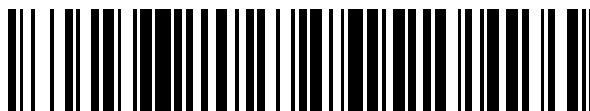


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 210**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 491/107** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2014 PCT/EP2014/061527**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198592**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2014 E 14730804 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 3008055**

54 Título: **Derivados de tetrazolona**

30 Prioridad:

11.06.2013 EP 13171479

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

08.11.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GRETHER, UWE;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
PUELLMANN, BERND;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK y
SCHULZ-GASCH, TANJA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 641 210 T3

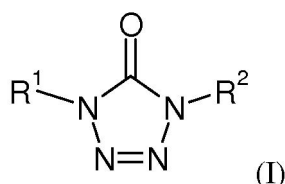
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrazolona

- 5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero y, en particular, a compuestos que son agonistas preferentes del receptor canabinoide 2.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



10

en la que

- 15 R^1 es n-propilo, iso-butilo, ciclopropilo, 3-fluorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 1-metilindolilo o 3-bromofenilo;

- 20 R^2 es $-C(O)NR^3R^4$ o R^5 ;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxilquilo y el otro es $-(CH_2)_n-R^6$;

- 25 o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, azetidino, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo o 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo, ciano, alcoxilquilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, fenilo, halofenilo, fenilalquilo, halofenilalquilo, metilpirazolilo, metilisoxazolilo, alcoxilquilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquil-[1,2,4]oxadiazolilo, pirrolidinilcarbonilalquilo, pirazinilo, (alquil)(alquilcarbonil)amino, alquilisoxazolilo y morfolinilcarbonilalquilo, o con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, alcoxicarbonilo y alcoxicarbonilamino;

- 30 R^5 es halofenilalquilo, alcoxicarbonilpiperidinilo, alcoxicarbonilalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)[1,2,4]triazolilalquilo o morfolinilcarbonilalquilo;

- 35 R^6 es alcoxi, dialcoxifenilo, ciano, fenilo, piridinilo o alcoxicarbonilalquilo; y n es 0, 1, 2 o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre que

- 40 1-Ciclopropil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
1-Ciclopropil-4-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
1-Ciclopropil-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
1-Ciclopropil-4-(2,6-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
Bencil-isopropil-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
Éster etílico del ácido [4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-acético;
45 Éster etílico del ácido 2-[4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-propiónico;
Éster metílico del ácido 3-[4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-propiónico;
1-(2,3-Diclorofenil)-4-(2-metil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
1-(2,6-Difluorofenil)-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)tetrazol-5-ona;
4-(2,6-Difluorofenil)-5-oxo-N-fenil-N-propil-tetrazol-1-carboxamida;
50 4-(2,6-Difluorofenil)-N-etil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
4-(2,6-Difluorofenil)-N-metil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
4-(2,6-Difluorofenil)-N-isopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
N-Ciclohexil-4-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
4-(2,6-Difluorofenil)-N-metil-5-oxo-N-(2-piridil)tetrazol-1-carboxamida;
55 N,4-Diciclopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
N-Butil-4-ciclopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
4-Ciclopropil-N-isobutil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
4-Ciclopropil-N-isopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
4-Ciclopropil-5-oxo-N-fenil-N-propil-tetrazol-1-carboxamida;

- 4-Ciclopropil-N-metil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
 4-Ciclopropil-N-etil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
 4-Ciclopropil-5-oxo-N-fenil-N-sec-butil-tetrazol-1-carboxamida;
 N-(1-Bencil-2-metil-propil)-4-ciclopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;
- 5 1-(2-Metilpiperidin-1-carbonil)-4-(p-tolil)tetrazol-5-ona;
 1-(2-Metilpiperidin-1-carbonil)-4-(m-tolil)tetrazol-5-ona;
 N-Isopropil-5-oxo-N-fenil-4-propil-tetrazol-1-carboxamida;
 1-(4-Clorofenil)-4-[(2-fluorofenil)metil]tetrazol-5-ona;
 1-(4-Clorofenil)-4-[(3-fluorofenil)metil]tetrazol-5-ona;
- 10 1-(4-Clorofenil)-4-[(3-clorofenil)metil]tetrazol-5-ona;
 1-[(4-Bromofenil)metil]-4-(4-clorofenil)tetrazol-5-ona; y
 3-[5-Oxo-4-(p-tolil)tetrazol-1-il]propanoato de metilo;
 queden excluidos.
- 15 El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto,
- 20 nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.
- 25 El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana o uveítis.

Los receptores canabinoides son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor canabinoide 1 (CB1) y receptor canabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, complejo amigdalino, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente de forma periférica, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (Ashton, J. C. *et al.* *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., *et al.* *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), y en el aparato digestivo (Wright, K. L. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también está ampliamente distribuido en el cerebro, donde se encuentra principalmente en la microglía y no en las neuronas (Cabral, G. A. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2); 240-51).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado constantemente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que varios de los compuestos anteriores han demostrado que tienen efectos beneficiosos en modelos preclínicos para una serie de enfermedades humanas, incluyendo dolor crónico (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), aterosclerosis (Mach, F. *et al.* *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), regulación de la masa ósea (Bab, I. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), neuroinflamación (Cabral, G. A. *et al.* *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), lesión por isquemia/reperusión (Pacher, P. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. *et al.* *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; García-González, E. *et al.* *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), fibrosis hepática (Julien, B. *et al.* *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Muñoz-Luque, J. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

La lesión por isquemia/reperusión (I/R) es la principal causa de daño tisular que se produce en afecciones tales como apoplejía, infarto de miocardio, intervenciones vasculares o con circulación extracorporeal, y trasplante de órganos, así como un mecanismo importante de daño orgánico específico que complica el desarrollo del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas estas afecciones se caracterizan por una interrupción del riego sanguíneo normal que da como resultado una oxigenación tisular insuficiente. La reoxigenación, por ejemplo, la reperusión, es el tratamiento definitivo para restablecer la oxigenación tisular normal. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre genera una situación en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado un daño tisular adicional. El daño de la lesión por reperusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, llevados al área por la sangre recién restituida, liberan una serie de factores inflamatorios tales como interleucinas, así como radicales libres en respuesta al daño tisular. El torrente sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preconditionamiento isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades de protección endógena del organismo frente a la lesión causada por isquemia y reperusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la reperusión e isquemia transitoria no mortal de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión por isquemia/reperusión "mortal" en un órgano o tejido remoto. El mecanismo real a través del que la reperusión e isquemia transitoria de un órgano o tejido confiere protección se desconoce actualmente, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradicinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se incorpora al torrente circulatorio y activa su receptor respectivo en el tejido diana y, de este modo, recluta las diversas rutas intracelulares de cardioprotección implicadas en el preacondicionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el preacondicionamiento y contribuir a prevenir la lesión por reperfusión mediante regulación por disminución de la respuesta inflamatoria (Pacher, P. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62). Específicamente, recientes estudios que usan agonistas de fuentes de CB2 demostraron la eficacia de este concepto para reducir la lesión I/R en el corazón (Defer, N. *et al.* Faseb J 2009, 23(7), 2120-30), el cerebro (Zhang, M. *et al.* J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96), el hígado (Batkai, S. *et al.* Faseb J 2007, 21(8), 1788-800) y el riñón (Feizi, A. *et al.* Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10).

Por otra parte, en los últimos años, un creciente conjunto de publicaciones indica que CB2 también puede ser de interés en un contexto subcrónico y crónico. La regulación por incremento específica de CB1 y CB2 ha demostrado estar asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (García-González, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y, Y. *et al.* Liver Int 2009, 29(5), 678-85) con una expresión relevante de CB2 en los miofibroblastos, las células responsables de la evolución de la fibrosis.

De hecho, la activación del receptor CB2 por un agonista de CB2 selectivo ha demostrado que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerodermia difusa (García-González, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) y el receptor CB2 ha surgido como una diana crítica en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. *et al.* Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) y en fisiopatología hepática, incluyendo fibrogénesis asociada con enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. *et al.* Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. *et al.* Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Puede encontrarse más información general en el documento WO 2011/109324; el documento WO 2009/117444; y Kang *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 2385-2389.

Los compuestos de la invención se unen a y modulan el receptor CB2 y tienen actividad del receptor CB1 más baja.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y pentilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un ejemplo particular de "cicloalquilo" es ciclopropilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O- en el que el término "alquilo" tiene el significado significación dado previamente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Los "alcoxi" particulares son metoxi, etoxi y terc-butoxi.

Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y particularmente flúor, cloro o bromo, más particularmente flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos. Los "halógenos" particulares son flúor, cloro y bromo.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, indica un grupo alquilo sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a tres halógenos. Un "haloalquilo" particular es trifluorometilo.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan el grupo -OH.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

El término "amino", solo o en combinación, significa el grupo amino primario (-NH₂), el grupo amino secundario (-NH-) o el grupo amino terciario (-N-). Un amino particular es -NH-.

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo $-S(O)_2-$.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferentes de compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

20 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" quiere decir que el compuesto de fórmula general (I) se puede derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos.

25 Si uno de los compuestos de fórmula (I) o materiales de partida contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.^a Ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la bibliografía. Los ejemplos de grupos protectores son terc-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetilcarbamato (Fmoc), 2-trimetilsililetilcarbamato (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

35 El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

40 La expresión "átomo de carbono asimétrico" quiere decir un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

La invención se refiere en particular a:

45 Un compuesto de fórmula (I) en el que, cuando R^1 es 2,6-difluorofenilo, entonces R^2 es $-C(O)NR^3R^4$ y R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo;

Un compuesto de fórmula (I) en el que, cuando R^1 es n-propilo o ciclopropilo, entonces R^2 es $-C(O)NR^3R^4$, R^3 es metilo y R^4 es piridinilo;

50 Un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 es 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo;

Un compuesto de fórmula (I) en el que uno de R^3 y R^4 es alquilo y el otro es $-(CH_2)_n-R^6$;

55 Un compuesto de fórmula (I) en el que uno de R^3 y R^4 es metilo o etilo y el otro es $-(CH_2)_n-R^6$;

Un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo y alquilcarbonilamino, o con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo;

60 Un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, dimetilpiperidinilo o metilcarbonilaminopirrolidinilo;

65 Un compuesto de fórmula (I) en el que R^5 es terc-butiloxicarbonilpiperidinilo, fluorofenilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarbonil(dimetil)metilo, (metilsulfonil)(metil)[1,2,4]triazolilo o morfolinilcarbonilmetilo;

Un compuesto de fórmula (I) en el que R⁶ es alcoxi, dialcoxifenilo, fenilo o piridinilo;

Un compuesto de fórmula (I) en el que R⁶ es metoxi, dimetoxifenilo, fenilo o piridinilo;

5 Un compuesto de fórmula (I) en el que n es 1, 2 o 3;

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

- [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Ciano-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 10 Amida del ácido 1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-3-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Metil-fenil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 15 Metil-(3-fenil-propil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(2-Bencil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Bencil-etilamida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 20 Éster metílico del ácido (2S,3S)-2-[[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-metil-amino]-3-metilpentanoico;
 1-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico;
 Éster etílico del ácido 2-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-2-metil-propiónico;
 25 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(5-metanosulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 30 Amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
 N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida;
 Éster metílico del ácido 1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-azetidín-3-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida;
 35 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2]bipirazinil-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 (2-Ciano-etil)-ciclopropil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 40 Metil-piridin-2-il-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-metoximetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 45 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-propionil-piperazin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Dietilamida del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(3-fenil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 50 N-((S)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-Etil-N-{1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida;
 1-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(2,2-Dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 55 1-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida;
 Éster etílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico;
 (S)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo;
 60 (R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo;
 Bencil-etilamida del ácido 4-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Metoxi-etil)-propil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 65 Bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(2,6-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

- 1-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-metoximetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-carbonitrilo;
 Éster metílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-
 5 4-carboxílico;
 1-(3,3-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-((R)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((R)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 10 N-((R)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 15 N-Étil-N-1-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-N-etil-acetamida;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[2-(3-Metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 20 1-(3-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 25 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 30 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 35 2-{4-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 N,N-Dimetil-2-{4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 2-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 40 1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 (2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona
 45 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona
 1-(4-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 2-{4-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-acetamida;
 N-Étil-2-{4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 2-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-acetamida;
 50 N-Butil-2-{4-[4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 N-Butil-2-{4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 N-Butil-2-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 55 (2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Éster etílico del ácido [4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-acético;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 60 1-[4-(1-Metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona;
 65 1-(2,6-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(2,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;

- 1-(2,5-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3,5-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Metilfenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 5 1-(4-Metilfenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Metoxifenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(4-Metoxifenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(2,3-Diclorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(1-Metilindol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 10 1-(1-Metilindol-5-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(1-Metilindol-6-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Bromofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Clorofenil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]tetrazol-5-ona;
 1-(3-Clorofenil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona; y
 15 1-(3-Clorofenil)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-carbonil)tetrazol-5-ona.

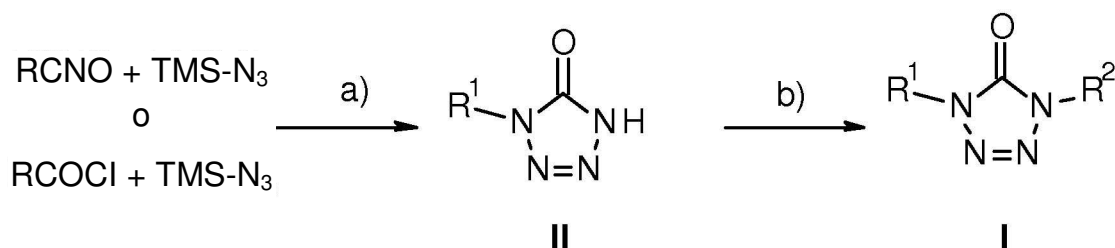
La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

- [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-fenil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 20 Etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Bencil-etilamida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-[(R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-acetamida;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 25 1-(4-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico; y
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo mediante rutas
 30 sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los
 siguientes esquemas. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos
 resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente
 descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento a menos que
 se indique lo contrario. Con más detalle, los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar mediante los
 35 procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante
 procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son
 conocidas por el experto en la técnica. También, para las condiciones de reacción descritas en la bibliografía que
 afectan a las reacciones descritas, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to
 40 Functional Group Preparations, 2.^a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999). Resultó
 conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existe ninguna restricción
 particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre
 la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones
 descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es
 45 crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperaturas entre
 -78 °C y reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos
 factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de
 entre 0,5 h y varios días normalmente será suficiente para proporcionar los compuestos e intermedios descritos. La
 secuencia de reacción no se limita a la que se muestra en el esquema; sin embargo, dependiendo de los materiales
 50 de partida y su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de etapas de reacción. Los
 materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos
 análogos a los procedimientos dados a continuación, mediante procedimientos descritos en las referencias citadas
 en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 1

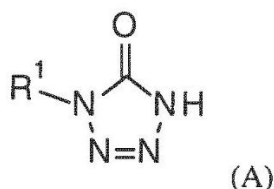
55



a) Las tetrazolonas II están disponibles comercialmente o bien se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Convenientemente, se hacen reaccionar derivados de isocianato con azidotrimetilsilano (de manera análoga a: *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5130-5136) o se hacen reaccionar derivados de cloruro de ácido con azidotrimetilsilano (de manera análoga a: *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7641-7645) para acceder a derivados de tetrazolona II.

b) En caso de que R^2 sea R^5 , las tetrazolonas II se hacen reaccionar convenientemente con un electrófilo en condiciones básicas (por ejemplo, Cs_2CO_3) para proporcionar derivados de tetrazolona I. Estos derivados son compuestos finales o bien se hacen reaccionar convenientemente de forma adicional para acceder a las tetrazolonas I finales. En caso de que R^2 sea $-C(O)NR^3R^4$, las tetrazolonas II se hacen reaccionar convenientemente con un equivalente de C1 (por ejemplo, fosgeno o difosgeno), opcionalmente en presencia de una base y posteriormente con un derivado de amina adecuado u opcionalmente con un cloruro de carbamoilo adecuado en presencia de una base para acceder a los derivados de tetrazolona I. Estos derivados son compuestos finales o bien se hacen reaccionar convenientemente de forma adicional para acceder a las tetrazolonas I finales.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (A)



(a) en presencia de R^5-X y una base; o
 (b) en presencia de fosgeno, difosgeno o trifosgeno seguido de reacción en presencia de HNR^3R^4 y una base; en la que X es un grupo aceptor de electrones y en la que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente.

X es, por ejemplo, cloruro o bromuro.

En la etapa (a), la base es, por ejemplo, DMAP o K_2CO_3 .

En la etapa (b), la base es, por ejemplo, Cs_2CO_3 o K_2CO_3 .

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) cuando se fabrica de acuerdo con el procedimiento anterior.

La invención también se refiere, en particular, a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis; y

La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular, lesión por reperfusión o isquemia.

La invención se refiere particularmente además a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica o uveítis.

La invención se refiere particularmente además a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

La invención está dirigida además a un compuesto de fórmula (I), cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención.

Otro modo de realización proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento de uso de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede formular mezclándolo a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado,

con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los destinatarios en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera coherente con la buena práctica médica. Los factores que se deben considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se vaya a tratar, el mamífero particular que se vaya a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta posológica y otros factores conocidos por los médicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes espesantes y agentes activos adicionales.

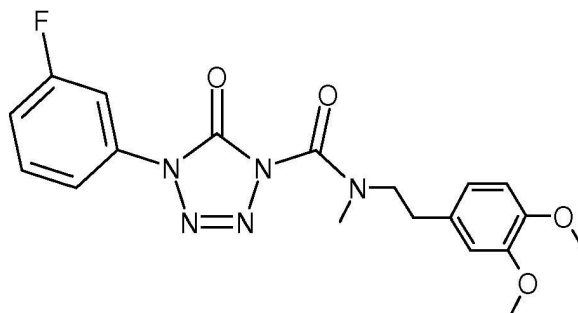
Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante.

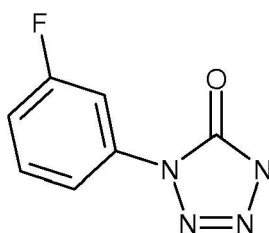
Ejemplos

Ejemplo 1

[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



a) 1-(3-Fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



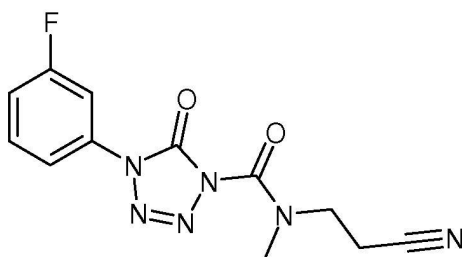
Una mezcla de 1-fluoro-3-isocianatobenceno (2 g, 14,6 mmol) y TMS-N₃ (2,52 g, 2,9 ml, 21,9 mmol) se calentó a 100 °C durante 18 h. El exceso de TMS-N₃ se eliminó a vacío y el residuo se recogió en 1 ml de MeOH húmedo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 2,42 g (92 %) del compuesto del título como cristales blancos. EM (m/e): 222,1 (MH⁺+CH₃CN).

b) [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (30 mg, 167 μmol) y DMAP (50,9 mg, 416 μmol) en DCM (8 ml) se trató a 0 °C con carbonoclorhidrato de triclorometilo (39,5 mg, 24,7 μl, 200 μmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina (51,9 mg, 266 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron y se añadió DMF y ácido fórmico y la mezcla se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 18 mg (27 %) del compuesto del título. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 2

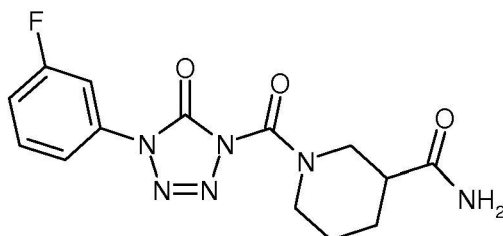
(2-Ciano-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-(metilamino)propanonitrilo. EM (m/e): 291,2 (MH⁺).

Ejemplo 3

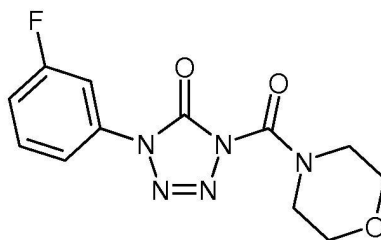
Amida del ácido 1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-3-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y piperidin-3-carboxamida. EM (m/e): 334,2 (MH⁺).

Ejemplo 4

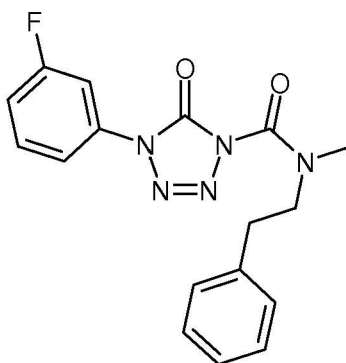
1-(3-Fluoro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



- 5 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y morfolina. EM (m/e): 294,2 (MH⁺).

Ejemplo 5

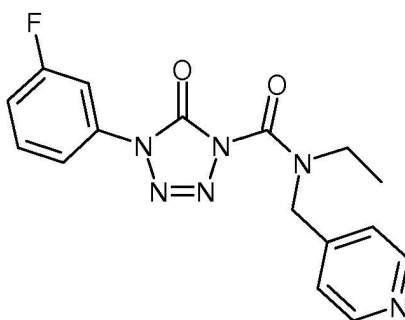
- 10 **Metil-fenetil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**



- 15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-metil-2-feniletanamina. EM (m/e): 342,2 (MH⁺).

Ejemplo 6

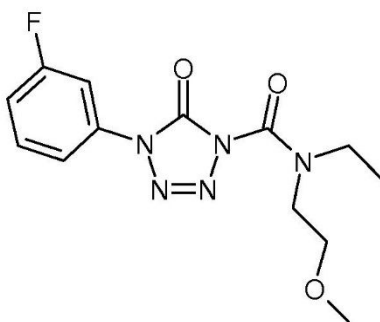
- 20 **Etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**



- 25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(piridin-4-ilmetil)etanamina. EM (m/e): 342,2 (MH⁺).

Ejemplo 7

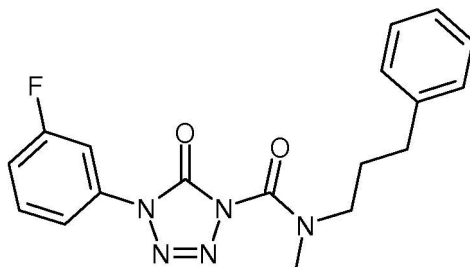
- 30 **Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-2-metoxietanamina. EM (m/e): 310,2 (MH⁺).

Ejemplo 8

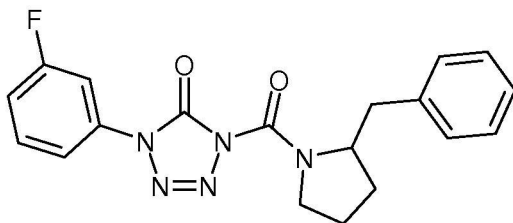
Metil-(3-fenil-propil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-metil-3-fenilpropan-1-amina. EM (m/e): 356,3 (MH⁺).

Ejemplo 9

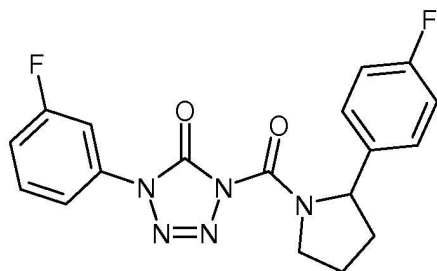
1-(2-Bencil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-bencilpirrolidina. EM (m/e): 368,3 (MH⁺).

Ejemplo 10

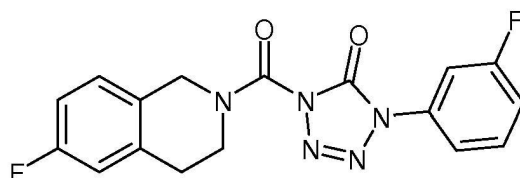
1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(4-fluorofenil)pirrolidina. EM (m/e): 372,2 (MH⁺).

Ejemplo 11

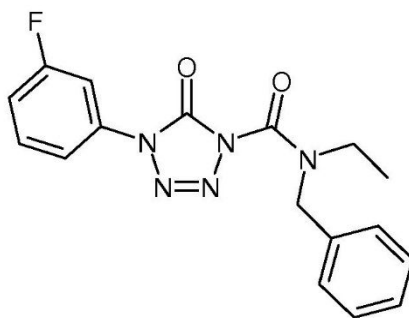
1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. EM (m/e): 358,2 (MH⁺).

Ejemplo 12

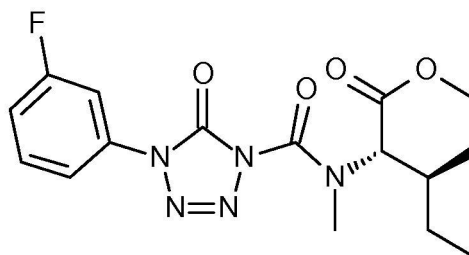
Bencil-etilamida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-benciletanamina. EM (m/e): 342,2 (MH⁺).

Ejemplo 13

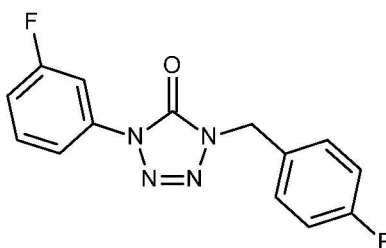
Éster metílico del ácido (2S,3S)-2-[[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-metil-amino]-3-metilpentanoico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y clorhidrato de (2S,3S)-metil-3-metil-2-(metilamino)pentanoato. EM (m/e): 366,3 (MH⁺).

Ejemplo 14

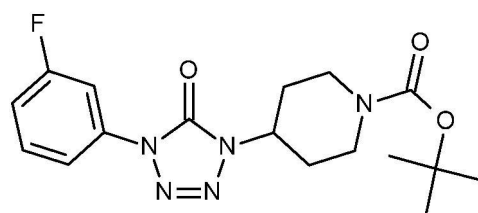
10 1-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (30 mg, 167 μmol) y Cs₂CO₃ (57,0 mg, 175 μmol) en DMF (2 ml) se trató con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (32,4 mg, 21,1 μl, 172 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y la suspensión se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 38 mg (78 %) del compuesto del título como polvo blanco. EM (m/e): 288 (MH⁺).

Ejemplo 15

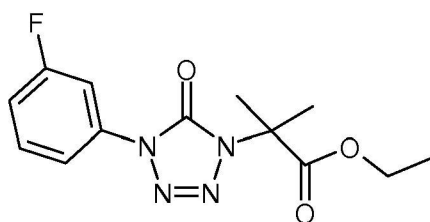
20 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico



Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (55 mg, 305 μmol), DMAP (39,2 mg, 321 μmol) y 4-bromopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80,7 mg, 305 μmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió Cs₂CO₃ (99,5 mg, 305 μmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se sometió a separación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. La evaporación de las fracciones que contenían el producto proporcionó 13,9 mg (12 %) del compuesto del título como un sólido amorfo. EM (m/e): 364 (MH⁺).

Ejemplo 16

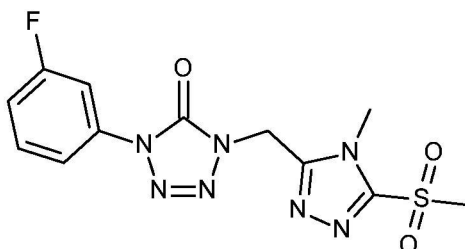
35 Éster etílico del ácido 2-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-2-metil-propiónico



5 Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (80 mg, 444 μmol) y Cs_2CO_3 (289 mg, 888 μmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y posteriormente se trató con 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (95,3 mg, 72,5 μl , 489 μmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se sometió a purificación por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 28 mg (21 %) del compuesto del título como un líquido incoloro. EM (m/e): 295,2 (MH^+).

10 Ejemplo 17

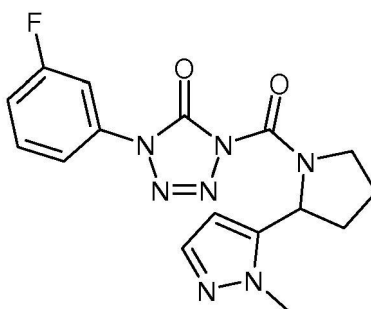
1-(3-Fluoro-fenil)-4-(5-metanosulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



15 Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (15,2 mg, 84,4 μmol) y K_2CO_3 (23,3 mg, 169 μmol) en DMF (1000 μl) se hizo reaccionar con 3-(yodometil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol (25,4 mg, 84,4 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se sometió a purificación por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 18 mg (62 %) del compuesto del título como un líquido incoloro. EM (m/e): 354,3 (MH^+).

Ejemplo 18

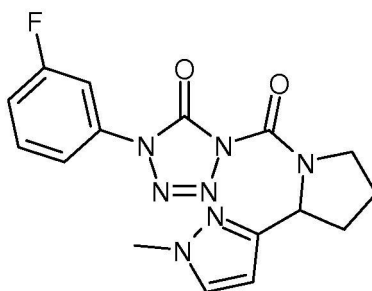
25 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



30 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 358,3 (MH^+).

Ejemplo 19

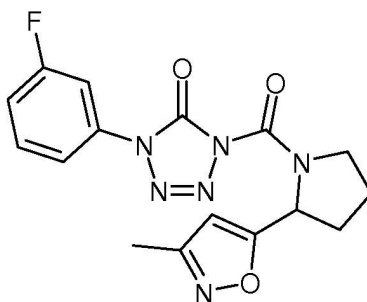
35 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1-metil-3-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 358,2 (MH⁺).

Ejemplo 20

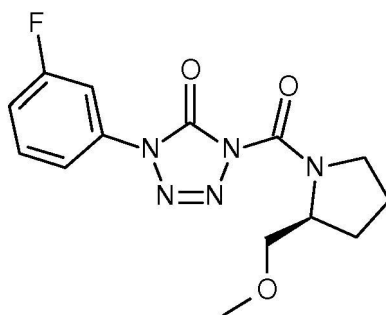
1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)isoxazol. EM (m/e): 359,2 (MH⁺).

Ejemplo 21

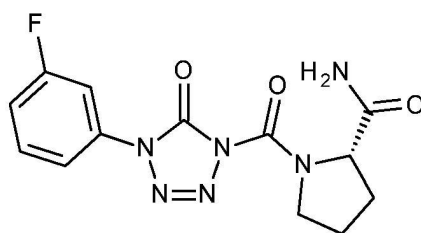
1-(3-Fluoro-fenil)-4-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (S)-2-(metoximetil)pirrolidina. EM (m/e): 322,1 (MH⁺).

Ejemplo 22

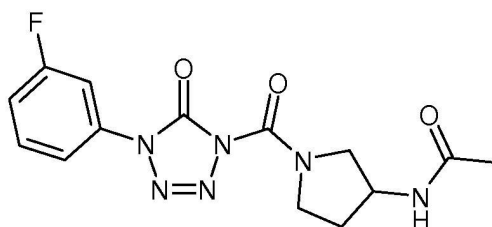
Amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (S)-pirrolidin-2-carboxamida.

Ejemplo 23

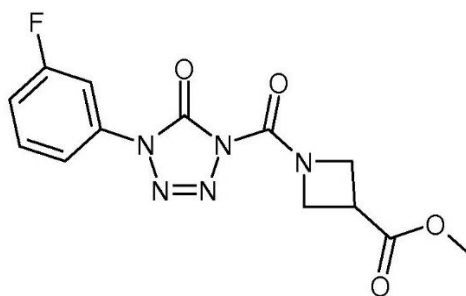
N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 335,2 (MH⁺).

Ejemplo 24

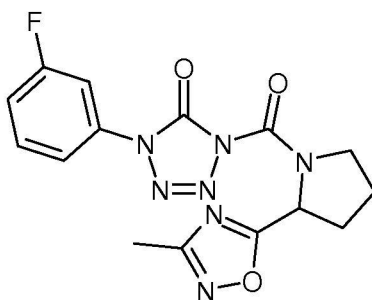
Éster metílico del ácido 1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-azetidín-3-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y azetidín-3-carboxilato de metilo. EM (m/e): 322,1 (MH⁺).

Ejemplo 25

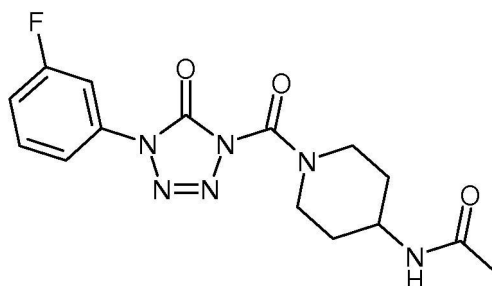
1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 360,2 (MH⁺).

Ejemplo 26

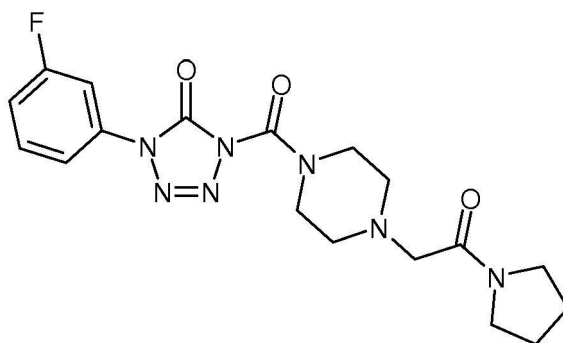
N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(piperidin-4-il)acetamida. EM (m/e): 349,3 (MH⁺).

Ejemplo 27

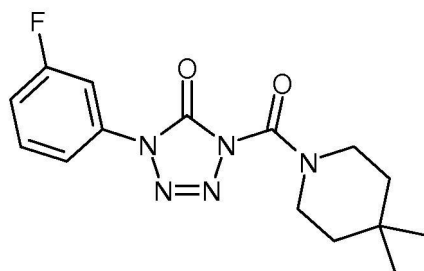
1-(3-Fluoro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona. EM (m/e): 404,3 (MH⁺).

Ejemplo 28

1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

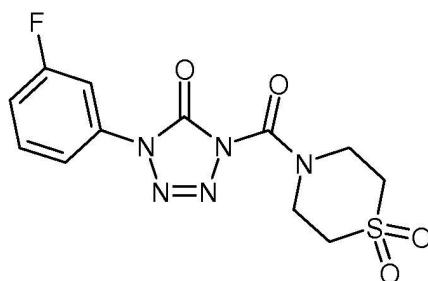


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 4,4-dimetilpiperidina. EM (m/e): 320,2 (MH⁺).

Ejemplo 29

1-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

10



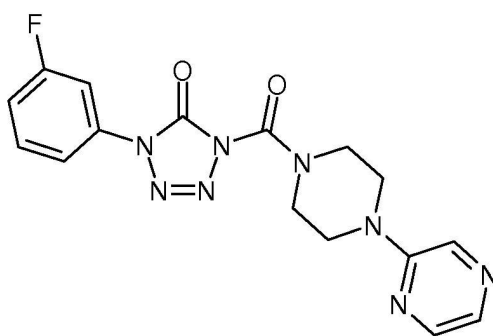
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1,1-dióxido de tiomorfolina. EM (m/e): 359,0 (MH⁺ + NH₄).

15

Ejemplo 30

1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

20



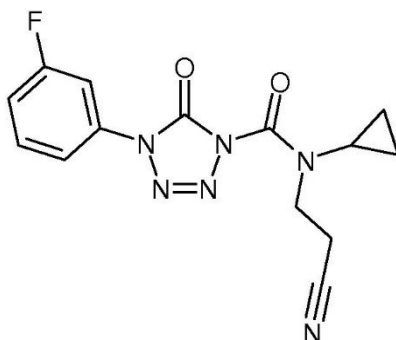
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(piperazin-1-il)pirazina. EM (m/e): 371,2 (MH⁺).

25

Ejemplo 31

(2-Ciano-etil)-ciclopropil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

30

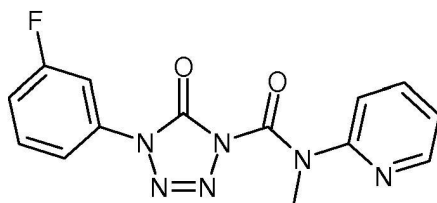


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo. EM (m/e): 317,1 (MH⁺).

Ejemplo 32

Metil-piridin-2-il-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

10



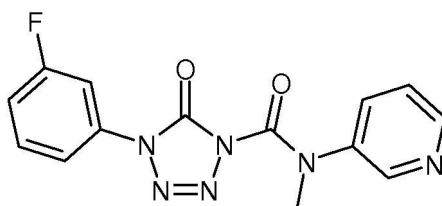
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-metilpiridin-2-amina. EM (m/e): 315,1 (MH⁺).

15

Ejemplo 33

Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

20



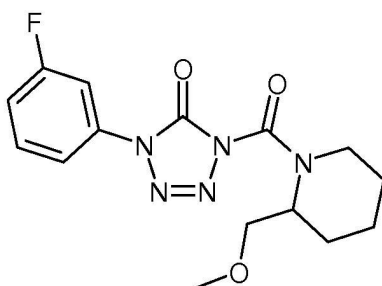
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-metilpiridin-3-amina. EM (m/e): 315,1 (MH⁺).

25

Ejemplo 34

1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-metoximetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

30

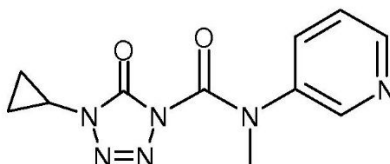


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(metoximetil)piperidina. EM (m/e): 336,2 (MH⁺).

Ejemplo 35

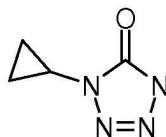
Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

10



a) 1-Ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

15



Una mezcla de cloruro de ciclopropanocarbonilo (100 mg, 957 μmol) y azidotrimetilsilano (661 mg, 760 μl, 5,74 mmol) se hace reaccionar a 0 °C durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se calentó a 60 °C durante 1 h y a 90 °C durante la noche. La eliminación de todos los volátiles proporcionó el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20

b) Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

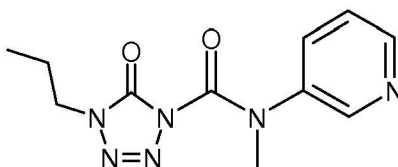
Una mezcla de 1-ciclopropil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (27,1 mg, 215 μmol), K₂CO₃ (35,6 mg, 258 μmol) y DMAP (31,5 mg, 258 μmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con cloruro metil(piridin-3-il)carbámico (36,7 mg, 215 μmol) y se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en DMF y ácido fórmico y se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 16 mg (29 %) del compuesto del título como un sólido pardo. EM (m/e): 261,1 (MH⁺).

30

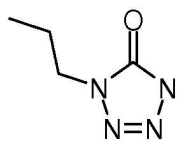
Ejemplo 36

Metil-piridin-3-il-amida del ácido 5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

35



a) 1-Propil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



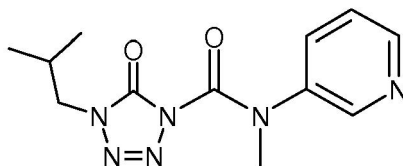
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de butirilo y azidotrimetilsilano como un aceite amarillo claro y se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

b) Metil-piridin-3-il-amida del ácido 5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-propil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ol y cloruro metil(piridin-3-il)carbámico como un sólido pardo. EM (m/e): 263,2 (MH⁺).

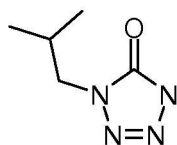
Ejemplo 37

15 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



a) 1-Isobutil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

20



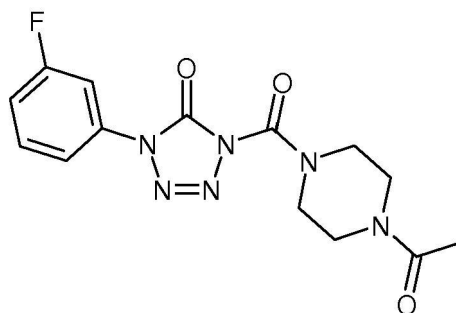
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metilbutanoilo y azidotrimetilsilano como un aceite amarillo claro y se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

b) Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-isobutil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y cloruro metil(piridin-3-il)carbámico como un sólido pardo. EM (m/e): 277,2 (MH⁺).

Ejemplo 38

35 1-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

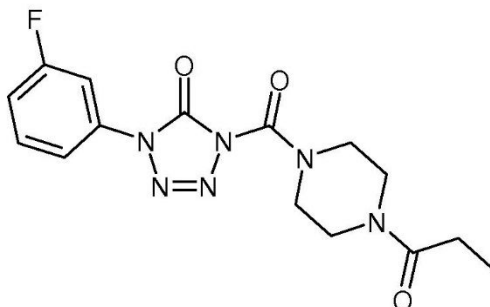


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-

fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1-(piperazin-1-il)etanona. EM (m/e): 335,1 (MH⁺).

Ejemplo 39

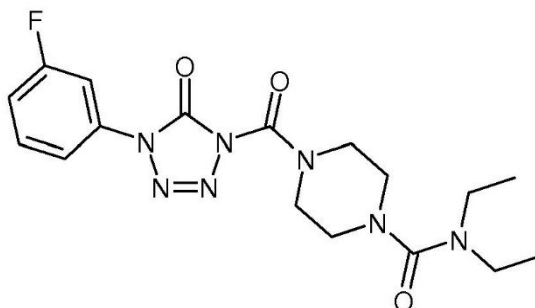
5 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-propionil-piperazin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



10 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1-(piperazin-1-il)propan-1-ona. EM (m/e): 349,2 (MH⁺).

Ejemplo 40

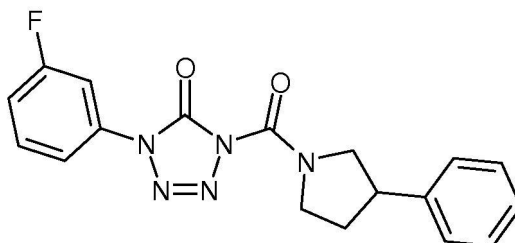
15 Dietilamida del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico



20 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida. EM (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ejemplo 41

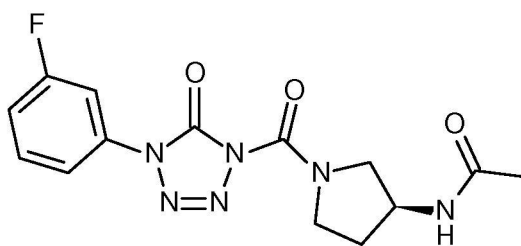
25 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(3-fenil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



30 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-fenilpirrolidina. EM (m/e): 354,2 (MH⁺).

Ejemplo 42

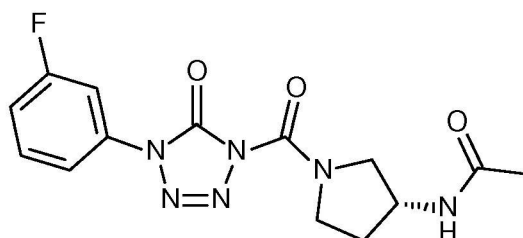
35 N-((S)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 335,2 (MH⁺).

Ejemplo 43

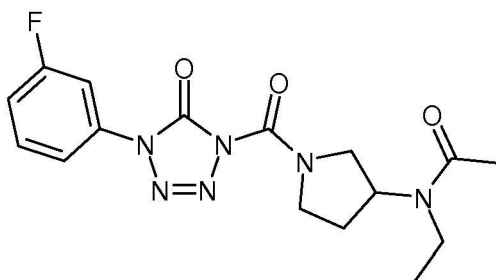
N-((R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (R)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 335,2 (MH⁺).

Ejemplo 44

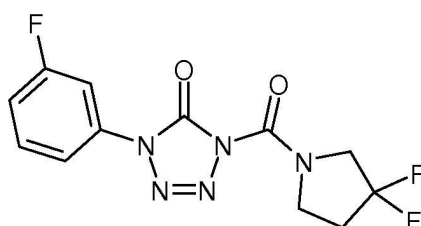
N-Etil-N-{1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 363,2 (MH⁺).

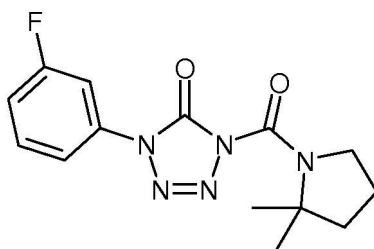
Ejemplo 45

1-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3,3-difluoropirrolidina. EM (m/e): 314 (MH⁺).

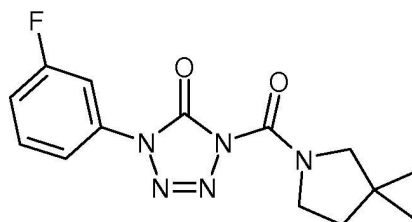
5

Ejemplo 46**1-(2,2-Dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

10

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2,2-dimetilpirrolidina. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

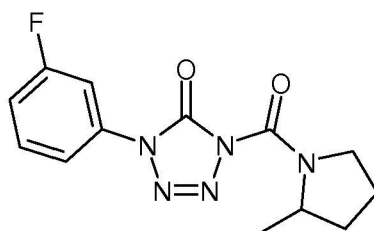
15

Ejemplo 47**1-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

20

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3,3-dimetilpirrolidina. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

25

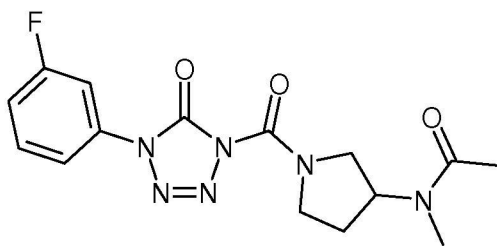
Ejemplo 48**1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

30

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-metilpirrolidina. EM (m/e): 292,2 (MH⁺).

35

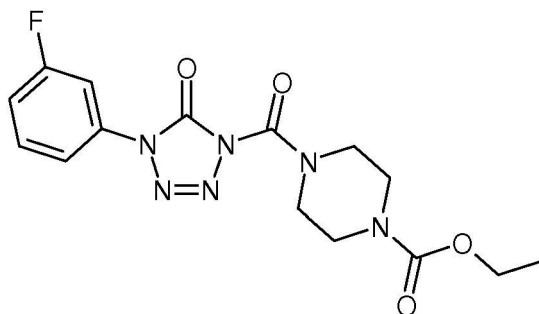
Ejemplo 49**N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida**



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 349,2 (MH⁺).

Ejemplo 50

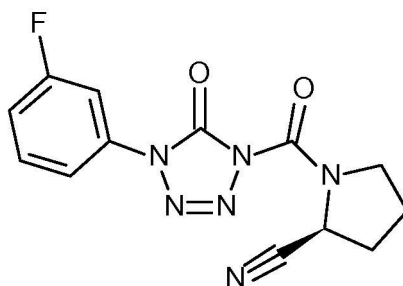
Éster etílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y piperazin-1-carboxilato de etilo. EM (m/e): 365,1 (MH⁺).

Ejemplo 51

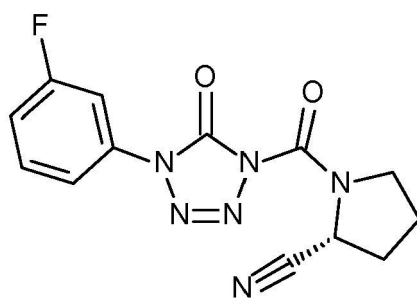
(S)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo. EM (m/e): 303,2 (MH⁺).

Ejemplo 52

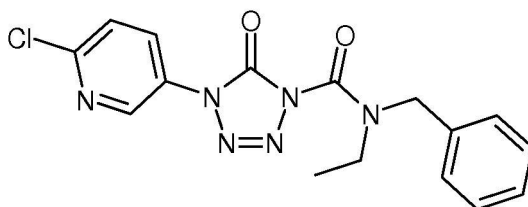
(R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo



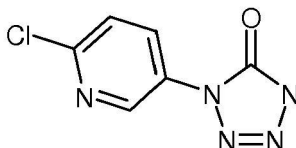
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (S)-pirrolidin-2-carbonitrilo. EM (m/e): 303,2 (MH⁺).

Ejemplo 53

Bencil-etilamida del ácido 4-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



a) 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



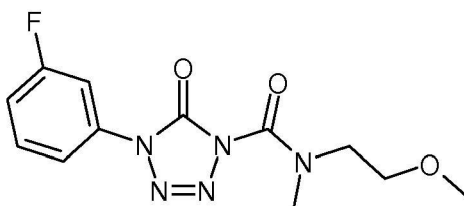
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 6-cloronicotinoilo y azidotrimetilsilano como cristales blanquecinos y se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

b) Bencil-etilamida del ácido 4-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(6-cloro-piridin-3-il)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y cloruro bencil(etil)carbámico como un aceite viscoso incoloro. EM (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ejemplo 54

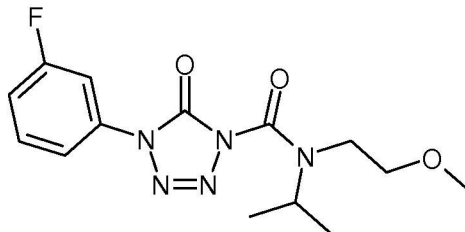
(2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-metoxi-N-metiletanamina. EM (m/e): 296,2 (MH⁺).

Ejemplo 55**Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**

5

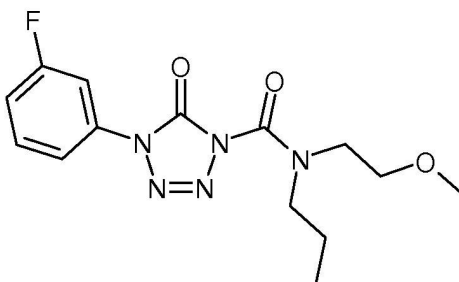


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(2-metoxietil)propan-2-amina. EM (m/e): 324,2 (MH⁺).

10

Ejemplo 56**(2-Metoxi-etil)-propil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**

15

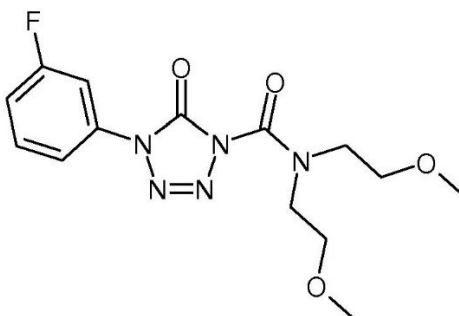


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(2-metoxietil)propan-1-amina. EM (m/e): 324,2 (MH⁺).

20

Ejemplo 57**Bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**

25

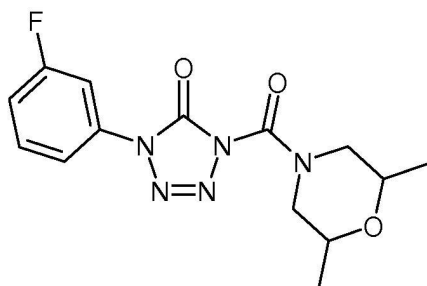


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y bis-(2-metoxietil)amina. EM (m/e): 340,2 (MH⁺).

30

Ejemplo 58**1-(2,6-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

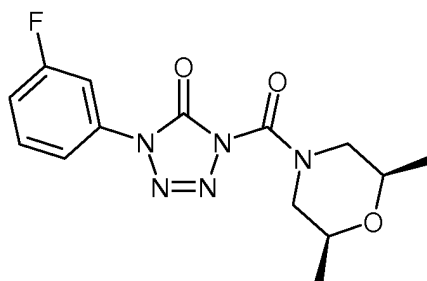
35



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2,6-dimetilmorfolina. EM (m/e): 322,2 (MH⁺).

Ejemplo 59

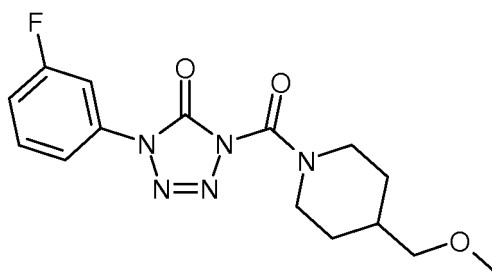
1-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina. EM (m/e): 322,3 (MH⁺).

Ejemplo 60

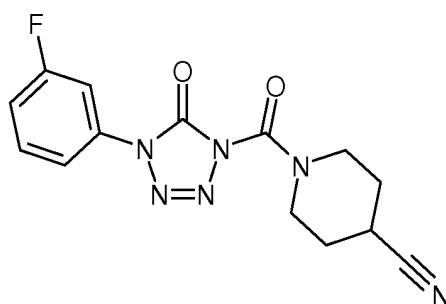
1-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-metoximetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 4-(metoximetil)piperidina. EM (m/e): 336,2 (MH⁺).

Ejemplo 61

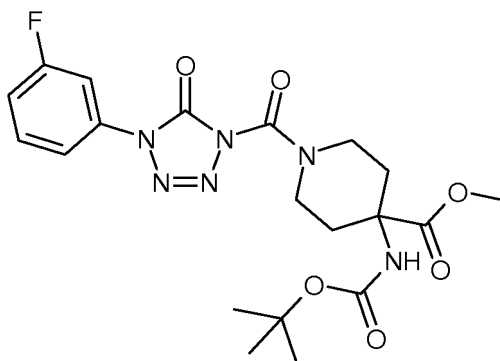
1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-carbonitrilo



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y piperidin-4-carbonitrilo. EM (m/e): 317,3 (MH⁺).

Ejemplo 62

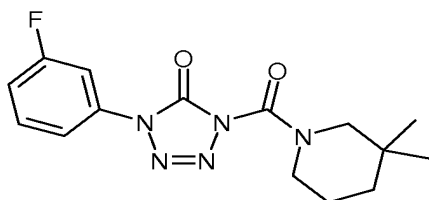
10 **Éster metílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-carboxílico**



15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-4-carboxilato de metilo. EM (m/e): 465,4 (MH⁺).

Ejemplo 63

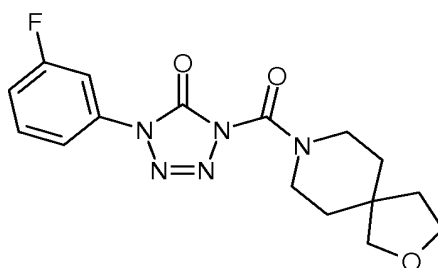
20 **1-(3,3-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**



25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3,3-dimetilpiperidina. EM (m/e): 320,2 (MH⁺).

Ejemplo 64

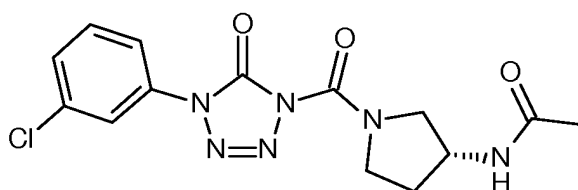
30 **1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**



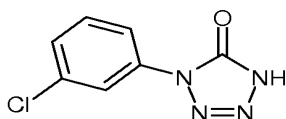
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano. EM (m/e): 348,2 (MH⁺).

Ejemplo 65

N-((R)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



a) 1-(3-Cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



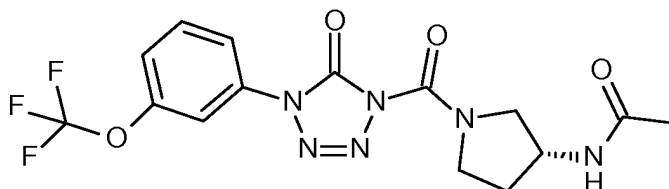
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-clorobenzoílo y azidotrimetilsilano como un sólido blanco.

b) N-((R)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida

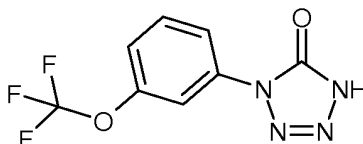
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (R)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 351,4 (MH⁺).

Ejemplo 66

N-((R)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



a) 1-(3-Trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoílo y azidotrimetilsilano como un sólido blanco.

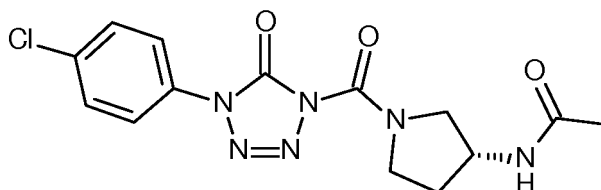
5 **b) N-((R)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida**

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (R)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

10

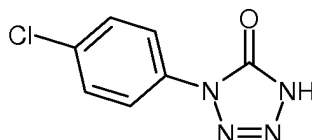
Ejemplo 67

N-((R)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



15

a) 1-(4-Cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



20

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-clorobenzoílo y azidotrimetilsilano como un sólido blanco.

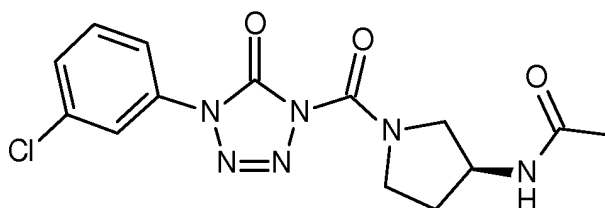
25 **b) N-((R)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida**

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (R)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 351,4 (MH⁺).

25

30 **Ejemplo 68**

N-((S)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida

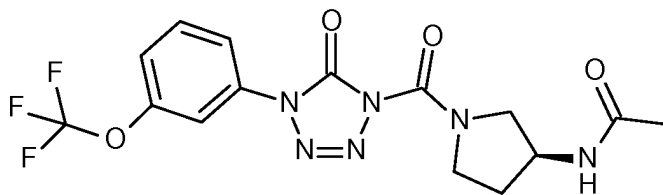


35

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 351,4 (MH⁺).

40 **Ejemplo 69**

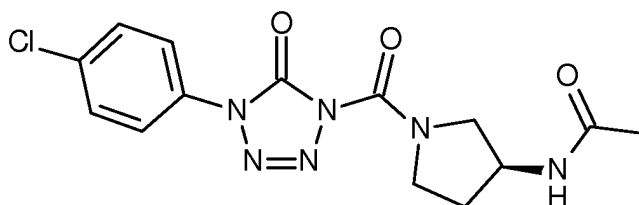
N-((S)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 70

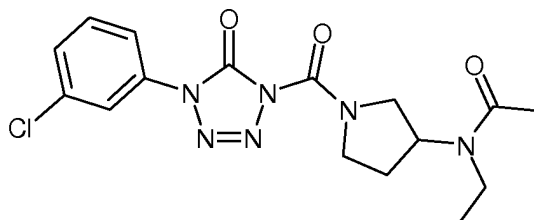
N-((S)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 351,4 (MH⁺).

Ejemplo 71

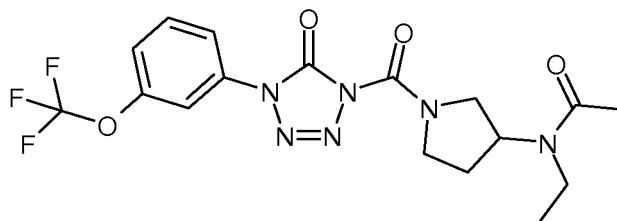
N-[[1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-N-etil]-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 379,4 (MH⁺).

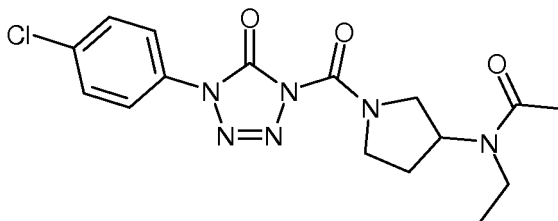
Ejemplo 72

N-Etil-N-[[1-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-acetamida

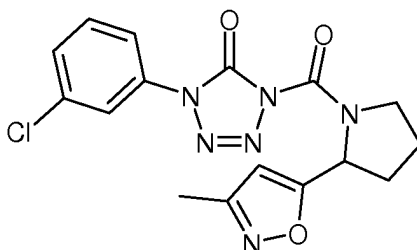


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 429,4 (MH⁺).

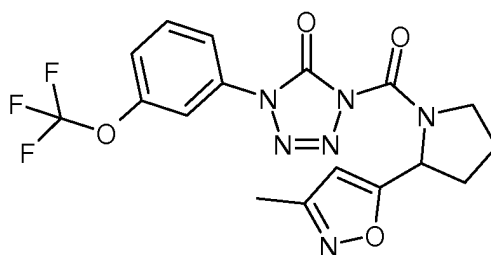
Ejemplo 73

N-[1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-N-etil-acetamida

5 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 379,4 (MH⁺).

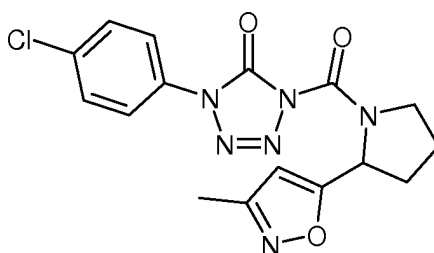
10 Ejemplo 74**1-(3-Cloro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)isoxazol. EM (m/e): 375,4 (MH⁺).

20 Ejemplo 75**1-[2-(3-Metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)isoxazol. EM (m/e): 425,4 (MH⁺).

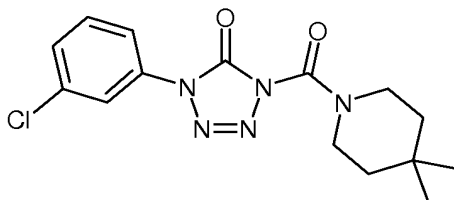
30 Ejemplo 76**1-(4-Cloro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)isoxazol. EM (m/e): 375,4 (MH⁺).

Ejemplo 77

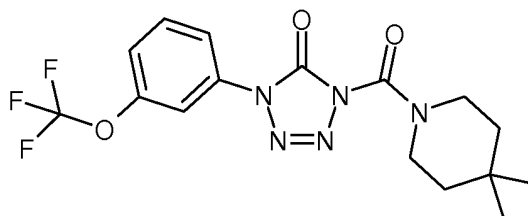
1-(3-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 4,4-dimetilpiperidina. EM (m/e): 336,4 (MH⁺).

Ejemplo 78

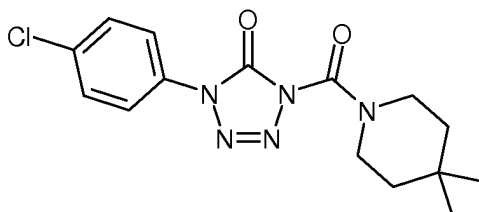
1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 4,4-dimetilpiperidina. EM (m/e): 386 (MH⁺).

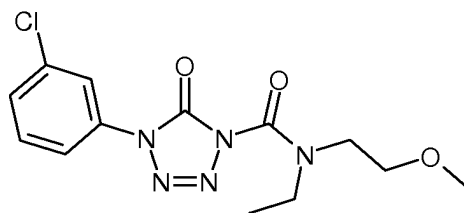
Ejemplo 79

1-(4-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



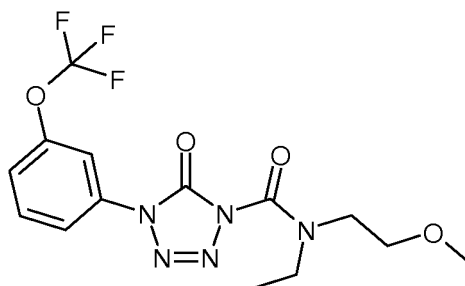
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 4,4-dimetilpiperidina. EM (m/e): 336,4 (MH⁺).

Ejemplo 80

Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

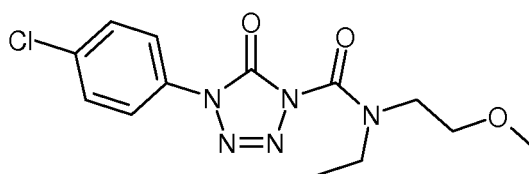
5

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-2-metoxietanamina. EM (m/e): 326,4 (MH⁺).

10 Ejemplo 81**Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**

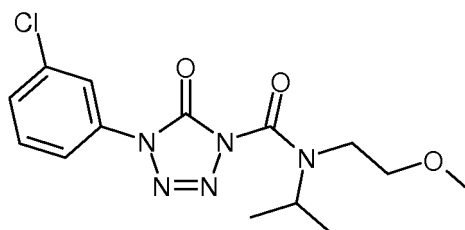
15

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y N-etil-2-metoxietanamina. EM (m/e): 376,3 (MH⁺).

20 Ejemplo 82**Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**

25

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-2-metoxietanamina. EM (m/e): 326,4 (MH⁺).

30 Ejemplo 83**Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**

35

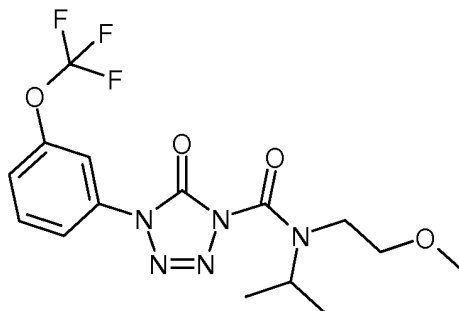
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-

(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(2-metoxietil)propan-2-amina. EM (m/e): 340,5 (MH⁺).

Ejemplo 84

5

Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

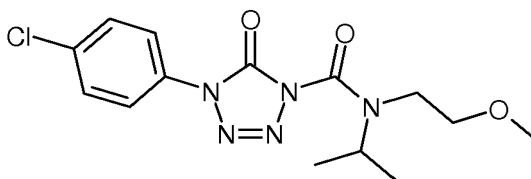


10 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y N-(2-metoxietil)propan-2-amina. EM (m/e): 390,4 (MH⁺).

Ejemplo 85

15

Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

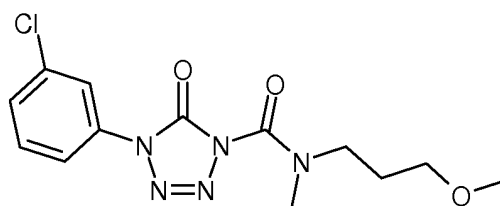


20 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-(2-metoxietil)propan-2-amina. EM (m/e): 340,4 (MH⁺).

Ejemplo 86

25

(3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

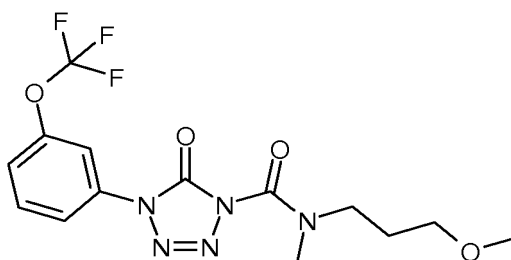


30 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-metoxi-N-metilpropan-1-amina. EM (m/e): 326,4 (MH⁺).

Ejemplo 87

35

(3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

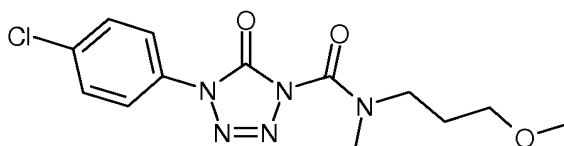


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 3-metoxi-N-metilpropan-1-amina. EM (m/e): 376,5 (MH⁺).

Ejemplo 88

(3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

10



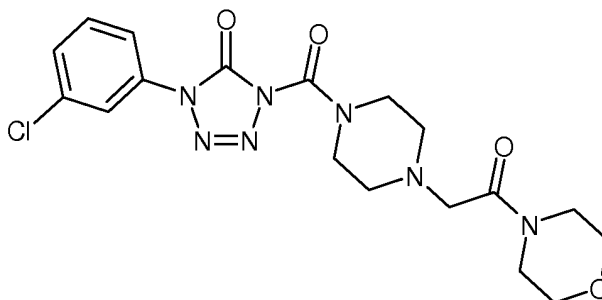
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 3-metoxi-N-metilpropan-1-amina. EM (m/e): 326,4 (MH⁺).

15

Ejemplo 89

1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

20



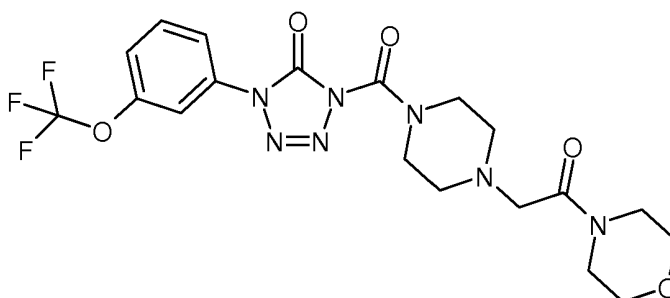
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1-morfolin-2-(piperazin-1-il)etanona. EM (m/e): 436,4 (MH⁺).

25

Ejemplo 90

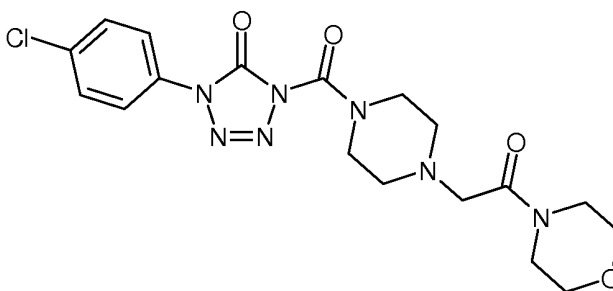
1-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

30



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 1-morfolin-2-(piperazin-1-il)etanona. EM (m/e): 486,4 (MH⁺).

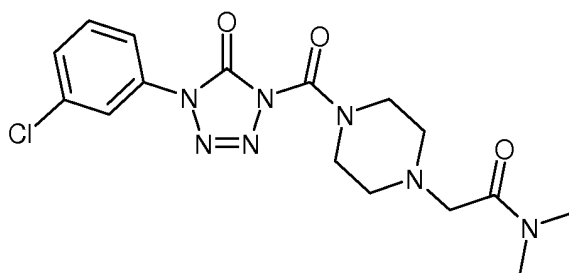
5

Ejemplo 91**1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**

10

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 1-morfolin-2-(piperazin-1-il)etanona. EM (m/e): 436,4 (MH⁺).

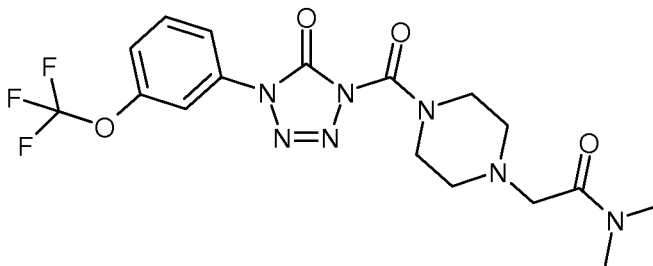
15

Ejemplo 92**2-[4-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida**

20

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 394,5 (MH⁺).

25

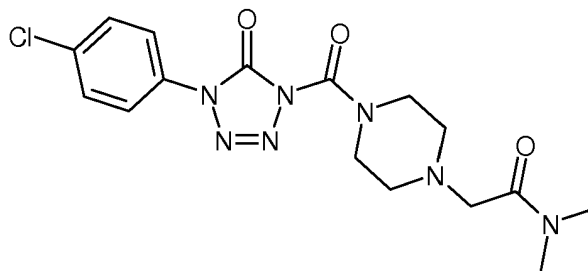
Ejemplo 93**N,N-Dimetil-2-[4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida**

30

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 444,4 (MH⁺).

35

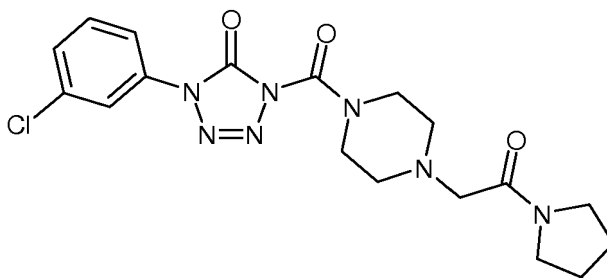
Ejemplo 94

2-[4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida

- 5 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 394,5 (MH⁺).

Ejemplo 95

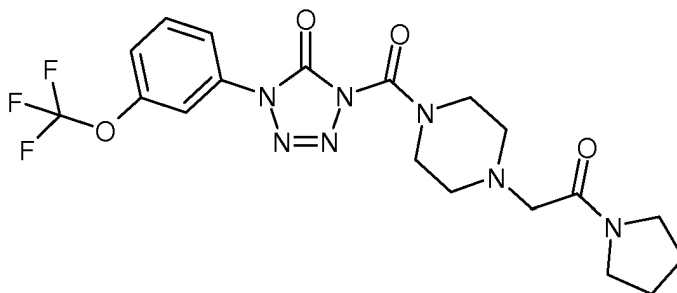
10

1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

- 15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona. EM (m/e): 420,5 (MH⁺).

Ejemplo 96

20

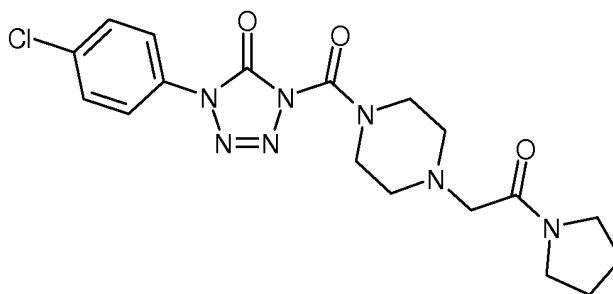
1-[4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

- 25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona. EM (m/e): 470,4 (MH⁺).

Ejemplo 97

30

1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

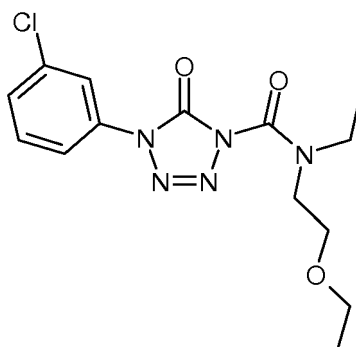


De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona. EM (m/e): 420,5 (MH⁺).

Ejemplo 98

(2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

10



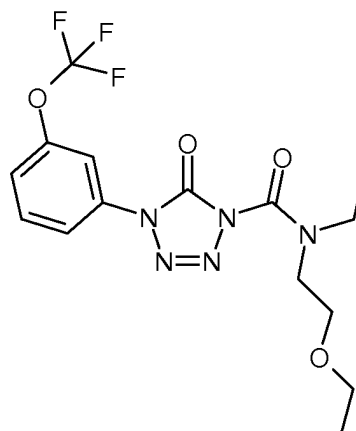
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-etoxi-N-etiletanamina. EM (m/e): 340,4 (MH⁺).

15

Ejemplo 99

(2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

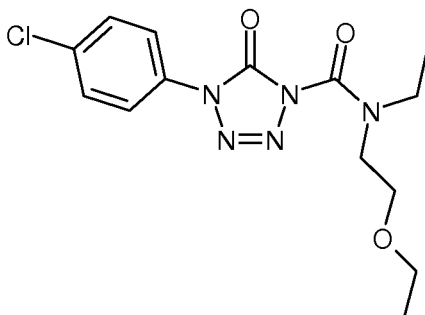
20



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 2-etoxi-N-etiletanamina. EM (m/e): 390,2 (MH⁺).

25

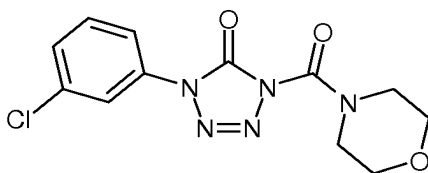
Ejemplo 100

(2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico

- 5 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-etoxi-N-etiletanamina. EM (m/e): 340,2 (MH⁺).

Ejemplo 101

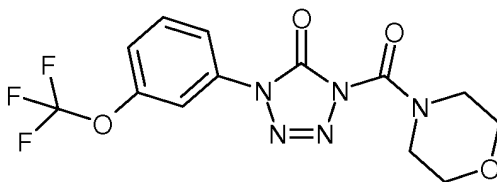
10

1-(3-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

- 15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y morfolina. EM (m/e): 309,9 (MH⁺).

Ejemplo 102

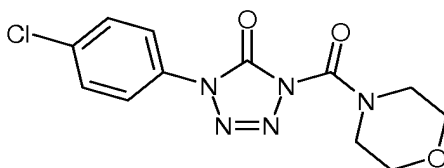
20

1-(Morfolin-4-carbonil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

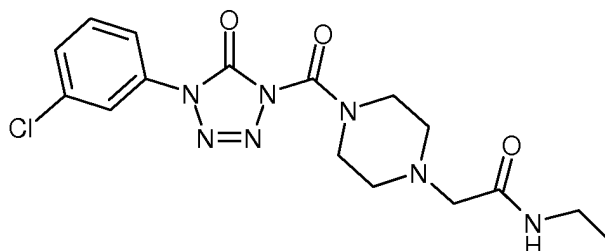
- 25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y morfolina. EM (m/e): 360,3 (MH⁺).

Ejemplo 103

30

1-(4-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

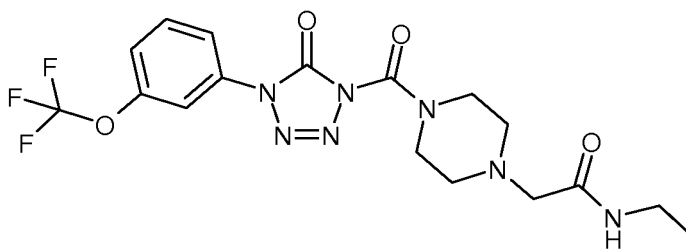
- 35 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y morfolina. EM (m/e): 310,1 (MH⁺).

Ejemplo 104**2-[4-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-etil-acetamida**

5

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 394,2 (MH⁺).

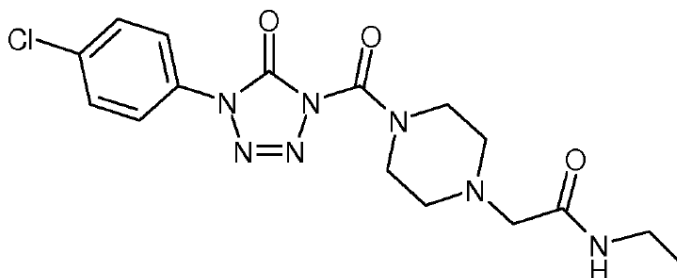
10

Ejemplo 105**N-Etil-2-[4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida**

15

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y N-etil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 444,4 (MH⁺).

20

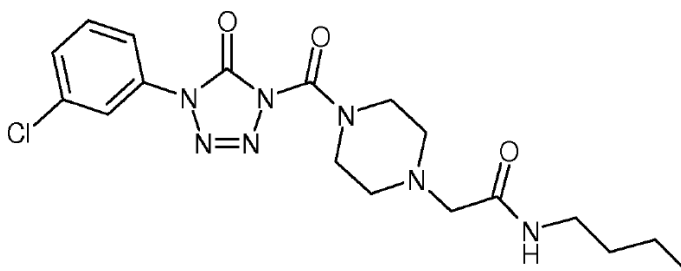
Ejemplo 106**2-[4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-etil-acetamida**

25

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-etil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 394,2 (MH⁺).

30

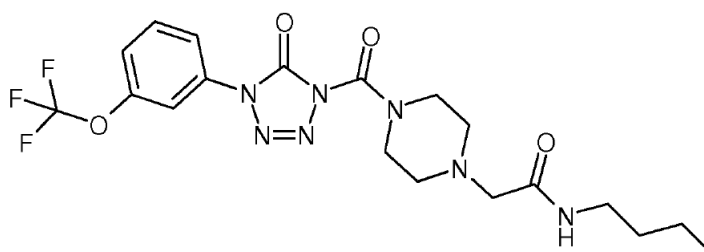
Ejemplo 107**N-Butil-2-[4-[4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida**



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-butil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 422,3 (MH⁺).

Ejemplo 108

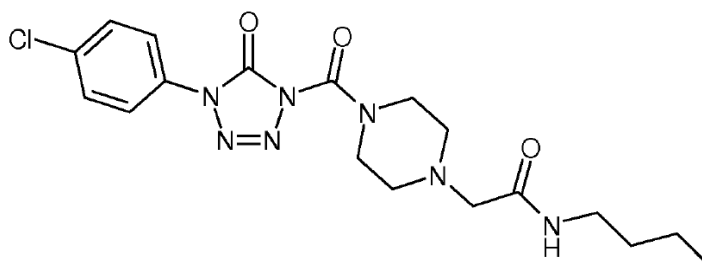
N-Butil-2-{4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y N-butil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 472,3 (MH⁺).

Ejemplo 109

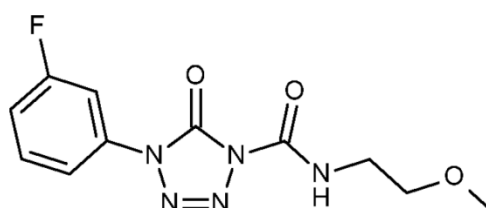
N-Butil-2-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y N-butil-2-(piperazin-1-il)acetamida. EM (m/e): 422,3 (MH⁺).

Ejemplo 110

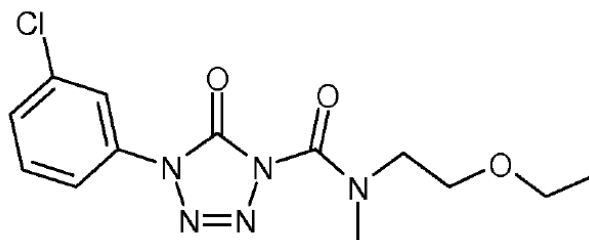
(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico



Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (222,2 mg, 1,23 mmol) y DMAP (301 mg, 2,47 mmol) en DCM (12,3 ml) se trató a 0 °C con difosgeno (254 mg, 155 μ l, 1,28 mmol) y posteriormente con 2-metoxietanamina (139 mg, 159 μ l, 1,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó. El residuo se recogió en DMF (5 ml) y 300 μ l de HCOOH y se sometió a purificación por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y HCOOH. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 145 mg (40 %) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (m/e): 282,1 (MH⁺).

Ejemplo 111

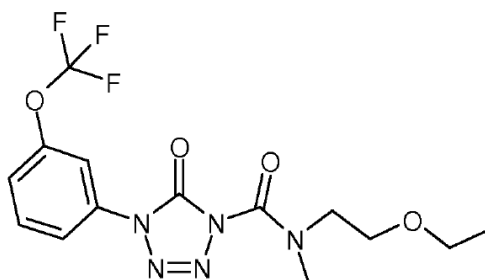
10 **(2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**



15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y clorhidrato de 2-etoxi-N-metiletanamina. EM (m/e): 326,1 (MH⁺).

Ejemplo 112

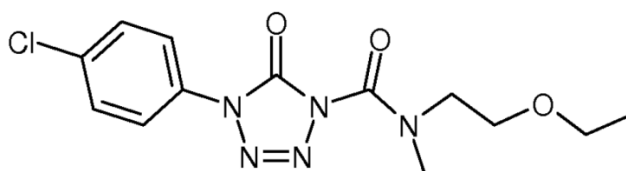
20 **(2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**



25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y clorhidrato de 2-etoxi-N-metiletanamina. EM (m/e): 376,2 (MH⁺).

Ejemplo 113

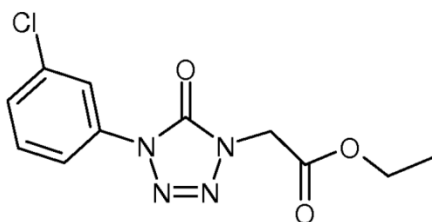
30 **(2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico**



35 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y clorhidrato de 2-etoxi-N-metiletanamina. EM (m/e): 326,1 (MH⁺).

Ejemplo 114

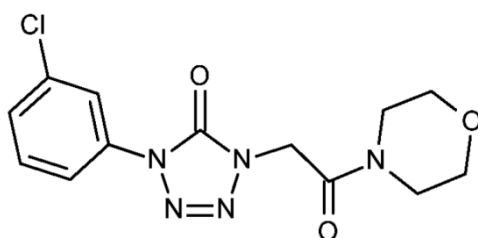
40 **Éster etílico del ácido [4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-acético**



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de éster etílico del ácido 2-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-2-metil-propiónico (ejemplo 16), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-bromoacetato de etilo y se aisló como un sólido blanco. EM (m/e): 283,1 (MH⁺).

Ejemplo 115

1-(3-Cloro-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona

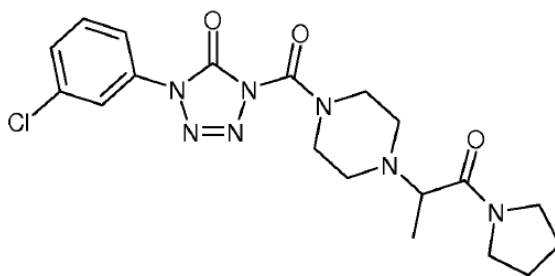


Una mezcla de 2-(4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acetato de etilo (57,4 mg, 203 μmol) y LiOH (monohidrato) (15 mg, 357 μmol) en agua (2 ml), MeOH (2 ml) y THF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó y el agua y HCl (1 M ac.) fue 42 mg (81 %) del ácido como cristales blancos.

31,2 mg (123 μmol) del ácido y TBTU (43,3 mg, 135 μmol) en DMF (1,5 ml) se trataron con morfolina (21,3 mg, 21,3 μl, 245 μmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió HCOOH y la mezcla se sometió a purificación por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y HCOOH. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 28 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (m/e): 324,1 (MH⁺).

Ejemplo 116

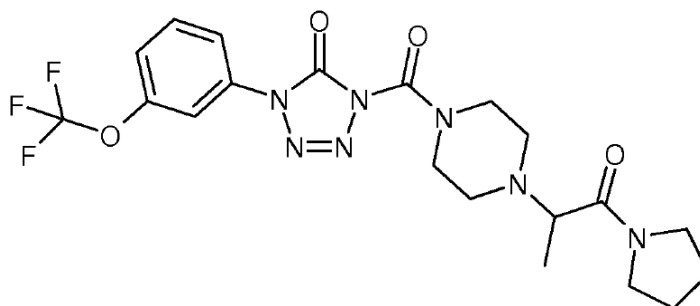
1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona. EM (m/e): 434,4 (MH⁺).

Ejemplo 117

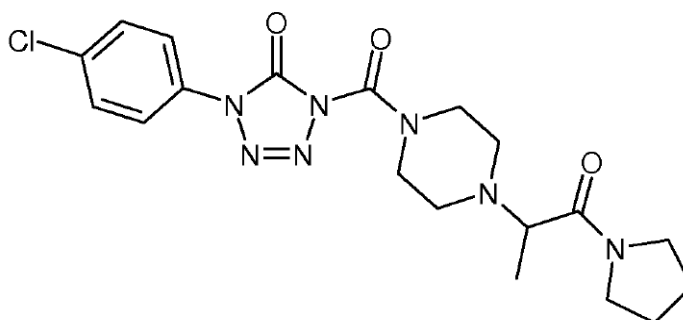
1-[4-(1-Metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona. EM (m/e): 484,4 (MH⁺).

Ejemplo 118

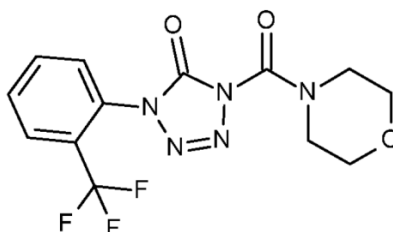
1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



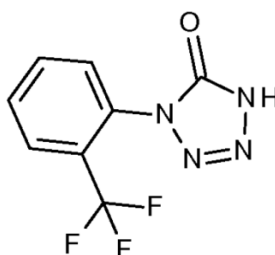
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona. EM (m/e): 434,4 (MH⁺).

Ejemplo 119

1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona



a) 1-(2-Trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 35),

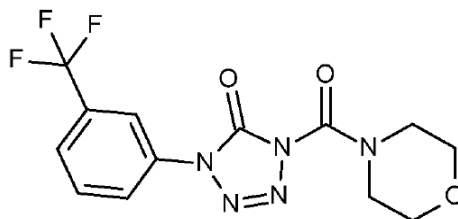
el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoílo y azidotrimetilsilano como un sólido blanco y se usó en la etapa siguiente.

b) 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona

5 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 344,2 (MH⁺).

10 **Ejemplo 120**

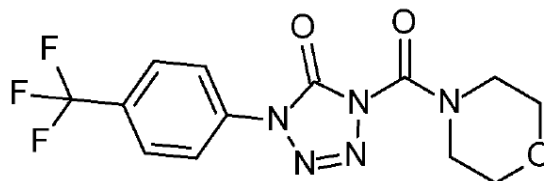
1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona



15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona (ejemplo 119), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 344,3 (MH⁺).

20 **Ejemplo 121**

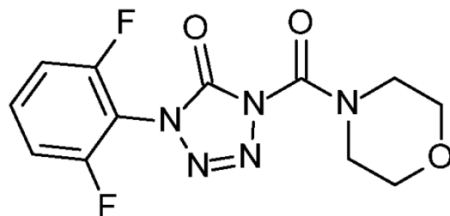
1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona



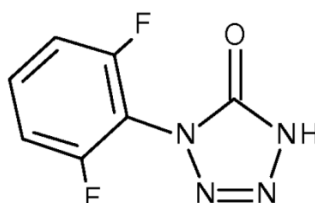
25 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona (ejemplo 119), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 344,2 (MH⁺).

30 **Ejemplo 122**

1-(2,6-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



35 **a) 1-(2,6-Difluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona**



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 1,3-difluoro-2-isocianatobenceno y azidotrimetilsilano. EM (m/e): 240,1 (MH⁺).

5

b) 1-(2,6-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona

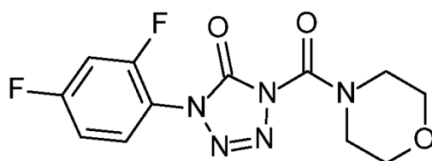
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona (ejemplo 119), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-difluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 312,3 (MH⁺).

10

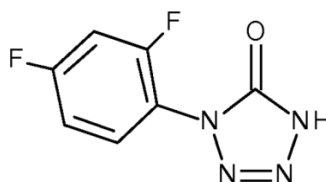
Ejemplo 123

1-(2,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona

15



a) 1-(2,4-Difluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona



20

De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2,4-difluoro-2-isocianatobenceno y azidotrimetilsilano. EM (m/e): 240,1 (MH⁺).

25

b) 1-(2,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona

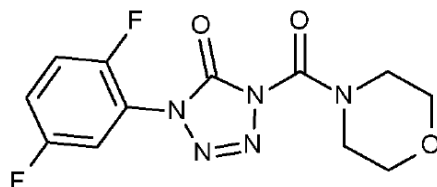
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona (ejemplo 119), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-difluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 312,3 (MH⁺).

30

Ejemplo 124

1-(2,5-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona

35



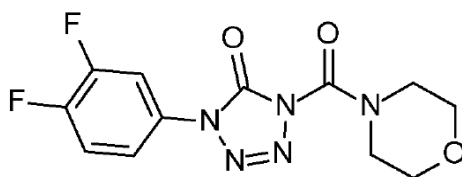
De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1,4-difluoro-2-isocianatobenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 312,2 (MH⁺).

40

Ejemplo 125

1-(3,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona

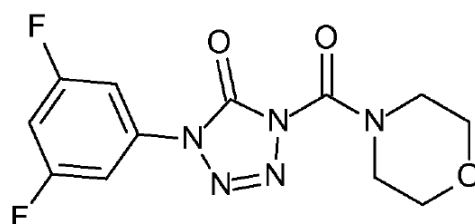
45



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 312,2 (MH⁺).

Ejemplo 126

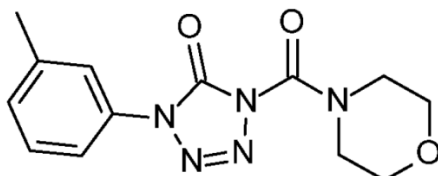
1-(3,5-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 312,1 (MH⁺).

Ejemplo 127

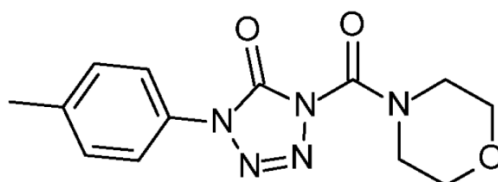
1-(3-Metilfenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1-isocianato-3-metilbenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 290,2 (MH⁺).

Ejemplo 128

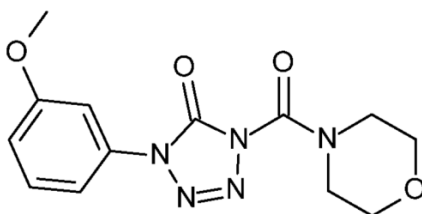
1-(4-Metilfenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1-isocianato-4-metilbenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 290,1 (MH⁺).

Ejemplo 129

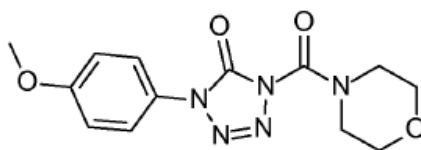
1-(3-Metoxifenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1-isocianato-3-metoxibenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

Ejemplo 130

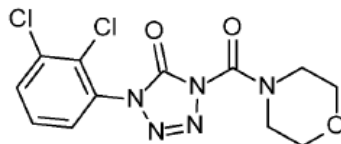
1-(4-Metoxifenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1-isocianato-4-metoxibenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

Ejemplo 131

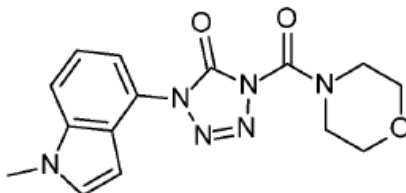
1-(2,3-Diclorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 1,2-dicloro-3-isocianatobenceno, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 344,1 (MH⁺).

Ejemplo 132

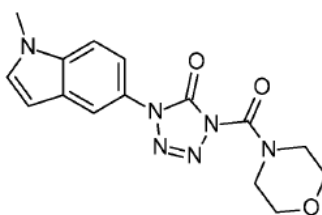
1-(1-Metilindol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 4-isocianato-1-metil-1H-indol, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 329,2 (MH⁺).

Ejemplo 133

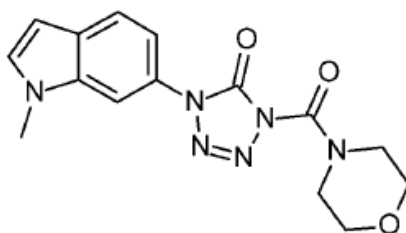
1-(1-Metilindol-5-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 5-isocianato-1-metil-1H-indol, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 329,2 (MH⁺).

Ejemplo 134

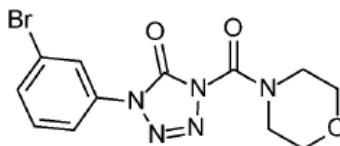
1-(1-Metilindol-6-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona (ejemplo 122), el compuesto del título se preparó a partir de 6-isocianato-1-metil-1H-indol, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 329,3 (MH⁺).

Ejemplo 135

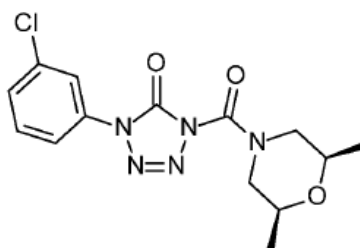
1-(3-Bromofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona (ejemplo 119), el compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-bromobenzoílo, azidotrimetilsilano y cloruro de morfolin-4-carbonilo. EM (m/e): 354,2 (MH⁺).

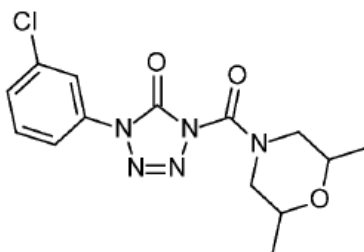
Ejemplo 136

1-(3-Clorofenil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]tetrazol-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 110), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-clorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (cis-2,6-). EM (m/e): 338,3 (MH⁺).

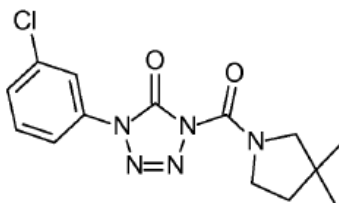
Ejemplo 137

1-(3-Clorofenil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona

5 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 110), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-clorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 2,6-dimetilmorfolina. EM (m/e): 338,3 (MH⁺).

Ejemplo 138

10

1-(3-Clorofenil)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-carbonil)tetrazol-5-ona

15 De manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico (ejemplo 110), el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-clorofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona y 3,3-dimetilpirrolidina. EM (m/e): 322,2 (MH⁺).

Ejemplo 139

20

Pruebas farmacológicas

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I):

25 Ensayo de unión a radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB1 se determinó usando cantidades recomendadas de preparaciones de membranas (PerkinElmer) de células embrionarias de riñón humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. La unión se realizó en un tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB1 y Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 °C en agitación. La reacción se terminó mediante filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilenimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/B, Packard). La radioactividad unida se analizó para K_i usando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), con los valores de K_d para [3H]CP55,940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) muestran una afinidad excelente por el receptor CB2 con afinidades por debajo de 10 μM, más en particular de 1 nM a 3 μM y del modo más particular de 1 nM a 100 nM.

40 Ensayo de AMPc

Se siembran células CHO que expresan receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar n.º 3904) en DMEM (Invitrogen n.º 31331), complemento HT 1x, con suero fetal bovino al 10 % y se incuban con CO₂ al 5 % y 37 °C en una incubadora humidificada. El medio de crecimiento se intercambió con tampón de bicarbonato Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubó a 30 °C durante 30 min. Se añadieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 μl y se incubó durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detección cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics), el ensayo se detuvo mediante la adición de 50 μl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5 %, NP40 al 2,5 %, NaN₃ al 10 %) y 50 μl de soluciones de detección (mAb Alexa700-AMPC 1:1 20 μM y rutenio-2-AHA-AMPC 48 μM) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía resuelta en el tiempo se

- 5 mide mediante un lector TRF (Evotec Technologies GmbH) equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. La placa se mide dos veces con la excitación a 355 nm y a la emisión con un retardo de 100 ns y una ventana de adquisición de 100 ns, tiempo de exposición total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. La señal de FRET se calcula como sigue: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ con $P = Ru730-B730/Ru645-T645-B645$, en el que T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nM, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles de tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de AMPc se determina a partir de la función de una curva estándar que se extiende desde 10 μ M a 0,13 nM de AMPc.
- 10 Los valores de CE_{50} se determinaron usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE_{50} para un amplio intervalo de agonistas cannabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la literatura científica.
- 15 Los compuestos de la invención son agonistas del receptor CB2 con CE_{50} por debajo de 1 μ M y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Compuestos particulares de la invención son los agonistas del receptor CB2 con CE_{50} por debajo de 0,05 μ M y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 500 veces.
- 20 Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE_{50} humana (μ M) en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente:

Ejemplo	CE_{50}: AMPc CB2-hu	CE_{50}: AMPc CB1-hu	Ejemplo	CE_{50}: AMPc CB2-hu	CE_{50}: AMPc CB1-hu
1	0,0006	> 10	70	0,0321	> 10
2	0,0115	> 10	71	0,0167	> 10
3	0,0159	> 10	72	0,027	> 10
4	0,003	> 10	73	0,0108	> 10
5	0,0008	> 10	74	0,0097	> 10
6	0,0008	> 10	75	0,0285	> 10
7	0,0027	> 10	76	0,0074	> 10
8	0,0012	> 10	77	0,0006	> 10
9	0,0041	> 10	78	0,0015	> 10
10	0,0059	> 10	79	0,0009	> 10
11	0,0789	> 10	80	0,0024	> 10
12	0,0006	> 10	81	0,004	> 10
13	0,0112	> 10	82	0,0033	> 10
14	1,1837	> 10	83	0,0053	> 10
15	2,9981	> 10	84	0,0095	> 10
16	0,3266	> 10	85	0,0079	> 10
17	0,8982	> 10	86	0,001	> 10
18	0,2192	> 10	87	0,0036	> 10
19	0,025	> 10	88	0,0019	> 10
20	0,0069	> 10	89	0,0169	> 10
21	0,0975	> 10	90	0,067	> 10
22	1,9192	> 10	91	0,0428	> 10
23	0,0314	> 10	92	0,0164	> 10
24	0,1218	> 10	93	0,0242	> 10
25	0,026	> 10	94	0,0211	> 10
26	0,0178	> 10	95	0,0047	> 10
27	0,0071	> 10	96	0,0182	> 10
28	0,0008	> 10	97	0,0129	> 10
29	0,0416	> 10	98	0,0018	> 10
30	0,2052	> 10	99	0,0125	> 10
31	0,1657	> 10	100	0,0017	> 10
32	0,1517	> 10	101	0,0032	> 10
33	0,025	> 10	102	0,0044	> 10
34	0,019	> 10	103	0,0045	> 10
35	0,1611	> 10	104	0,0127	> 10
36	0,8742	> 10	105	0,0201	> 10
37	0,4069	> 10	106	0,0106	> 10
38	0,092	> 10	107	0,0029	> 10
39	0,4974	> 10	108	0,0139	> 10
40	0,0528	> 10	109	0,0042	> 10
41	0,0032	> 10	110	0,9677	> 10
42	0,0911	> 10	111	0,0015	> 10
43	0,0258	> 10	112	0,0041	> 10

Ejemplo	CE ₅₀ : AMPc CB2-hu	CE ₅₀ : AMPc CB1-hu	Ejemplo	CE ₅₀ : AMPc CB2-hu	CE ₅₀ : AMPc CB1-hu
44	0,0138	> 10	113	0,0014	> 10
45	0,7974	> 10	114	1,9916	> 10
46	0,0902	> 10	115	2,0158	> 10
47	0,0027	> 10	116	0,1219	> 10
48	0,0067	> 10	117	0,1064	> 10
49	0,0143	> 10	118	0,1142	> 10
50	0,5672	> 10	119	0,386	> 10
51	0,1535	> 10	120	0,0092	> 10
52	0,1291	> 10	121	0,016	> 10
53	0,001	> 10	122	0,019	> 10
54	0,0013	> 10	123	0,012	> 10
55	0,0041	> 10	124	0,019	> 10
56	0,017	> 10	125	0,007	> 10
57	0,0085	> 10	126	0,013	> 10
58	0,0454	> 10	127	0,0084	> 10
59	0,9879	> 10	128	0,0066	> 10
60	0,0013	> 10	129	0,0091	> 10
61	0,0068	> 10	130	0,0067	> 10
62	0,0614	> 10	131	0,016	> 10
63	0,0018	> 10	132	0,0076	> 10
64	0,0025	> 10	133	0,018	> 10
65	0,015	> 10	134	0,008	> 10
66	0,0204	> 10	135	0,007	> 10
67	0,0146	> 10	136	0,507	> 10
68	0,0395	> 10	137	0,13	> 10
69	0,0182	> 10	138	0,005	> 10

Ejemplo A

5 Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

10 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, el granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

Ejemplo B

15 Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se cargan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

- 5 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

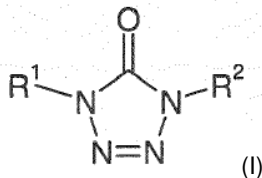
Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

- 10 El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante adición de la cantidad de agua residual. La solución se filtra, se carga en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



en la que

R¹ es n-propilo, iso-butilo, ciclopropilo, 3-fluorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 1-metilindolilo o 3-bromofenilo;

R² es -C(O)NR³R⁴ o R⁵;

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxilquilo y el otro es -(CH₂)_n-R⁶;

o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, azetidino, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo o 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo, ciano, alcoxilquilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, fenilo, halofenilo, fenilalquilo, halofenilalquilo, metilpirazolilo, metilisoxazolilo, alcoxilquilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquil-[1,2,4]oxadiazolilo, pirrolidinilcarbonilalquilo, pirazinilo, (alquil)(alquilcarbonil)amino, alquilisoxazolilo y morfolinilcarbonilalquilo, o con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, alcoxycarbonilo y alcoxycarbonilamino;

R⁵ es halofenilalquilo, alcoxycarbonilpiperidinilo, alcoxycarbonilalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)[1,2,4]triazolilalquilo o morfolinilcarbonilalquilo;

R⁶ es alcoxi, dialcoxifenilo, ciano, fenilo, piridinilo o alcoxycarbonilalquilo; y n es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre que

1-Ciclopropil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

1-Ciclopropil-4-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

1-Ciclopropil-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

1-Ciclopropil-4-(2,6-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

Bencil-isopropil-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;

Éster etílico del ácido [4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-acético;

Éster etílico del ácido 2-[4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-propiónico;

Éster metílico del ácido 3-[4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-propiónico;

1-(2,3-Diclorofenil)-4-(2-metil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

1-(2,6-Difluorofenil)-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)tetrazol-5-ona;

4-(2,6-Difluorofenil)-5-oxo-N-fenil-N-propil-tetrazol-1-carboxamida;

4-(2,6-Difluorofenil)-N-etil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-(2,6-Difluorofenil)-N-metil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-(2,6-Difluorofenil)-N-isopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

N-Ciclohexil-4-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-(2,6-Difluorofenil)-N-metil-5-oxo-N-(2-piridil)tetrazol-1-carboxamida;

N,4-Diciclopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

N-Butil-4-ciclopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-Ciclopropil-N-isobutil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-Ciclopropil-N-isopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-Ciclopropil-5-oxo-N-fenil-N-propil-tetrazol-1-carboxamida;

4-Ciclopropil-N-metil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-Ciclopropil-N-etil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

4-Ciclopropil-5-oxo-N-fenil-N-sec-butil-tetrazol-1-carboxamida;

N-(1-Bencil-2-metil-propil)-4-ciclopropil-5-oxo-N-fenil-tetrazol-1-carboxamida;

1-(2-Metilpiperidin-1-carbonil)-4-(p-tolil)tetrazol-5-ona;

1-(2-Metilpiperidin-1-carbonil)-4-(m-tolil)tetrazol-5-ona;

N-Isopropil-5-oxo-N-fenil-4-propil-tetrazol-1-carboxamida;

1-(4-Clorofenil)-4-[(2-fluorofenil)metil]tetrazol-5-ona;

1-(4-Clorofenil)-4-[(3-fluorofenil)metil]tetrazol-5-ona;

1-(4-Clorofenil)-4-[(3-clorofenil)metil]tetrazol-5-ona;

1-[(4-Bromofenil)metil]-4-(4-clorofenil)tetrazol-5-ona; y

3-[5-Oxo-4-(p-tolil)tetrazol-1-il]propanoato de metilo;

55

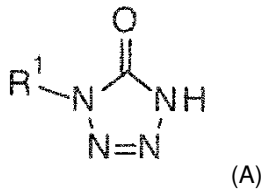
- queden excluidos;
 en el que
 "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono;
- 5 "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono; y
 "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O- en el que el término "alquilo" tiene el significado dado previamente.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que uno de R³ y R⁴ es alquilo y el otro es -(CH₂)_n-R⁶.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que uno de R³ y R⁴ es metilo o etilo y el otro es -(CH₂)_n-R⁶.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo y alquilcarbonilamino, o con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, dimetilpiperidinilo o metilcarbonilaminopirrolidinilo.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R⁵ es terc-butiloxicarbonilpiperidinilo, fluorofenilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarbonil(dimetil)metilo, (metilsulfonyl)(metil)[1,2,4]triazolilo o morfolinilcarbonilmetilo.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁶ es alcoxi, dialcoxifenilo, fenilo o piridinilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8, en el que R⁶ es metoxi, dimetoxifenilo, fenilo o piridinilo;
- 35 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 8 y 9, en el que n es 1, 2 o 3.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionado entre
 [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Ciano-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
- 40 Amida del ácido 1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-3-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Metil-fenil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
- 45 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-(3-fenil-propil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(2-Bencil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Bencil-etilamida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
- 50 Éster metílico del ácido (2S,3S)-2-[[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-metil-amino]-3-metilpentanoico;
 1-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico;
 Éster etílico del ácido 2-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-2-metil-propiónico;
- 55 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(5-metanosulfonyl-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
- 60 Amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
 N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida;
 Éster metílico del ácido 1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-azetidín-3-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-{1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida;
- 65 1-(3-Fluoro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;

- 1-(1,1-Dioxo-1 λ 6-tiomorfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 (2-Ciano-etil)-ciclopropil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-piridin-2-il-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 5 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-metoximetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-piridin-3-il-amida del ácido 4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 10 1-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-propionil-piperazin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Dietilamida del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(3-fenil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-((S)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 15 N-((R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-Etil-N-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 1-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(2,2-Dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 20 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida;
 Éster etílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico;
 (S)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo;
 (R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo;
 25 Bencil-etilamida del ácido 4-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Metoxi-etil)-propil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 30 1-(2,6-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-metoximetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-4-carbonitrilo;
 Éster metílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-1-[4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperidin-
 35 4-carboxílico;
 1-(3,3-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Fluoro-fenil)-4-(2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-((R)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((R)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 40 N-((R)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[5-Oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-1-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-N-etil-acetamida;
 45 N-Etil-N-1-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-1-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-N-etil-acetamida;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[2-(3-Metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 50 1-(3-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 55 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Isopropil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 60 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 65 2-[4-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida;
 N,N-Dimetil-2-[4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida;

- 2-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 5 (2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-etil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 10 1-(4-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 2-{4-[4-(3-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-acetamida;
 N-Etil-2-{4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 2-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-acetamida;
 N-Butil-2-{4-[4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 15 N-Butil-2-{4-[5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 N-Butil-2-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;
 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 (2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 5-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 20 (2-Etoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Éster etílico del ácido [4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-il]-acético;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-[4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-[4-(1-Metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 25 1-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona;
 1-(Morfolin-4-carbonil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrazol-5-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 30 1-(2,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(2,5-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3,4-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3,5-Difluorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Metilfenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 35 1-(4-Metilfenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Metoxifenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(4-Metoxifenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(2,3-Diclorofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(1-Metilindol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 40 1-(1-Metilindol-5-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(1-Metilindol-6-il)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Bromofenil)-4-(morfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona;
 1-(3-Clorofenil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]tetrazol-5-ona;
 1-(3-Clorofenil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil)tetrazol-5-ona; y
 45 1-(3-Clorofenil)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-carbonil)tetrazol-5-ona.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado entre
 [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Metil-fenil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 50 Etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 Bencil-etilamida del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico;
 1-(4,4-Dimetil-piperidin-1-carbonil)-4-(3-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 N-[(R)-1-[4-(3-Fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-acetamida;
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 55 1-(4-Cloro-fenil)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona;
 (3-Metoxi-propil)-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-tetrazol-1-carboxílico; y
 1-(3-Cloro-fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1,4-dihidro-tetrazol-5-ona.

13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1
 a 12, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (A)
 60



- (a) en presencia de R⁵-X y una base; o
 (b) en presencia de fosgeno, difosgeno o trifosgeno seguido de reacción en presencia de HNR³R⁴ y una base;
- 5 en la que X es un grupo aceptor de electrones y en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 15 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica,
- 20 infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.