génica por antagonistas del receptor, el procedimiento es como sigue:

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., nº de cat. 11058-021) con solución de FCS al 2 % y penicilina/estreptomina 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 sustancias 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 (Promega, sistema de transcripción inversa ImProm-II, 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 (nº de acceso de Genbank NM_013226) y el valor umbral de Ct de Ct = 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 (250-350 g 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 argininasopresina; las sustancias de prueba se administran 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 3-4 inyecciones intravenosas rápidas sucesivas a intervalos de 10-15 min con una cantidad definida de argininasopresina (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 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 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 arginina-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 (220-400 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 para beber 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 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 (típicamente, 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 animales 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 (acuaresis).

10 **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 (Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Alemania, 3 mg/animal iv) 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, 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 (CCOmbo 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 (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

5 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.

B-6. Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

- 10 • Tampón PBS a pH 6,5: se pesan 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo, de Merck, n° de art. 1.06404.1000), 13,61 g de KH₂PO₄ p.a. (por ejemplo, de Merck, n° de art. 1.04873.1000) y 83,35 g de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (por ejemplo, de Bernd Kraft GmbH, n° de art. 01030.4000) en un matraz aforado de 1 litro, se carga el matraz con agua destilada hasta 1 litro y se agita la mezcla durante 1 hora. Después, se ajusta el pH hasta 6,5 usando ácido clorhídrico 1 N (por ejemplo, de Merck, n° de art. 1.09057.1000).
- 15 • Solución de PEG/agua (30:70 v/v): se homogeneizan 30 ml de polietilen glicol 400 (por ejemplo, de Merck, n° de art. 8.17003.1000) y 70 ml de agua destilada en un matraz aforado de 100 ml.
- PEG/tampón PBS a pH 6,5 (80:20 v/v): se homogeneizan 80 ml de polietilen glicol 400 (por ejemplo, de Merck, n° de art. 8.17003.1000) y 20 ml de tampón PBS en un matraz aforado de 100 ml.
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo, de Baker, n° de art. 7157.2500)
- Agua destilada.

20 Preparación de la solución de partida (solución original):

Se pesan con precisión al menos 4 mg de la sustancia de prueba en un vial de boca ancha de rosca V de 10 mm (de Glastechnik Gräfenroda GmbH, n° de art. 8004-WM-H/V15µ) con tapón de rosca de ajuste y septo, en un robot de pipeteo se añade DMSO a una concentración de 50 mg/ml y se agita la mezcla durante 10 minutos.

Preparación de las soluciones de calibrado:

25 *Preparación de la solución de partida para soluciones de calibrado (solución madre):* Con ayuda de un robot de pipeteo, se transfieren 10 µl de la solución original a una placa de microvaloración y se combinan con DMSO hasta una concentración de 600 µg/ml. Se agita la mezcla hasta que se ha incorporado todo a la solución.

Solución de calibrado 1 (20 µg/ml): se añaden 1000 µl de DMSO a 34,4 µl de la solución madre y se homogeneiza.

30 *Solución de calibrado 2 (2,5 µg/ml):* se añaden 700 µl de DMSO a 100 µl de solución de calibrado 1 y se homogeneiza.

Preparación de las soluciones de muestra:

Solución de muestra para solubilidades de hasta 5 g/litro en tampón PBS a pH 6,5: se transfieren 10 µl de la solución original a una placa de microvaloración y se añaden 1000 µl de tampón PBS a pH 6,5.

35 *Solución de muestra para solubilidades de hasta 5 g/litro en PEG/agua (30:70):* se transfieren 10 µl de la solución original a una placa de microvaloración y se añaden 1000 µl de PEG/agua (30:70).

Solución de muestra para solubilidades de hasta 5 g/litro en PEG/tampón PBS a pH 6,5 (80:20): se transfieren 10 µl de la solución original a una placa de microvaloración y se añaden 1000 µl de PEG/tampón PBS a pH 6,5 (80:20).

Práctica:

40 Se agitan las soluciones de muestra preparadas de esta manera a 1400 rpm en un agitador de temperatura ajustable (por ejemplo, Eppendorf Thermomixer comfort, n° de art. 5355 000.011, con bloque intercambiable, n° de art. 5362.000.019) a 20 °C durante 24 horas. En cada caso, se toman 180 µl de estas soluciones y se transfieren a tubos de centrifuga de polialómero de Beckman (n° de art. 343621). Se centrifugan estas soluciones a aproximadamente 223.000 x g durante una hora (por ejemplo, ultracentrifuga Optima L-90K de Beckman con rotor de tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada una de las soluciones de muestra, se retiran 100 µl del sobrenadante y se diluyen 1:5 y 1:100 con DMSO. De cada dilución, se transfiere una muestra a un recipiente adecuado para análisis por HPLC.

Análisis:

Se analizan las muestras por RP-HPLC. Se lleva a cabo la cuantificación usando una curva de calibrado de dos

puntos del compuesto de prueba en DMSO. Se expresa la solubilidad en mg/litro. Secuencia de análisis: 1) solución de calibrado 2,5 mg/ml; 2) solución de calibrado 20 µg/ml; 3) solución de muestra 1:5; 4) solución de muestra 1:100.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

- 5 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Gemini C18 de Phenomenex, 50 mm x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40 °C; fase móvil A: agua/ácido fosfórico a pH 2; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85 % de A, 15 % de B; rampa: 0,5-3 min 10 % de A, 90 % de B; 3-3,5 min 10 % de A, 90 % de B; rampa: 3,5-4 min 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min 85 % de A, 15 % de B.

Procedimiento de HPLC para bases:

- 10 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Kromasil 100 C18 de VDSoptilab, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µ; temperatura: 30 °C; fase móvil A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 0,75 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98 % de A, 2 % de B; rampa: 0,5-4,5 min 10 % de A, 90 % de B; 4,5-6 min 10 % de A, 90 % de B; rampa: 6,5-6,7 min 98 % A, 2 % B; 6,7-7,5 min 98 % A, 2 % B
- 15 Las solubilidades representativas de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se muestran a continuación en la Tabla B.

Tabla B:

Ejemplo	Solubilidad [mg/l] tampón PBS pH 6,5
6	340
10	360
21	360
31	110
52	100
54	400

C. Realizaciones ejemplares de composiciones farmacéuticas

- 20 Se pueden convertir los compuestos de acuerdo con la invención en preparaciones farmacéuticas de las siguientes maneras:

Comprimido:

Composición:

- 25 100 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:

- 30 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 puede administrar por vía oral:

Composición:

- 35 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:

5 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.

10 Producción:

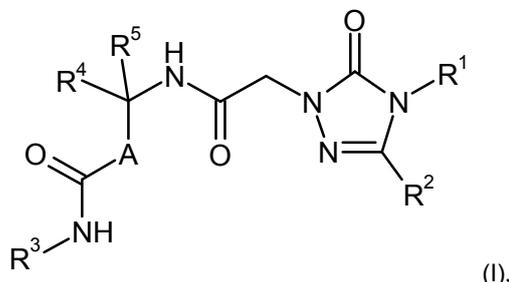
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilen glicol y polisorbato con agitación. Se continúa con el procedimiento de agitación hasta que el compuesto de acuerdo con la invención se ha disuelto completamente.

Solución i.v.:

15 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 A representa un enlace o $-C(R^{6A}R^{6B})-$,

en el que

R^{6A} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

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

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

10 en el que alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6) y alquino (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi y fenilo,

15 en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) y amino,

y

en el que alcoxi (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en amino, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo (C_1-C_4)

20 y

en el que fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, alcoximetilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C_1-C_4) y dialquilaminocarbonilo (C_1-C_4),

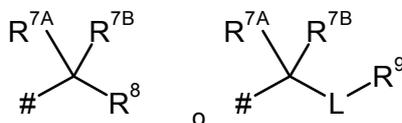
25 y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, amino y oxo,

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

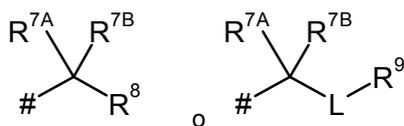
30 en el que benzotienilo, fenilo, tienilo y furilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi,

R^3 representa un grupo de fórmula



35 en las que

- # representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,
 L representa alcanodiilo (C₁-C₄),
 en el que alcanodiilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 5 R^{7A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{7B} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 o
 R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
- 10 R⁸ representa hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
 R⁹ representa hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
- R⁴ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
- 15 en el que fenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi y trifluorometoxi,
- R⁵ representa hidrógeno, deuterio, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),
 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 20 2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- A representa un enlace o -C(R^{6A}R^{6B})-,
 en el que
 R^{6A} representa hidrógeno,
 R^{6B} representa hidrógeno,
- 25 R¹ representa alquilo (C₁-C₆), alqueniilo (C₂-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 en el que alquilo (C₁-C₆) y alqueniilo (C₂-C₆) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi y fenilo,
- 30 en el que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi y amino,
 y
 en el que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, etoximetilo,
 35 hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,
 y
 en el que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino y oxo,
- 40 R² representa fenilo o tienilo,
 en el que fenilo y tienilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi,
- R³ representa un grupo de fórmula



en las que

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

L representa metileno,

5 en el que metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo,

R^{7A} representa hidrógeno o metilo,

R^{7B} representa hidrógeno o metilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

10 R⁸ representa hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo,

R⁹ representa hidroxilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo,

R⁴ representa fenilo,

15 en el que fenilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

A representa un enlace o -C(R^{6A}R^{6B})-,

en el que

R^{6A} representa hidrógeno,

R^{6B} representa hidrógeno,

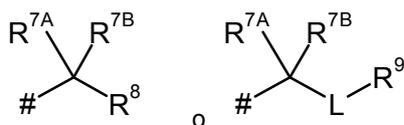
25 R¹ representa alquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o ciclopropilo,

en el que alquilo (C₂-C₄) y alquenilo (C₂-C₄) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo que consiste en flúor, oxo, hidroxilo y trifluorometilo,

R² representa fenilo,

en el que fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro,

30 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

L representa metileno,

35 R^{7A} representa hidrógeno o metilo,

R^{7B} representa hidrógeno o metilo,

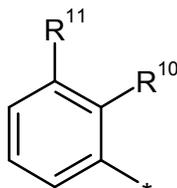
o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R⁸ representa hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o aminocarbonilo,

5 R⁹ representa hidroxilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o aminocarbonilo,

R⁴ representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al grupo -C(R⁵)(AC(=O)NHR³)-,

10 R¹⁰ representa hidrógeno, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi,

R¹¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi,

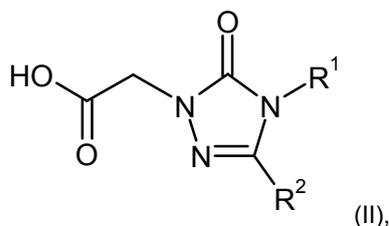
en el que al menos uno de los radicales R¹⁰ y R¹¹ es diferente de hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

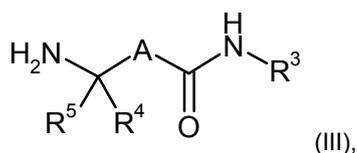
15 4. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

[A] un compuesto de fórmula (II)



en la que cada uno de R¹ y R² tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

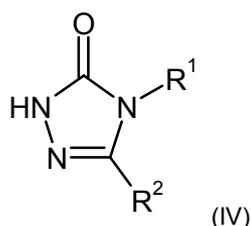
20 está acoplado en un disolvente inerte con activación de la función de ácido carboxílico con un compuesto de fórmula (III)



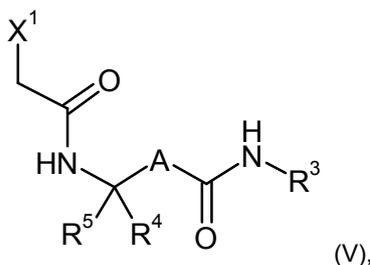
en la que cada uno de A, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

25 o

[B] un compuesto de fórmula (IV)



en la que cada uno de R¹ y R² tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se hace reaccionar con un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



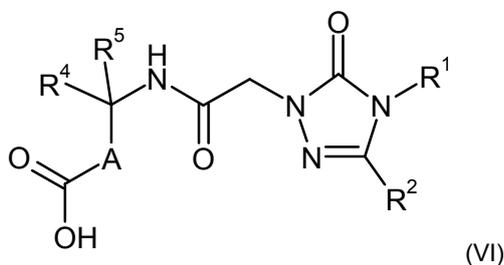
5 en la que cada uno de A, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3

y

X¹ representa un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,

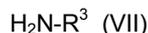
o

10 [C] un compuesto de fórmula (VI)



en la que cada uno de A, R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

15 está acoplado en un disolvente inerte con activación de la función de ácido carboxílico con un compuesto de fórmula (VII)



en el que R³ tiene el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

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

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

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 profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).

25 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 profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de HAD

(SIADH).

8. Medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un auxiliar inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 5 9. Medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con una o más sustancias activas adicionales seleccionadas 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 sustancias activas ionotrópicas positivas.
- 10 10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).