

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 871**

51 Int. Cl.:

C07D 233/70 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2010 PCT/EP2010/001565**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO10105770**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10709419 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2408751**

54 Título: **2-Acetamido-5-aril-1,2,4-triazolonas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

18.03.2009 DE 102009013640
20.01.2010 DE 102010001064

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 648 871 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

2-Acetamido-5-aril-1,2,4-triazolonas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas 2-acetamido-5-aril-1,2,4-triazolonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a estas para su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

El contenido líquido del cuerpo humano está sometido a diversos mecanismos de control fisiológicos, que tienen como objetivo su estabilización (homeostasis volumétrica). A este respecto, se registran tanto el volumen de llenado del sistema vascular sanguíneo como también la osmolaridad del plasma sanguíneo en continuo de los sensores correspondientes (barorreceptores y osmorreceptores). Las informaciones que estos sensores envían a los centros responsables del cerebro regulan el comportamiento de ingestión de líquidos y controlan por medio de señales humorales y nerviosas la excreción de líquidos a través de los riñones. A este respecto, le corresponde una importancia central a la hormona peptídica vasopresina [Schrier R.W., Abraham, W.T., *New Engl. J. Med.* 341, 577-585 (1999)].

La vasopresina se produce en neuronas endocrinas especializadas del núcleo supraóptico y del núcleo paraventricular en la pared del tercer ventrículo (hipotálamo) y de allí se transporta a lo largo de las prolongaciones nerviosas de las mismas a la hipófisis posterior (neurohipófisis). Allí se transfiere la hormona al sistema circulatorio según el estímulo. Una pérdida de volumen, por ejemplo como consecuencia de hemorragia aguda, sudoración fuerte, periodo largo sin ingestión de líquidos o diarrea, es un estímulo para reforzar la transferencia de la hormona. A la inversa, la secreción de vasopresina se inhibe mediante un aumento del volumen intravascular, por ejemplo como consecuencia de un aumento en la ingestión de líquido.

La vasopresina desarrolla su actividad principalmente uniéndose a tres receptores, que se clasifican como receptores V1a, V1b y V2 y que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Los receptores V1a se localizan principalmente en las células de la musculatura vascular lisa. Su activación provoca una vasoconstricción, aumentando la resistencia periférica y la tensión arterial. Además, los receptores V1a se pueden detectar también en el hígado. Los receptores V1b (también denominados receptores V3) son detectables en el sistema nervioso central. Junto con la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la vasopresina regula la secreción basal e inducida por estrés de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a través del receptor V1b. Los receptores V2 se encuentran en el epitelio tubular distal y en el epitelio de los tubos colectores del riñón. Su activación hace estos epitelios permeables al agua. Este fenómeno se basa en insertar acuaporinas (canales de agua especiales) en la membrana luminal de las células epiteliales.

La importancia que tiene la vasopresina para la reabsorción de agua de la orina en los riñones se manifiesta a través del cuadro clínico de la diabetes insípida, que está causada por una falta de hormonas (por ejemplo como consecuencia de un daño en la hipófisis). Pacientes que padecen este cuadro clínico eliminan hasta 20 litros de orina cada 24 horas si la hormona no es sustituida. Este volumen se corresponde con aproximadamente el 10 % de la orina primaria. Debido a su gran importancia para la reabsorción de agua de la orina, la vasopresina se denomina también de forma sinónima hormona antidiurética (ADH). Consecuentemente, una inhibición farmacológica de la actividad de la vasopresina/ADH en el receptor V2 conduce a un aumento de la eliminación de orina. En contraste con la actividad de otros diuréticos (tiazida y diuréticos de asa), los antagonistas del receptor V2 provocan, sin embargo, un aumento de la eliminación de agua, sin aumentar de forma significativa la eliminación de electrolitos. Esto significa que mediante fármacos antagonistas de V2 puede restablecerse la homeostasis volumétrica, sin intervenir a este respecto en la homeostasis electrolítica. Por ello, los fármacos con actividad antagonista V2 parecen particularmente adecuados para el tratamiento de estados patológicos que están acompañados por una sobrecarga de agua en el organismo, sin que paralelamente se hayan aumentado adecuadamente los electrolitos. Una anomalía electrolítica significativa es medible quimicoclinicamente como hiponatremia (concentración de sodio < 135 mmol/l); representa la anomalía electrolítica más importante en pacientes de hospital con una frecuencia de aproximadamente el 5 % o 250.000 casos por año sólo en los Estados Unidos. En caso de una disminución de la concentración de sodio en plasma por debajo de 115 mmol/l surge la amenaza de estados comatosos y la muerte.

Según las causas que la provocan, se distinguen la hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. Son de importancia clínica las formas de hipervolemia con formación de edema. Ejemplos típicos de ello son el síndrome de secreción inadecuada de ADH/vasopresina (SIAD) (por ejemplo tras trauma craneoencefálico o como paraneoplasia en caso de carcinomas) y la hiponatremia hipervolémica en caso de cirrosis hepática, distintas enfermedades renales e insuficiencia cardíaca [De Luca L. y col., *Am. J. Cardiol.* 96 (supl.), 19L-23L (2005)]. Pacientes con insuficiencia cardíaca presentan a menudo, a pesar de su hiponatremia e hipervolemia relativas, un aumento del nivel de vasopresina, que se contempla como la consecuencia de una regulación neurohumoral alterada general en caso de insuficiencia cardíaca [Francis G.S. y col., *Circulation* 82, 1724-1729 (1990)].

La regulación neurohormonal alterada se manifiesta en esencia en un aumento del tono simpático y una activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Mientras que la inhibición de estos componentes mediante

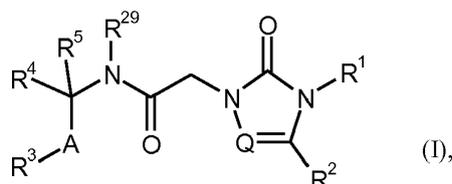
5 bloqueadores de los receptores beta por una parte y mediante inhibidores de ACE o bloqueadores de los receptores angiotensina por otra parte es hoy una parte fija del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca, el aumento inadecuado de la secreción de vasopresina en la insuficiencia cardiaca avanzada no se puede tratar actualmente de forma suficiente. Además de la retención de agua provocada por receptores V2 y de las consecuencias hemodinámicas desfavorables asociadas a la misma en el sentido de un aumento de la postcarga, también por medio de vasoconstricción provocada por V1a se ven influenciados negativamente el vaciado del ventrículo izquierdo, la presión en los vasos pulmonares y el gasto cardiaco. Además, debido a datos de experimentos con animales se atribuye a la vasopresina también una actividad promovida por hipertrofia directa en el músculo cardiaco. A diferencia de la actividad renal de la expansión volumétrica que está provocada por la activación de receptores V2, la actividad directa en el músculo cardiaco se produce por la activación de receptores V1a.

15 Por estos motivos, parecen adecuadas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sustancias que inhiben la actividad de vasopresina en el receptor V2 y/o en el receptor V1a. Compuestos con actividad combinada en ambos receptores de vasopresina (V1a y V2), sobre todo, podrían causar tanto efectos renales deseables como también efectos hemodinámicos y con ello ofrecer un perfil particularmente ideal para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca. La puesta a disposición de antagonistas de vasopresina combinados de este tipo parece también práctica en este aspecto, como una extracción de volumen mediada sólo por bloqueadores de receptores V2, puede acarrear la excitación de osmorreceptores y en consecuencia un aumento compensatorio adicional de la transferencia de vasopresina. Mediante esto se podrían reforzar más, en caso de faltar un componente que bloquea el receptor V1a, los efectos perjudiciales de la vasopresina, como por ejemplo vasoconstricción e hipertrofia del músculo cardiaco [Saghi P. y col., *Europ. Heart J.* 26, 538-543 (2005)].

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

30 Es objetivo de la presente invención la puesta a disposición de compuestos novedosos que actúan como antagonistas del receptor V1a/V2 de forma dual, selectivo y potente y son adecuados por sí mismos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para su uso en el el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

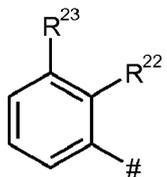
Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I),



en la que

- 35 A representa $-C(R^{6A}R^{6B})-*$ o $-C(R^{6A}R^{6B})-C(R^{7A}R^{7B})-*$,
 en las que
 * representa el sitio de unión a R^3 ,
 R^{6A} representa hidrógeno o trifluorometilo,
 R^{6B} representa hidrógeno,
 40 R^{7A} representa hidrógeno,
 R^{7B} representa hidrógeno,
 Q representa N,
 R^1 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o ciclopropilo,
 pudiendo estar sustituidos el alquilo (C_2-C_4) y el alquenilo (C_2-C_4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 45 independientemente unos de otros del grupo flúor, oxo, hidroxilo y trifluorometilo,
 R^2 representa fenilo,
 pudiendo estar sustituido el fenilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor o cloro,
 R^3 representa amino, $-NR^8-C(=O)-R^9$, $-NR^{10}-SO_2-R^{11}$, $-SO_2-NR^{12}R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{19}-C(=O)-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{21}$ o $-NR^{26}-SO_2-NR^{27}R^{28}$,
 50 en las que
 R^8 representa hidrógeno,
 R^9 representa metilo,
 R^{10} representa hidrógeno,
 R^{11} representa metilo o etilo,

R¹² representa metilo,
 R¹³ representa metilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo, o
 R¹⁶ y R¹⁷ conjuntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxoimidazolidin-1-ilo o un anillo de 2-oxotetrahidropirimidin-1 (2H)-ilo,
 R¹⁹ representa hidrógeno,
 R²⁰ representa metilo o etilo, o
 R¹⁹ y R²⁰ conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo o 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo,
 n representa el número 0 o 2,
 R²¹ representa metilo,
 R²⁶ representa hidrógeno,
 R²⁷ representa hidrógeno,
 R²⁸ representa hidrógeno,
 R⁴ representa un grupo de fórmula



en la que
 # representa el sitio de unión a -C(R⁵)(AR³)N-,
 R²² representa hidrógeno, ciano, metilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxilo,
 R²³ representa hidrógeno, ciano, metilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxilo, siendo al menos uno de los restos R²² y R²³ distinto de hidrógeno,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R²⁹ representa hidrógeno,

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

Compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan a continuación no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes con independencia de su estructura en formas isómeras (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende por ello los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereómeros de un modo conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

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

Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina,

etilidipropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

5 En el ámbito de la invención se denominan solvatos las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Son preferentes como solvatos en el ámbito de la presente invención los hidratos.

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique otra cosa, el significado siguiente:

10 Alquilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

15 Cicloalquilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo monocíclico, saturado con 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquenilo representa en el ámbito de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Preferentemente es un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

20 Alquinilo representa en el ámbito de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-pro-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

25 Alcoxi representa en el ámbito de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

Cicloalcoxi representa en el ámbito de la invención un resto cicloalquilo monocíclico saturado con 3 a 7 átomos de carbono que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptoxi.

30 Alcoxicarbonilo representa en el ámbito de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al átomo de oxígeno. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

35 Monoalquilaminocarbonilo representa en el ámbito de la invención un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo.

40 Dialquilaminocarbonilo representa en el ámbito de la invención un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y presenta dos sustituyentes alquilo iguales o diferentes, lineales o ramificados, con 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo.

45 Heterociclo representa en el ámbito de la invención un heterociclo saturado o parcialmente insaturado con un total de 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno a tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está unido a través de un átomo de carbono anular o dado el caso de un átomo de nitrógeno anular. Por ejemplo, se pueden mencionar: azetidino, pirrolidino, piperidino, azepano, pirazolidino, imidazolidino, piperazino, tetrahidropirimidino, oxazolidino, morfolino, tiomorfolino, diazepano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, oxazepano, oxazepano, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxoazepan-1-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 2-oxo-1,3-diazepan-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazepan-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinil-3-ilo, 2-oxo-1,3-oxazol-3(2H)-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazepan-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-ilo y 1,1-dioxido-1,2,7-tiadiazepan-2-ilo. Son preferentes azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, diazepano, oxazepano, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, 2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 2-oxo-1,3-diazepan-1-ilo y 2-oxo-1,3-oxazepan-3-ilo.

55

Heteroarilo representa en el ámbito de la invención un heterociclo aromático mono o dado el caso bicíclico (compuesto heteroaromático) con un total de 5 a 10 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos anulares iguales o diferentes de la serie N, O y/o S y está unido a través de un átomo de carbono anular o dado a través de un átomo de nitrógeno anular. Por ejemplo, se pueden mencionar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo. Son preferentes restos heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S como por ejemplo furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo.

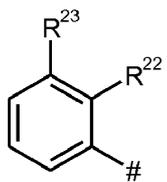
Halógeno incluye en el ámbito de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes cloro o flúor.

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

Cuando los restos de los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, a menos que se especifique lo contrario. En el ámbito de la presente invención tiene validez que para todos los restos que están presentes varias veces, su significado sea independiente entre ellos. Es preferente una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. La sustitución con un sustituyente es muy particularmente preferente.

En particular son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

20 A $-C(R^{6A}R^{6B})-^*$ o $-C(R^{6A}R^{6B})-C(R^{7A}R^{7B})-^*$,
 en las que
 * representa el sitio de unión a R³,
 R^{6A} representa hidrógeno o trifluorometilo,
 R^{6B} representa hidrógeno,
 25 R^{7A} representa hidrógeno,
 R^{7B} representa hidrógeno,
 Q representa N,
 R¹ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo,
 R² representa fenilo,
 30 R³ pudiendo estar sustituido el fenilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor o cloro,
 representa amino, -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR¹⁰-SO₂-R¹¹, -SO₂-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, -
 NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -S(=O)_nR²¹ o -NR²⁶-SO₂-NR²⁷R²⁸,
 en las que
 R⁸ representa hidrógeno,
 35 R⁹ representa metilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa metilo o etilo,
 R¹² representa metilo,
 R¹³ representa metilo,
 40 R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo, o
 45 R¹⁶ y R¹⁷ conjuntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxoimidazolidin-1-ilo o un anillo de 2-oxotetrahidropirimidin-1 (2H)-ilo,
 R¹⁹ representa hidrógeno,
 R²⁰ representa metilo o etilo, o
 R¹⁹ y R²⁰ conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
 50 o 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo,
 n representa el número 0 o 2,
 R²¹ representa metilo,
 R²⁶ representa hidrógeno,
 R²⁷ representa hidrógeno,
 55 R²⁸ representa hidrógeno,
 R⁴ representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión a $-C(R^5)(AR^3)N-$,

R^{22} representa hidrógeno, flúor, cloro y trifluorometilo,

5 R^{23} representa hidrógeno, flúor, cloro y trifluorometilo, siendo al menos uno de los restos R^{22} y R^{23} distinto de hidrógeno,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^{29} representa hidrógeno,

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

10 Además son especialmente preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I-B), en la que

A representa $-C(R^{6A}R^{6B})-*$ o $-C(R^{6A}R^{6B})-C(R^{7A}R^{7B})-*$,

en las que

* representa el sitio de unión a R^3 ,

15 R^{6A} representa hidrógeno o trifluorometilo,

R^{6B} representa hidrógeno,

R^{7A} representa hidrógeno,

R^{7B} representa hidrógeno,

20 R^1 representa alquilo (C_2-C_4), alquenido (C_2-C_4) o ciclopropilo, estando sustituidos el alquilo (C_2-C_4) y el alquenido (C_2-C_4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo flúor, hidroxilo, oxo y trifluorometilo,

R^2 representa fenilo,

estando sustituido el fenilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor y cloro,

25 R^3 representa amino, $-NR^8-C(=O)-R^9$, $-NR^{10}-SO_2-R^{11}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ o $-NR^{16}-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, en las que

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa metilo,

R^{10} representa hidrógeno,

R^{11} representa metilo o etilo,

30 R^{14} representa hidrógeno o metilo,

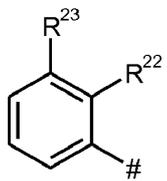
R^{15} representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^{16} representa hidrógeno,

R^{17} representa hidrógeno o metilo,

35 R^{18} representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^4 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión a $-C(R^5)(AR^3)N-$,

40 R^{22} representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxilo,

R^{23} representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxilo, siendo al menos uno de los restos R^{22} y R^{23} distinto de hidrógeno,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

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

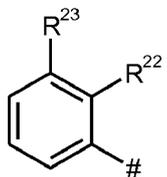
En particular son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I-B), en la que

45 A representa $-C(R^{6A}R^{6B})-*$ o $-C(R^{6A}R^{6B})-C(R^{7A}R^{7B})-*$,

en las que

* representa el sitio de unión a R^3 ,

- R^{6A} representa hidrógeno o trifluorometilo,
 R^{6B} representa hidrógeno,
 R^{7A} representa hidrógeno,
 R^{7B} representa hidrógeno,
 5 R¹ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo,
 R² representa fenilo,
 estando sustituido el fenilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor y cloro,
 R³ representa -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR¹⁰-SO₂-R¹¹, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸,
 en las que
 10 R⁸ representa hidrógeno,
 R⁹ representa metilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa metilo o etilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 15 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R⁴ representa un grupo de fórmula



- 20 en la que
 # representa el sitio de unión a -C(R⁵)(AR³)N-,
 R²² representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,
 R²³ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, siendo al menos uno de los restos R²² y R²³ distinto de
 25 hidrógeno,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,

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

- También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que R² representa p-clorofenilo.

- 30 También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

R² representa fenilo o tienilo,

pudiendo estar sustituidos el fenilo y el tienilo con 1 sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi,

- 35 También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo.

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa 3,3,3-trifluoropropilo.

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo.

- 40 También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

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

estando sustituidos el alquilo (C₂-C₄) y el alquenilo (C₂-C₄) con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo flúor, hidroxilo, oxo y trifluorometilo,

- 45 También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa ciclopropilo.

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

R³ representa -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸,

R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,

5

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

R³ representa -NR¹⁰-SO₂-R¹¹,
 en la que
 R¹⁰ representa hidrógeno y
 R¹¹ representa metilo o etilo,

10

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I), en la que

R³ representa -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸ o -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, en las que
 en las que R¹⁶ y R¹⁷, conjuntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxoimidazolidin-1-ilo o de 2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-ilo,
 R¹⁹ y R²⁰, conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo o de 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo.

15

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I), en la que

R³ representa -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸ o -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, en las que
 en las que R¹⁶ y R¹⁷, conjuntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxoimidazolidin-1-ilo,
 R¹⁹ y R²⁰, conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo.

20

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que A representa -CH₂-CH₂-.

25

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que A representa -CH₂-.

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa hidrógeno.

30

También son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa metilo.

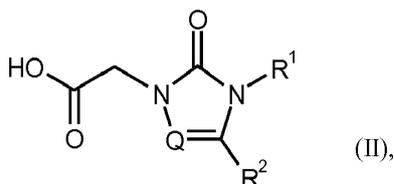
Las definiciones de restos dadas en particular en las combinaciones o combinaciones preferentes de restos respectivas se sustituyen a voluntad, independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas, también por definiciones de restos de otras combinaciones.

35

Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes indicados anteriormente.

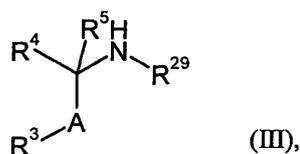
Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) según la invención caracterizado porque

[A] un compuesto de la fórmula (II)

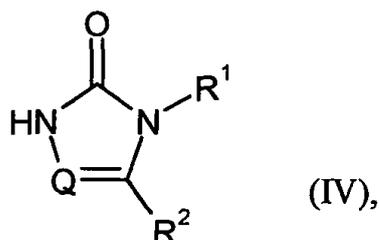


40

en la que Q, R¹ y R² tienen respectivamente los significados dados anteriormente, en un disolvente inerte con la activación de una función ácido carboxílico se combina con un compuesto de la fórmula (III)

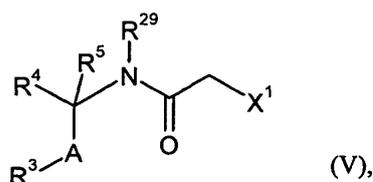


en la que A, R³, R⁴, R⁵ y R²⁹ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,
o
n compuesto de la fórmula (IV)



5

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



10

en la que A, R³, R⁴, R⁵ y R²⁹ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,
y
X¹ representa un grupo saliente, como por ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,

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

15

Disolventes inertes para la etapa del procedimiento (II) + (III) → (I) son por ejemplo éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, éter de dimetilglicol o éter de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Además es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Son preferentes diclorometano, tetrahydrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

20

25

30

35

Como agente de condensación para la formación de amida en la etapa del procedimiento (II) + (III) → (I) son adecuados, por ejemplo, carbodiimidas como *N,N'*-dietilimida, *N,N'*-dipropilimida, *N,N'*-diisopropilimida, *N,N'*-dicyclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroforniato de isobutilo, anhídrido de ácido propanosulfónico, éster dietílico de ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-2-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonatos o hidrogenocarbonatos de sodio o de potasio, o bases orgánicas como trialkilamina, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina. Preferentemente se usa EDC en combinación con HOBt o TBTU en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina.

La condensación (II) + (III) → (I) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +60 °C, preferentemente de 0 °C a +40 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, aumentada o reducida (por

ejemplo entre 50 y 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

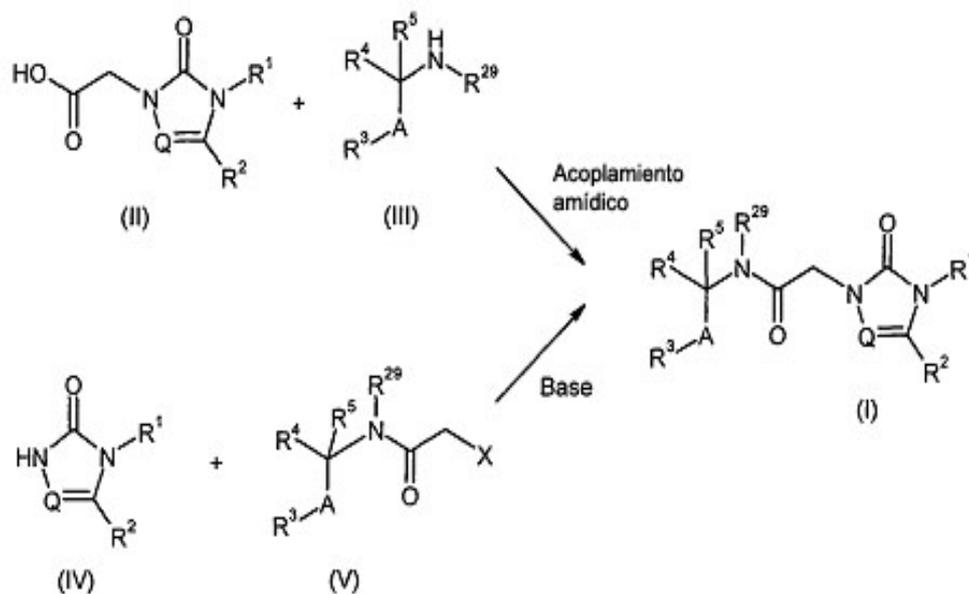
Disolventes inertes para la etapa del procedimiento (IV) + (V) → (I) son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol,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

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

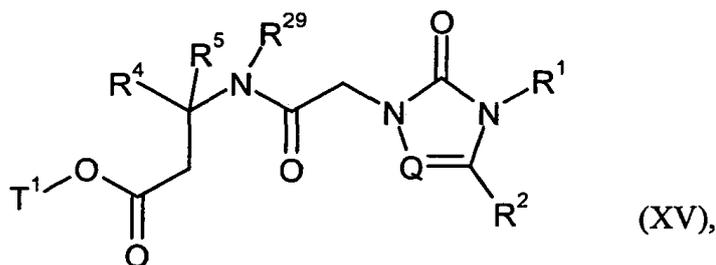
La base, a este respecto, se usa en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente en una cantidad de 1 a 2,5 mol, con relación a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100°C, preferentemente de +20 °C a +80°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse por medio del esquema de síntesis siguiente:

Esquema 1



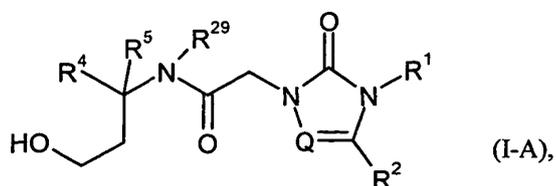
25 Alternativamente pueden prepararse también compuestos de la fórmula (I) en la que A representa -CH₂- o -CH₂-CH₂- reduciendo un compuesto de la fórmula (XV)



en la que Q, R¹, R², R⁴, R⁵ y R²⁹ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,
y

T¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

- 5 en un disolvente inerte en presencia de un reductor adecuado en un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que Q, R¹, R², R⁴, R⁵ y R²⁹ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,
y modificando adicionalmente el compuesto (I-A) dado el caso según reacciones y procedimientos conocidos por el
experto como por ejemplo sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones,
10 reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación,
esterificación, disociación de ésteres, eterificación, disociación de éteres, así como introducción y eliminación de
grupos de protección temporales.

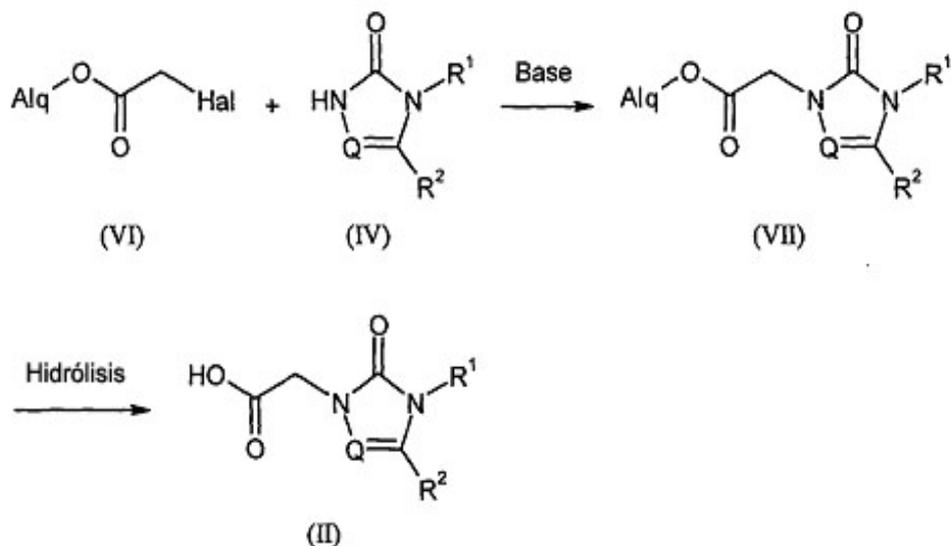
Como disolvente inerte para la etapa del procedimiento (XV) → (I-A) son adecuados, a este respecto, alcoholes
como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, o éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, éter
15 dimetílico de glicol, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol, o hidrocarburos halogenados como
diclorometano, triclorometano, tetraclorocarbono o 1,2-dicloroetano, u otro disolvente como dimetilformamida.
Además es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se usan preferentemente dimetiloxietano y
tetrahydrofurano.

Como reductores son adecuados para la etapa del procedimiento (XV) → (I-A) borohidruros, como por ejemplo
20 borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio o cianoborohidruro de sodio, hidruros de
aluminio como por ejemplo hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio o hidruro de
diisobutilaluminio, diborano o complejo borano tetrahydrofurano.

La reacción (XV) → (I-A) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60°C, preferentemente de
0 °C a +40°C.

- 25 Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse mediante alquilación inducida por bases de compuestos de la
fórmula (IV) para dar compuestos N² sustituidos (VII) y la subsiguiente hidrólisis del éster (véase el esquema 2):

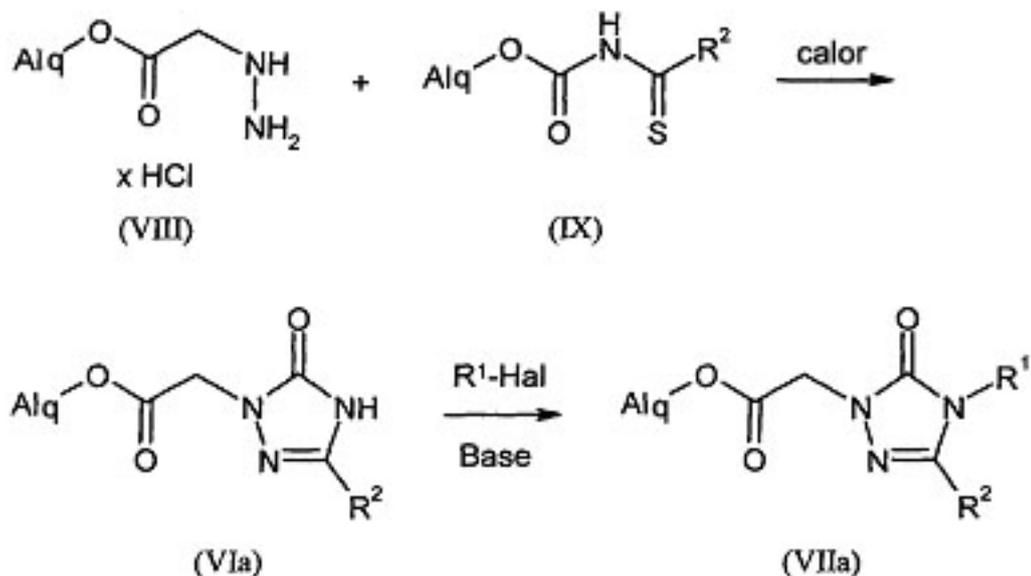
Esquema 2



[Alq = alquilo, Hal = Halógeno].

- 5 Los compuestos de la fórmula (VII) en la que Q representa N pueden prepararse alternativamente también a partir de *N*-(alcoxycarbonyl)ariltioamidas de la fórmula (IX) conocidas por la bibliografía [véase por ejemplo M. Arnsald, W.P. Neumann, *J. Org. Chem.* 58 (25), 7022-7028 (1993); E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* 41 (6), 962-965 (1976)] mediante reacción con ésteres de hidrazino de la fórmula (VIII) y la subsiguiente alquilación en N 4 de las triazolonas (X) (esquema 3):

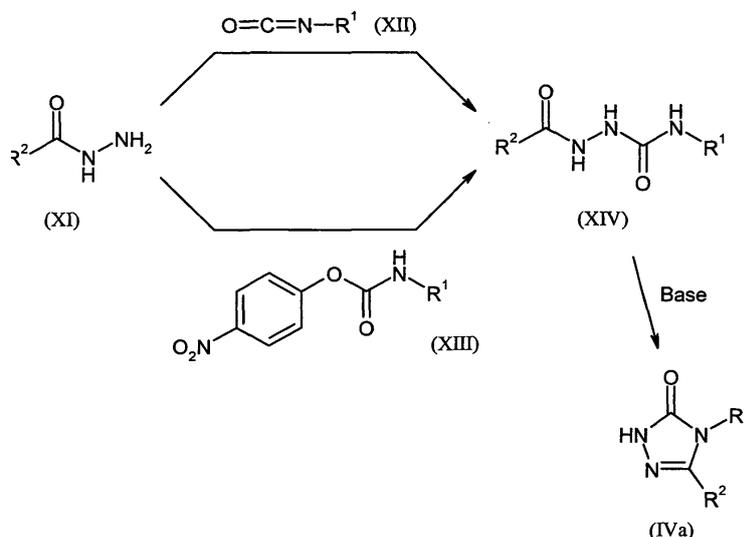
Esquema 3



10

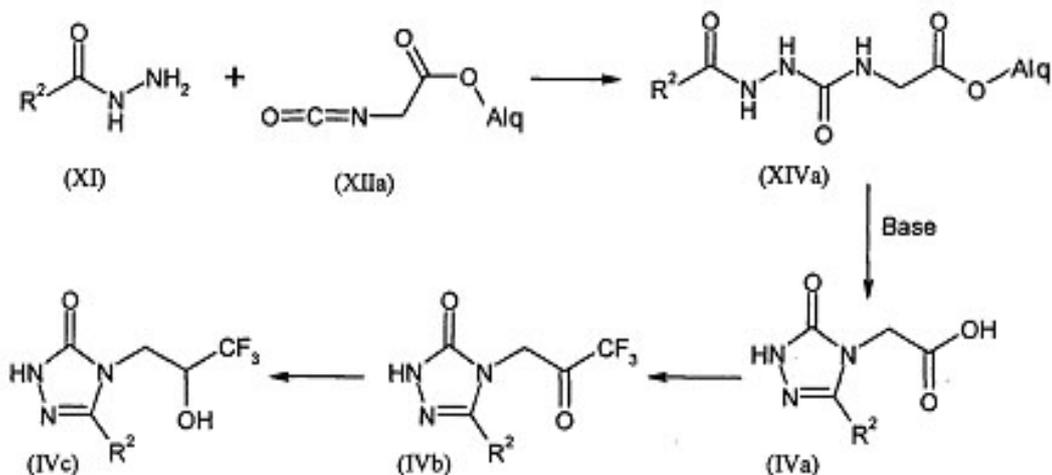
Los compuestos de la fórmula (IV) en la que Q representa N pueden prepararse a partir de hidrazidas de ácido carboxílico de la fórmula (XI) mediante reacción con isocianatos de la fórmula (XII) o carbamatos de nitrofenilo de la fórmula (XIII) y la subsecuente ciclación inducida por bases del intermedio hidrazincarboxamida (XIV) (esquema 4):

Esquema 4



- 5 El compuesto en el que R¹ corresponde al sustituyente CH₂CH(OH)CF₃ se hace reaccionar siguiendo en primera instancia el esquema 4 a partir de isocianatoacetato de alquilo (XIIa) y (XI) dando (XIVa). La ciclación básica siguiente da como resultado triazolona (IVa). La introducción del grupo CF₃ se realiza haciendo reacción (Iva) con anhídrido de ácido trifluoroacético en piridina. La cetona resultante (IVb) puede transformarse mediante reducción en (IVc) (esquema 5):

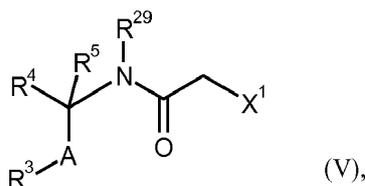
Esquema 5



- 10 Los compuestos de las fórmulas (III), (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII), (XIIa) y, (XIII) están disponibles comercialmente en formas variadas, son conocidos por la bibliografía, o pueden obtenerse análogamente a procedimientos conocidos por la bibliografía o como se describe en partes experimentales del presente documento.

- 15 Otros compuestos según la invención también pueden prepararse dado el caso transformando los grupos funcionales de los distintos sustituyentes, en particular los indicados con R¹ y R³, a partir de los compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan de acuerdo con procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, disociación de ésteres, eterificación, disociación de éteres, así como introducción y eliminación de grupos de protección temporales.

- 20 Además, la presente invención comprende compuestos de fórmula (V)



en la que

A representa -CH₂-,

X¹ representa halógeno, mesilato o tosilato,

5 R³ -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR¹⁰-SO₂-R¹¹, -SO₂-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰,
-S(=O)_nR²¹ o -NR²⁶-SO₂-NR²⁷R²⁸,

en las que

R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa metilo,

10 R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ representa metilo o etilo,

R¹² representa metilo,

R¹³ representa metilo,

R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,

15 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R¹⁶ representa hidrógeno,

R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo, o

20 R¹⁶ y R¹⁷ conjuntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxoimidazolidin-1-ilo o un anillo de 2-oxotetrahidropirimidin-1 (2H)-ilo,

R¹⁹ representa hidrógeno,

R²⁰ representa metilo o etilo, o

R¹⁹ y R²⁰ conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo o 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo,

25 n representa el número 0 o 2,

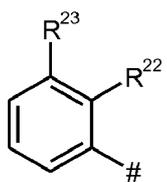
R²¹ representa metilo,

R²⁶ representa hidrógeno,

R²⁷ representa hidrógeno,

R²⁸ representa hidrógeno,

30 R⁴ representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión a -C(R⁵)(AR³)N-,

35 R²² representa hidrógeno, flúor, cloro y trifluorometilo,

R²³ representa hidrógeno, flúor, cloro y trifluorometilo, siendo al menos uno de los restos R²² y R²³ distinto de hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R²⁹ representa hidrógeno.

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

Respecto a los compuestos según la invención se trata de potentes antagonistas del receptor V1a/V2 selectivos duales que inhiben la actividad de la vasopresina *in vitro* e *in vivo*.

45 Los compuestos según la invención son adecuados particularmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En este contexto se pueden mencionar como enfermedades objetivo, por ejemplo y preferentemente: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, angina pectoris

estable e inestable, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, conmoción, arterioesclerosis, arritmias atriales y ventriculares, ataques transitorios e isquémicos, apoplejía, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos circulatorios, hipertonia pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y de las arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas, formación de edema como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardíaca, y restenosis como después de terapias trombolíticas, angioplastias percutáneas transluminales (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación.

En el sentido de la presente invención, el concepto insuficiencia cardíaca comprende también otras formas patológicas específicas o relacionadas como insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, lesión cardíaca congénito, lesión valvular, insuficiencia cardíaca por lesión valvular, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, lesión valvular combinada, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, enfermedad de depósito cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para usar como diuréticos para el tratamiento de edemas y en caso de trastornos electrolíticos, en particular en caso de hiponatremia hipervolémica y euvolémica.

Los compuestos según la invención son adecuados además para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística (PCKD) y de los síntomas de secreción de ADH inadecuada (SIADH).

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de cirrosis hepática, ascitis, diabetes mellitus y deuteropatías diabéticas, como por ejemplo neuropatía y nefropatía, de deficiencia renal aguda y crónica, así como de insuficiencia renal crónica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos nerviosos centrales como estados de pánico y depresiones, de glaucoma y de cáncer, en particular de tumores pulmonares.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asmáticas, enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias (COPD), estados de dolor, hipertrofia prostática, incontinencia, inflamación de la vejiga, vejiga hiperactiva, enfermedades de las cápsulas suprarrenales como por ejemplo feocromocitoma y apoplejía de las cápsulas suprarrenales, enfermedades del intestino como por ejemplo enfermedad de Crohn y diarrea, o trastornos de la menstruación como por ejemplo dismenorrea o de endometriosis.

Son objeto de la presente invención por lo tanto compuestos según la invención de la fórmula (I) para su uso el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos, o cuando sea necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula (I) en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en diuréticos, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, nitratos orgánicos, donadores de NO y sustancias con actividad inotrópica positiva, en particular para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados para ello son de mencionar, por ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO de inhalación;
- diuréticos, en particular diuréticos de asa, así como tiacidas y diuréticos similares a tiacida;
- compuestos con actividad inotrópica positiva, como por ejemplo glucósidos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;

- compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP) y/o adenosinmonofosfato cíclico (cAMP), como por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 como amrinona y milrinona;
- 5 • péptidos natriuréticos, como por ejemplo "péptido natriurético atrial" (ANP, anaritida), "péptido natriurético tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético tipo B" (CNP), así como urodilatina;
- sensitizador del calcio, como por ejemplo y preferentemente levosimendano;
- activadores de guanilatociclasa independientes de NO y hemo, como en particular cinaciguat y los compuestos que se describen en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 10 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, como en particular riociguat y los compuestos que se describen en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- inhibidores de elastasa neutrófila humana (HNE), como por ejemplo sivelestat o DX890 (reltran);
- 15 • los compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señales, como por ejemplo inhibidores de tirosinquinasa, en particular sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- 20 • agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que reducen la tensión arterial, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e 25 inhibidores de quinasa rho; y/o
- sustancias que modifican el metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas del receptor de tiroideas, inhibidores de colesterinsintasa como por ejemplo y preferentemente inhibidores de HMG CoA reductasa o escualeno sintasa, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de absorción de 30 colesterolina, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un diurético, como por ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, 35 clorotalidon, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, clicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno. Se entiende por agentes con actividad antitrombótica preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación 40 con un inhibidor de agregación de trombocitos, como por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de trombina tal como, por ejemplo y preferentemente, ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como, por ejemplo y preferentemente, tirofibano o 45 abciximab. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de factor Xa, como por ejemplo y preferentemente rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM). En una forma de realización preferente, los compuestos según 50 la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como, por ejemplo y preferentemente, cumarina. Por principios activos que reducen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de

renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e inhibidores de quinasa rho así como los diuréticos.

En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de calcio tal como, por ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

5 En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de angiotensina AII, como por ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de ACE tales como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de vasopeptidasa o inhibidor de endopeptidasa neutral (NEP). En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de endotelina tales como, por ejemplo y preferentemente bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de renina tales como, por ejemplo y preferentemente, aliskireno, SPP-600 o SPP-800. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1 tal como, por ejemplo y preferentemente, prazosina. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un bloqueante de receptor beta tal como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, como por ejemplo y preferentemente espironolactona, eplerenona, canrenona o canreonato de potasio. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de quinasa rho, como por ejemplo y preferentemente fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049. Por sustancias que modifican el metabolismo de las grasas se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterinsintasa como inhibidores de HMG CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterolina, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).

10
15
20
25
30

En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de CETP, como por ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETI-1). En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un agonista del receptor tiroideo tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiromo (CGS 26214). En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de HMG CoA reductasa de la clase de las estatinas, como por ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa, como por ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de MTP, como por ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un agonista de PPAR-gamma tal como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de PPAR-delta tal como, por ejemplo y preferentemente, GW501516 o BAY 68-5042. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de absorción de colesterolina, como por ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo y preferentemente, orlistat. En una forma de realización preferente los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un adsorbente de ácidos biliares polimérico, como por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares tal como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635. En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente conjuntamente con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como estos para su uso para los fines mencionados anteriormente.

35
40
45
50
55
60

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

5 Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

10 Para la aplicación oral son adecuados según el estado de la técnica formas de aplicación de buen funcionamiento que suministran los compuestos según la invención rápida y/o modificadamente, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o retardantes o insolubles que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

15 La administración parenteral puede tener lugar evitando la etapa de reabsorción (por vía, por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparadas de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

20 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo las formas farmacéuticas para inhalación (inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral y la intravenosa.

25 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de aplicación indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras cosas, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

30 En general se considera una ventaja administrar, en el caso de administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En el caso de administración oral, la dosis asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y, de forma muy particularmente preferente, a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

40 No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del punto temporal o del intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior indicado. En caso de administrar cantidades más grandes puede ser recomendable repartir las mismas entre varias dosis individuales durante el día.

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

45 Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

50	BOC	terc-butoxicarbonilo
	CI	ionización química (en EM)
	IQD	ionización química directa (en EM)
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
55	DMSO	dimetilsulfóxido

	d.t.	del valor teórico (en rendimientos)
	EDC	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
	eq.	equivalente(s)
	IEP	ionización por electropulverización (en EM)
5	CG/EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases
	sat.	saturado
	h	hora(s)
	HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
10	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
	AV	alto vacío
	conc.	concentrado
	CL/EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
15	LiHMDS	hexametildisilazano de litio
	min	minuto(s)
	EM	espectroscopía de masas
	MTBE	éter metil terc-butílico
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	rac	racémico / racemato
20	F _r	factor de retención (en cromatografía de capa fina sobre gel de sílice)
	TA	temperatura ambiente
	T _r	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano
25	TMOF	trimetilortoformiato
	UV	espectrometría ultravioleta
	v/v	relación volumen a volumen (una solución).

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

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

35 **Procedimiento 2:** Tipo de aparato de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna : Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml) → 5,00 min 100 % de A; estufa: 50°C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

40 **Procedimiento 3:** instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; estufa: 50°C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

45 **Procedimiento 4:** instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Procedimiento 5: instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; estufa: 50°C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

50 **Procedimiento 6:** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

55 **Procedimiento 7:** Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,1 min 100 % caudal: 2,5 ml/min; estufa: 55°C; caudal 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa quirál): Fase de gel de sílice estacionaria quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); columna: 670 mm x 40 mm, caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detector UV 260 nm. agente de elución: iso-hexano / acetato de etilo 30 : 70.

Procedimiento 8a: agente de elución: iso-hexano / acetato de etilo 10 : 90 (v/v); caudal: 50 ml/min.

- 5 Procedimiento 9 (HPLC analítica quirál): Fase de gel de sílice estacionaria quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm, agente de elución acetato de etilo 100 %, caudal: 1 ml/min; temperatura: 24 °C; detector UV 265 nm.

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

Procedimiento 11 (HPLC preparativa quirál): fase estacionaria Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm, columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detección UV: 230 nm. Distintos agentes de elución:

Procedimiento 11a: agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 70: 30 (v/v); caudal: 20 ml/min.

Procedimiento 11b: agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 50: 50 (v/v); caudal: 18 ml/min.

- 15 Procedimiento 11c: agente de elución: iso-hexano/metanol/etanol 70:15:15; (v/v/v); caudal: 20 ml/min

Procedimiento 11d: agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 75: 25 (v/v); caudal: 15 ml/min

Procedimiento 12 (HPLC analítica quirál): fase estacionaria Daicel Chiralcel OD-H, columna: 250 mm x 4 mm, caudal: 1 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 230 nm. Distintos agentes de elución:

Procedimiento 12a: agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 1:1 (v/v);

- 20 Procedimiento 12b: agente de elución: iso-hexano / metanol / etanol 70 : 15 : 15 (v/v/v)

Procedimiento 12c: agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 75:25 (v/v);

- 25 Procedimiento 13 (HPLC preparativa quirál): Fase de gel de sílice estacionaria quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); columna: 600 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de etapa acetato de etilo / metanol 1:1 (0 – 17 min) → acetato de etilo (17,01 min hasta 21 min)→ acetato de etilo / metanol 1:1 (21,01 min hasta 25 min); caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detector UV 265 nm.

Procedimiento 13a: como el procedimiento 13 pero eluyente: 0-5,08 min iso-hexano / acetato de etilo 10 :90, después acetato de etilo 100 %

Procedimiento 13b: agente de elución: acetato de etilo al 100 %

Procedimiento 14 (HPLC analítica quirál): como el procedimiento 9 pero un caudal de 2 ml / min.

- 30 Procedimiento 15 (HPLC preparativa quirál): Fase de gel de sílice estacionaria quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-L-iso-leucin-3-pentilamida); columna: 430 mm x 40 mm, caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detector UV 265 nm. Distintos agentes de elución:

Procedimiento 15a: acetato de etilo al 100 %

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

- 35 Procedimiento 16 (HPLC analítica quirál): Fase de gel de sílice estacionaria quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-L-iso-leucin-3-pentilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm, eluyente acetato de etilo al 100 %, caudal: 2 ml/min, temperatura: 24°C; detector UV 265 nm.

- 40 Procedimiento 17 (HPLC preparativa quirál): Fase de gel de sílice estacionaria quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-L-leucina-(+)-3-pinanmetilamida); columna: 600 mm x 30 mm, caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detector UV 265 nm. Distintos agentes de elución:

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

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

Procedimiento 17c: iso-hexano / acetato de etilo 50 : 50

Procedimiento 17d: acetato de etilo al 100 %

- 45 Procedimiento 17e: iso-hexano / acetato de etilo 40 : 60

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

Procedimiento 18 (HPLC analítica quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-(+)-3-pinanmetilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm, temperatura 24°C; detector UV 265 nm.

5 Procedimiento 18a: eluyente: iso-hexano / acetato de etilo 50 : 50, caudal: 2 ml/min.

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

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

10 Procedimiento 19 (HPLC preparativa): columna Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % de B, 3 min 10 % de B, 30 min 95 % de B, 42 min 95 % de B, 42,01 min 10 % de B, 45 min 10 % de B; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 20 (HPLC preparativa): Columna: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B: metanol; caudal: 50 ml/min; programa: 0 hasta 4,25 min: 90 % de A /10 % de B; 4,26-4,5 min: gradiente hasta el 60 % de B; 4,5-11,5 min: gradiente hasta el 80 % de B; 11,51-17 min gradiente hasta el 100 % de B; 17,01 hasta 19,5 min 100 % de B; 19,51-19,75 gradiente hasta el 40 % de B; 19,76 hasta 20,51 min: 60 % de A / 40 % de B.

Procedimiento 21 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria Daicel Chiralcel AS-H, 5 µm, columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detección UV: 230 nm; caudal: 20 ml/min; distintos agentes de elución:

Procedimiento 21a: eluyente: iso-hexano / iso-propanol 65: 35

Procedimiento 21b: eluyente: iso-hexano / iso-propanol 50: 50; caudal 20 ml / min

20 Procedimiento 22 (HPLC analítica quiral): fase estacionaria Daicel Chiralpak AD-H 5µm, columna: 250 mm x 4 mm; detección UV: 220 nm. Caudal: 1 ml/min; eluyente: iso-hexano / iso-propanol 50:50.

25 Procedimiento 23 (HPLC preparativa): Columna: YMC ODS C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B: metanol; caudal: 50 ml/min; programa: 0 hasta 4,25 min: 90 % de A /10 % de B; 4,26-4,5 min: gradiente hasta el 60 % de B; 4,5-11,5 min: gradiente hasta el 80 % de B; 11,51-17 min gradiente hasta el 100 % de B; 17,01 hasta 19,5 min 100 % de B; 19,51-19,75 gradiente hasta el 40 % de B; 19,76 hasta 20,51 min: 60 % de A / 40 % de B.

Procedimiento 24 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria quiral sobre la base del selector poli-(*N*-metacriloil-L-leucina-terc-butilamida) en columna de gel de vinilo sílice irregular (fraccionada): 250 mm x 20 mm, caudal: 45 ml/min; temperatura: TA; detector UV 260 nm. Distintos agentes de elución:

30 Procedimiento 24a: iso-hexano / acetato de etilo 10 : 90

Procedimiento 24b: iso-hexano / acetato de etilo 20 : 80

Procedimiento 25 (HPLC analítica quiral): fase estacionaria quiral sobre la base del selector poli-(*N*-metacriloil-L-leucina-terc-butilamida) en columna de gel de vinilo sílice irregular (fraccionada): 250 mm x 4 mm, caudal: 1,5 ml/min; temperatura: TA; detector UV 260 nm. Distintos agentes de elución:

35 Procedimiento 25a: iso-hexano / acetato de etilo 20 : 80

Procedimiento 25b: iso-hexano / acetato de etilo 30 : 70

Procedimiento 26 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detección UV: 230 nm; caudal: 20 ml/min; distintos agentes de elución:

Procedimiento 26a: iso-hexano / iso-propanol 65: 35 (v/v)

40 Procedimiento 26b iso-hexano / iso-propanol 80: 20 (v/v)

Procedimiento 26c iso-hexano / iso-propanol 50: 50 (v/v)

Procedimiento 26d iso-hexano / etanol 65 : 35 (v/v)

Procedimiento 26e iso-hexano / etanol 50 : 50 (v/v)

45 Procedimiento 27 (HPLC analítica quiral): fase estacionaria Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, columna: 250 mm x 4 mm; temperatura: 30°C; detección UV: 230 nm. Caudal: 1 ml/min. Distintos agentes de elución:

Procedimiento 27a: iso-hexano / iso-propanol 50: 50 (v/v)

Procedimiento 27b: iso-hexano / iso-propanol 60: 40 (v/v)

Procedimiento 27c: iso-hexano / iso-propanol/ ácido trifluoroacético al 20 % 75: 24: 1 (v/v/v)

Procedimiento 27d: iso-hexano / etanol 50 : 50 (v/v)

5 Procedimiento 28 (HPLC preparativa quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-(+)-3-pinanmetilamida); columna: 600 mm x 40 mm; temperatura: TA; detector UV 265 nm; agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 80: 20 (v/v); caudal: 50 ml/min.

10 Procedimiento 29 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-D-valina-3-pentilamida) en gel de mercaptosílice esférico; columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detector UV 260 nm; agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 60: 40 (v/v); caudal: 20 ml/min.

Procedimiento 30 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-D-valina-3-pentilamida) en gel de mercaptosílice esférico; columna: 250 mm x 4 mm; temperatura: TA; detector UV 260 nm; agente de elución: iso-hexano / iso-propanol 60: 40 (v/v); caudal: 1,5 ml/min.

15 Procedimiento 31 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,1 min 100 % caudal: 2,5 ml/min; estufa: 55°C; caudal 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 Procedimiento 32 (HPLC preparativa): Columna: Reprosil C18, 10 μ m, 250 mm x 40 mm. Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-6 min: 90 % de A /10 % de B; 6-40 min: gradiente hasta el 95 % de B; 40-53 min: 5 % de A /95 % de B; 53,01-54 min: gradiente hasta el 10 % de B; 54,01-57 min: 90 % de A / 10 % de B.

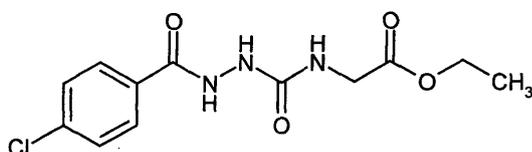
25 Procedimiento 33 (HPLC preparativa quiral): fase estacionaria quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-D-leucina-diciclopropilmetilamida) en gel de vinilo sílice esférico; columna: 670 mm x 40 mm, caudal: 80 ml/min; temperatura: 24°C; detector UV 265 nm. Agente de elución: 0 hasta 7,75 min: 100 % de acetato de etilo; 7,76 min hasta 12,00 min: 100 % de metanol; 12,01 min hasta 16,9 min. 100 % de acetato de etilo.

30 Procedimiento 34: HPLC analítica quiral en condiciones SFC (cromatografía de fluidos supercríticos): fase estacionaria quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-D-leucina-diciclopropilmetilamida) en gel de vinilo sílice esférico; columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 35 °C, agente de elución: CO₂/ metanol 67: 33. Presión: 12000 kPa, caudal: 4 ml; detector UV 250 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

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



35 Se dispuso una suspensión de 12,95 g (75,9 mmol) de 4-clorobenzohidrazida en 50 ml de THF seco a 50 °C y se añadió gota a gota una solución de 10,0 g (77,5 mmol) de 2-isocianatoacetato de etilo en 100 ml de THF seco. Primeramente se formó una solución; después se produjo un precipitado. Al finalizar la adición se agitó la mezcla adicionalmente durante 2 h a 50 °C y se dejó reposar durante la noche a TA. Los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con un poco éter dietílico y se secaron a AV. Se obtuvieron 21,43 g (89 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

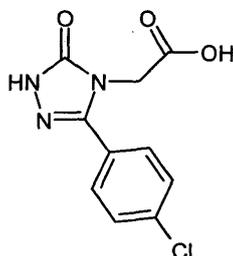
40

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

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = □□10,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,88 (sa., 1H), 4,09 (c, 2H), 3,77 (d, 2H), 1,19 (t, 3H)

Ejemplo 2A

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



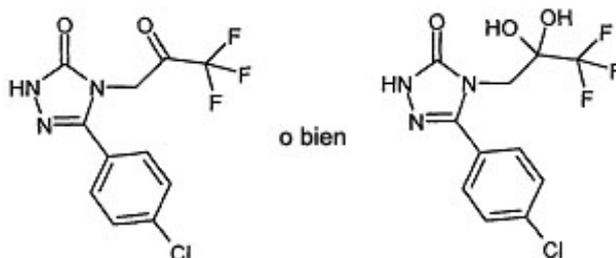
5 A 21,43 g (67,93 mmol) del compuesto del ejemplo 1A se añadieron 91 ml de lejía de hidróxido de sodio 3N y se calentó durante la noche a reflujo. Tras enfriar a TA se ajustó la mezcla a pH 1 añadiendo lentamente ácido clorhídrico a aproximadamente el 20 %. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C al vacío. Rendimiento: 17,55 g (90 % d.t., pureza de aproximadamente el 88 %).

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

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

10 Ejemplo 3A

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



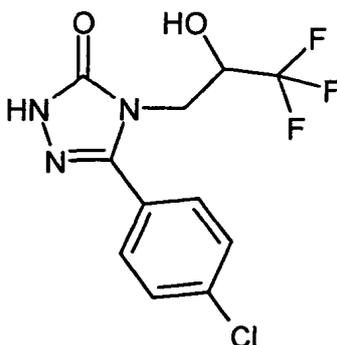
15 Se disolvieron 5g (16,36 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en atmósfera de argón en 200 ml de piridina, y después se añadieron 17,18 g (81,8 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético. A este respecto la temperatura aumentó a aproximadamente 35 °C. Después de 30 min se separó la piridina en un evaporador rotativo y se diluyó el residuo con 1,5 l de ácido clorhídrico 0,5 N. Esta mezcla se calentó hasta 70 °C y después se filtró en caliente. El sólido se lavó con algo de agua. El filtrado total se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después
20 con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se sacaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo se secó a AV. Rendimiento: 3,56 g (68 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de hidrato.

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

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

25 Ejemplo 4A

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



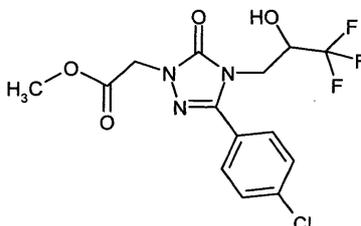
Se disolvieron 3,56 g (11 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 100 ml de metanol y se añadieron, con refrigeración con hielo, 3,75 g (99 mmol) de borohidruro de sodio (generación de gas). Después de 1,5 h se añadieron lentamente 200 ml de ácido clorhídrico 1M. El metano se separó en el evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se sacaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 3,04 g (90 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

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

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

Ejemplo 5A

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



Se disolvieron 3,04 g (9,9 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 100 ml de acetonitrilo y se añadieron 1,07 g (9,9 mmol) de cloroacetato de metilo, 2,73 g (19,8 mmol) de carbonato de potasio y una punta de espátula de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar hasta TA y se filtró. Se eliminaron los componentes volátiles del filtrado y el residuo se secó a AV. Rendimiento: 3,70 g (89 % d.t.) del compuesto del epígrafe con una pureza de aproximadamente el 90 %.

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

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

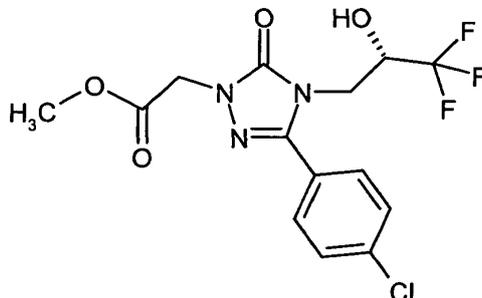
El compuesto racémico del ejemplo 5A puede separarse por HPLC preparativa en fase quiral en sus enantiómeros del ejemplo 6A y del ejemplo 7A, como se ya describe en el documento WO 2007/134862.

Columna: fase de gel de sílice quiral sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; eluyente: gradiente de etapas iso-hexano/acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo → iso-hexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 50 ml/min; temperatura: 24°C; detección UV: 260 nm.

De este modo se obtuvieron 3,6 g de compuesto racémico del ejemplo 5A (disuelto en 27 ml de acetato de etilo y 27 ml de iso-hexano y separado en tres porciones pro la columna), 1,6 g del enantiómero 1 (ejemplo 6A), que eluía primero, y 1,6 g del enantiómero 2 (ejemplo 7A), que eluía posteriormente.

Ejemplo 6A

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

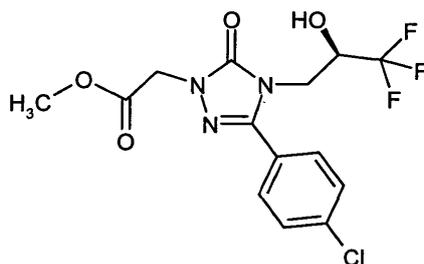


5 Enantiómero que eluye primero en la separación del racemato del ejemplo 5A.

T_r = 3,21 min [columna: fase de gel de sílice quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 7A

10 {3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo (*Enantiómero II*)

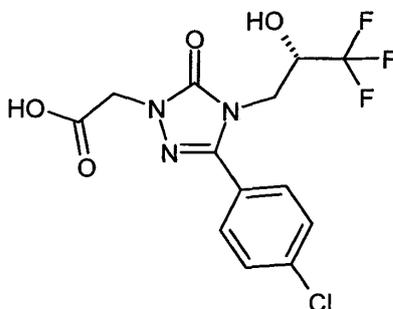


Enantiómero que eluye último en la separación del racemato del ejemplo 5A.

T_r = 4,48 min [columna: fase de gel de sílice quirál sobre la base del selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 8A

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



20 El éster enantioméricamente puro del ejemplo 6A (1,6g, 4,21 mmol) se disuelve en 77 ml de metanol y se añaden 17 ml de solución 1M de hidróxido de litio en agua. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1-2. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y ciclohexano sucesivamente y se filtró por succión en seco. Después del secado posterior a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,1 g, 71 % d.t.).

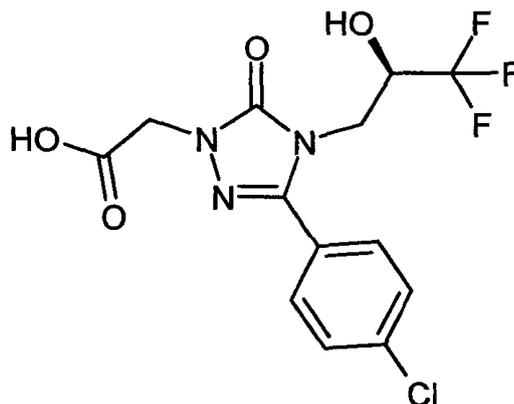
$[a]_D^{20} = +3,4^\circ$ (metanol, $c = 0,37$ g/100 ml)

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

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

5 Ejemplo 9A

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



Se obtuvo el compuesto del epígrafe de forma análoga al ejemplo 8A partiendo del ejemplo 7A.

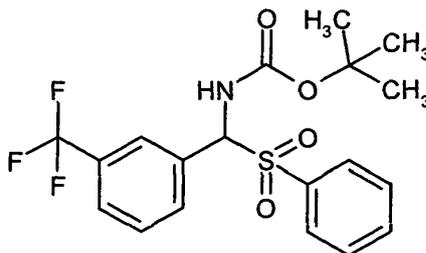
$[a]_D^{20} = -4,6^\circ$ (metanol, $c = 0,44$ g/100 ml)

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

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

Ejemplo 10A

{(Fenilsulfonil)[3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamato de terc-butilo



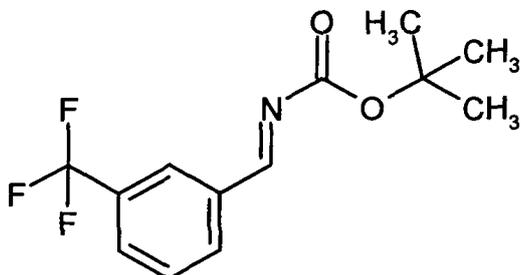
15

Se dispusieron 4,49 g (38,29 mmol) de carbamato de terc-butilo y 12,57 g (76,57 mmol) de benzolsulfonato de sodio en 110 ml de metanol/agua 1:2 y se añadieron sucesivamente 10 g (57,43 mmol) de 3-(trifluorometil)bencenocarbaldehído y 2,87 ml (76,09 mmol) de ácido fórmico. La mezcla se agitó a TA durante 30 h. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y éter dietílico sucesivamente y se filtró por succión en seco. Después del secado posterior a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe (11,2 g, 47 % d.t.).

20 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,86$ (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,71 – 7,77 (m, 1H), 7,59 – 7,70 (m, 3H), 6,25 (d, 1H), 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 11A

{(E)-[3-(Trifluorometil)fenil]metiliden}carbamato de terc-butilo



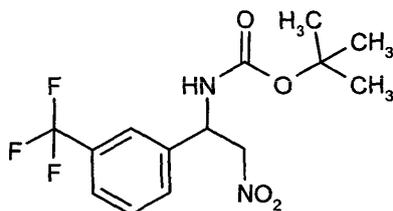
- 5 Se secaron en caliente a AV 10,88 g (78,73 mmol) de carbonato de potasio, se dejaron enfriar en atmósfera de argón hasta TA y se añadieron 127 ml de THF y 5,45 g (13,12 mmol) del compuesto del ejemplo 10A. Se agitó en atmósfera de argón a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta TA y después se filtró sobre celita. Se lavó con THF. Después, el filtrado completo se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio a AV y se obtuvieron 3,63 g (100 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

EM [DCI]: $m/z = 274 (M+H)^+$.

- 10 RMN de 1H (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,95$ (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 12A

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



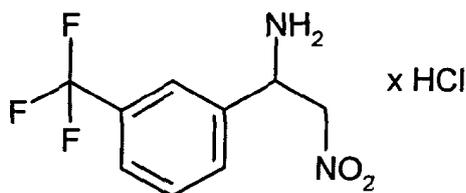
- 15 Se dispusieron 3,6 g (13,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 26 ml de nitrometano y se añadieron 0,69 ml (3,95 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente cada vez dos veces con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo (aproximadamente 5 g) se disolvió en 15 ml de isopropanol a reflujo. Después de enfriar se separó por filtración el producto precipitado, se lavó con algo de isopropanol y filtró con succión en seco. Después del secado posterior a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe: 2,26 g (51 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,33$ min; ES: $m/z = 333 (M-H)^-$

- 25 RMN de 1H (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,88$ (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (t, 2H), 7,59 – 7,65 (m, 1H), 5,31 – 5,44 (m, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,72 – 4,82 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 13A

Clorhidrato de 2-nitro-1-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina



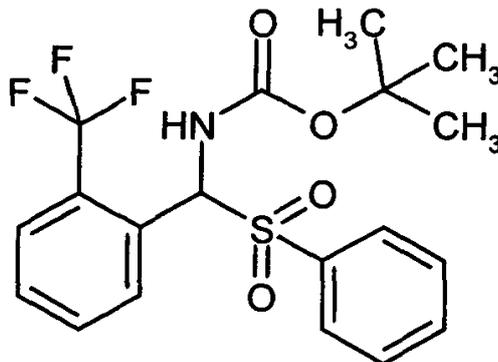
- 30 Se añadieron 340 mg (1,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A a TA a 6,8 ml de solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se seco a AV. Se

obtuvieron 274 mg (99 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,54$ min; $m/z = 235$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,98$ (sa., 3H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 5,17 – 5,36 (m, 3H).

Ejemplo 14A

5 {(Fenilsulfonyl)[2-(trifluorometil)fenil]metil}carbamato de terc-butilo

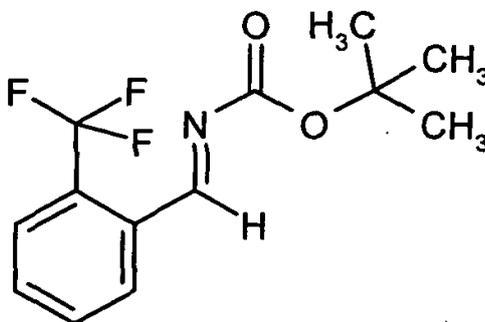


De modo análogo al Ejemplo 10A se obtuvo el compuesto del epígrafe (4,09 g, 34 % d.t.) a partir de 5,00 g (28,7 mmol) de 2-(trifluorometil)benzaldehído.

10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,88$ (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,79 – 7,88 (m, 5H), 7,68 (c, 3H), 6,32 (d, 1H), 1,19 (s, 9H).

Ejemplo 15A

{(E)-[2-(Trifluorometil)fenil]metiliden}carbamato de terc-butilo



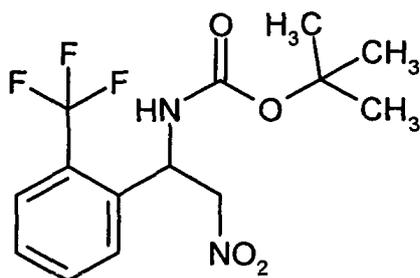
15 De modo análogo al Ejemplo 11A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 4,09 g (9,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A: 2,61 g (97 % d.t.).

EM [DCI]: $m/z = 274$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,02$ (sa., 1H), 8,25 (sa., 1H), 7,90 – 7,97 (m, 1H), 7,85 (dd, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 16A

20 {2-Nitro-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



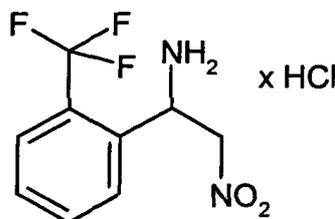
De modo análogo al Ejemplo 12A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 1,50 g (5,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A: 1,54 g (84 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,33$ min; ES: $m/z = 333$ (M-H)⁻

- 5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,04$ (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 5,72 (t, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,62 – 4,71 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 17A

Clorhidrato de 2-nitro-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanamina



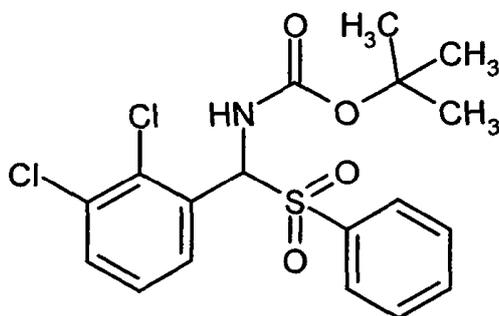
- 10 De modo análogo al Ejemplo 13A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 770 mg (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A: 656 mg (cuant., con ligeras impurezas)

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,99$ min; $m/z = 235$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,22$ (sa., 3H), 8,11 (d, 1H), 7,83 – 7,91 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 5,32 – 5,41 (m, 1H), 5,14 – 5,21 (m, 2H).

15 Ejemplo 18A

[(2,3-Diclorofenil)(fenilsulfonyl)metil]carbamato de terc-butilo

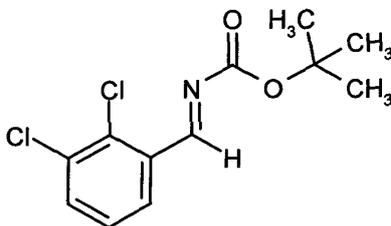


De modo análogo al Ejemplo 10A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 5,00 g (28,6 mmol) de 2,3-diclorobenzolcarbaldehído: 2,22 g (19 % d.t.).

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

Ejemplo 19A

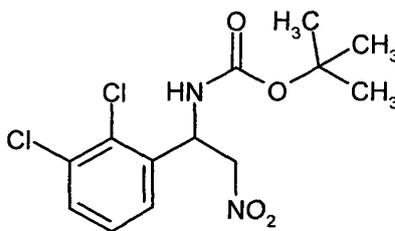
[(E)-(2,3-diclorofenil) metiliden]carbamato de terc-butilo



5 De modo análogo al Ejemplo 11A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 2,22 g (5,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A: 1,38 g (94 % d.t.).

EM [DCI]: $m/z = 274$ (M+H)⁺.RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = \square\square 9,11$ (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 1,52 (s, 9H).**Ejemplo 20A**

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



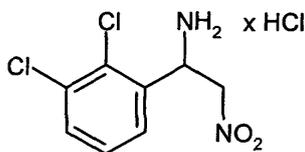
10 De modo análogo al Ejemplo 12A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 1,38 g (5,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A: 865 mg (51 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,17$ min; $m/z = 333$ (M-H)⁻

15 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = \square\square 8,07$ (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,62 (t, 1H), 1,34 (s, 9H).

Ejemplo 21A

Clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-nitroetanamina

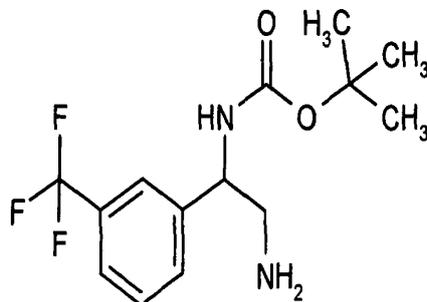


20 De modo análogo al Ejemplo 13A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 430 mg (1,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A: 363 mg (cuant., 90 % de pureza).

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 0,54/0,61$ min; $m/z = 234$ (M+H)⁺RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,03$ (sa., 3H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 5,45 (dd, 1H), 5,22 – 5,28 (m, 2H).

Ejemplo 22A

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



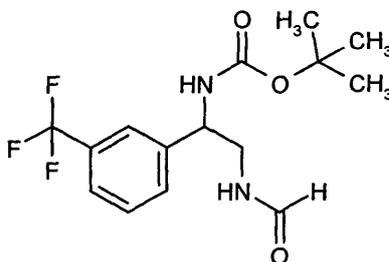
- 5 Se dispusieron 248 mg (1,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en metanol y se añadieron 20 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activo). Se hidrogenó a TA a presión normal. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvieron 300 mg (88 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,74$ min; $m/z = 305$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) (rotámero principal): $\delta = 7,51 - 7,72$ (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 2,63 - 2,77 (m, 2H), 1,63 (sa., 2H), 1,36 (s, 9H).

10 Ejemplo 23A

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



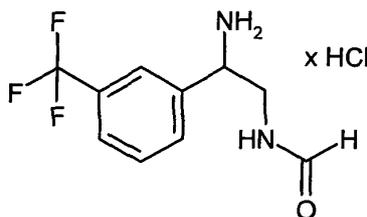
- 15 Se dispusieron 75 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A en 1,5 ml de THF y se añadieron a 0 °C en porciones pequeñas 43,25 mg (0,26 mmol) de formiato de 4-nitrofenilo. Se agitó durante 2 h a 0 °C y a continuación durante la noche a TA. El disolvente se retiró en el evaporador rotatorio, el residuo se recogió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 66 mg (81 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,01$ min; $m/z = 333$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,08$ (sa., 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 - 7,66 (m, 5H), 4,71 (d, 1H), 3,40 (dt, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

20 Ejemplo 24A

Clorhidrato de N-{2-Amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}formamida



Se dispusieron 66 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A en 1,5 ml de diclorometano y se añadieron a TA 1,56 ml de solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se

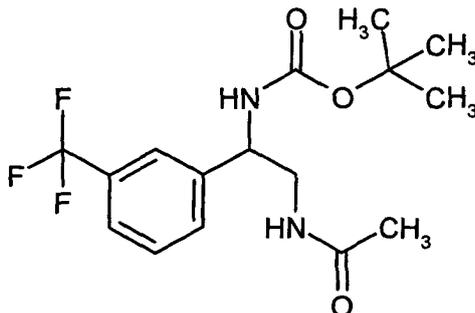
liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 50 mg (94 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,90$ min; $m/z = 233$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,56$ (sa., 3H), 8,19 (sa., 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 – 7,81 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,50 – 3,71 (m, 2H).

Ejemplo 25A

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



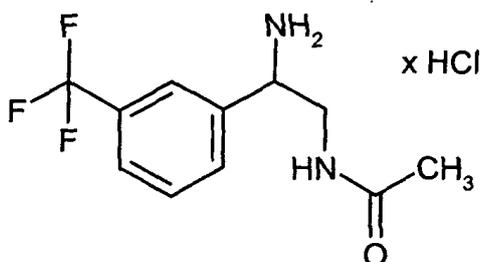
10 Se dispusieron 75 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A en 2,5 ml de diclorometano junto con 60 μ l (0,35 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se añadieron a TA 21 μ l (0,30 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente cada vez dos veces con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio.

15 Después del secado posterior a AV se obtuvieron 88 mg del compuesto del epígrafe (100 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,98$ min; $m/z = 347$ (M+H)⁺

Ejemplo 26A

Clorhidrato de N-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida



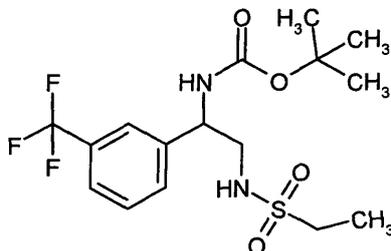
20 De modo análogo al Ejemplo 13A se obtuvieron 70 mg (72 % d.t.) del compuesto del epígrafe partiendo del Ejemplo 25A.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,10$ min; $m/z = 247$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,59$ (sa., 3H), 8,11 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 – 7,80 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,54 – 3,63 (m, 1H), 3,43 – 3,51 (m, 1H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 27A

{2-[(Etilsulfonyl)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*racemato*)



- 5 A una solución del compuesto del Ejemplo 22A (100 mg, 0,33 mmol) en 2 ml de piridina se añaden a TA 62 μ l de cloruro de ácido etanosulfónico (0,66 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 1 h. Después se añaden adicionalmente 16 μ l (0,17 mmol) de cloruro de ácido etanosulfónico. La mezcla se agita durante 1 h adicional, se diluye con acetato de etilo y se extrae con agitación sucesivamente dos veces cada vez con ácido clorhídrico 1M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se
10 obtuvieron 114 mg (88 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

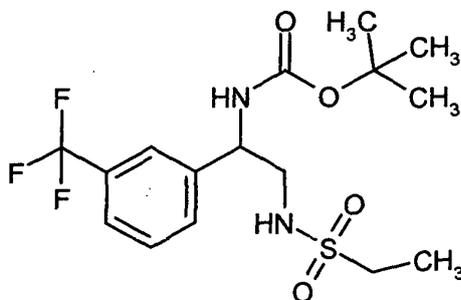
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,24$ min; $m/z = 297$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 7,69$ (sa., 1H), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,49 (da., 1H), 7,16 (ta., 1H), 4,67-4,75 (m, 1H), 3,12 – 3,38 (m, 2H), 2,81 – 2,99 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,10 (t, 3H).

- 15 El compuesto del epígrafe pudo separarse por cromatografía en fase quiral (procedimiento 15a) en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 28A y 29A

Ejemplo 28A

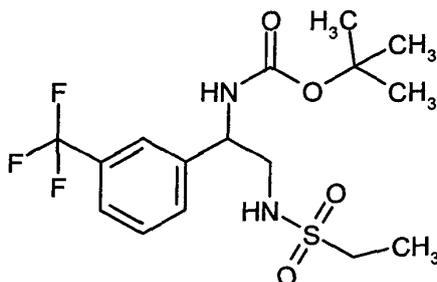
{2-[(Etilsulfonyl)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



- 20 Enantiómero que eluye primero en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 27A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 1,35$ min.

Ejemplo 29A

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

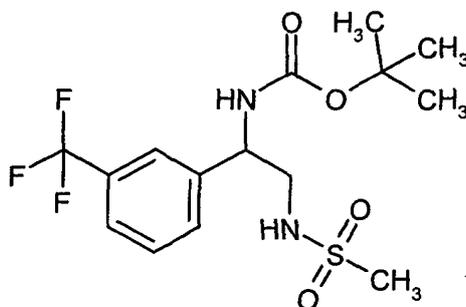


Enantiómero que eluye el último en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 27A según el procedimiento 15a.

HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 4,02$ min.

Ejemplo 30A

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



- 10 A una solución del compuesto del Ejemplo 22A (100 mg, 0,33 mmol) en 2 ml de piridina se añaden a TA 66 μ l (0,66 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico y se agita durante 1 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se extrajo con agitación sucesivamente dos veces cada vez con ácido clorhídrico 1M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 121 mg (96 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

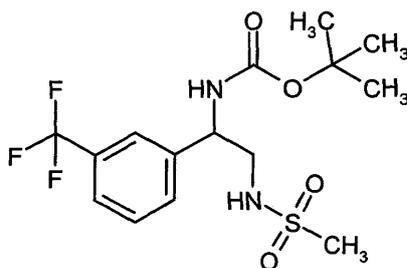
CL/EM [Procedimiento 5]: $R_t = 1,04$ min; ESI pos: $m/z = 297$ (M+H-BOC)⁺, ESI neg.: $m/z = 381$ (M-H)⁻

- 15 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,68$ (sa., 1H), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,50 (da., 1H), 7,15 (ta., 1H), 4,67-4,75 (m, 1H), 3,13- 3,27 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

El compuesto del epígrafe pudo separarse por cromatografía en fase quiral (procedimiento 15a) en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 31A y 32A

Ejemplo 31A

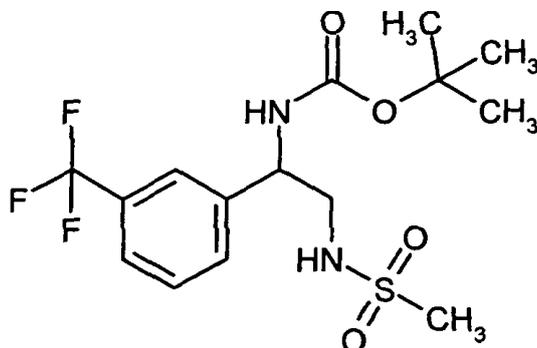
- {2-[(Metilsulfonyl)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



- 20 Enantiómero que eluye primero en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 30A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 1,74$ min.

Ejemplo 32A

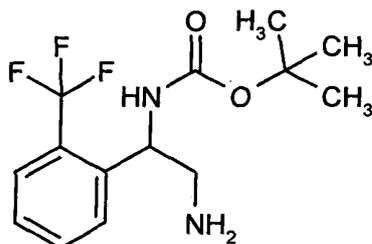
{2-[(Metilsulfonyl)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero II*)



- 5 Enantiómero que eluye el último en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 30A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 3,47$ min.

Ejemplo 33A

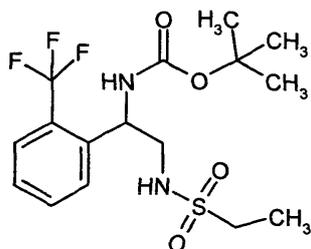
{2-Amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



- 10 En un aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube de la empresa Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS) se hidrogenó una solución de 770 mg (2,30 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 135 ml de metanol (condiciones: cartucho de níquel Raney, caudal de 1 ml/ min, 45°C, presión normal de hidrógeno). La solución resultante se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 669 mg (95 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
- 15 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,39$ min; $m/z = 305$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) (rotámero principal): $\delta = \square \square 7,57 - 7,68$ (m, 3H), 7,51 (sa., 1H), 7,43 (t, 1H), 4,77 (s.a, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,51 (sa., 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 34A

{2-[(Etilsulfonyl)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*racemato*)



- 20 A una solución del compuesto del Ejemplo 33A (100 mg, 0,33 mmol) en 2 ml de piridina se añaden a TA 62 μ l de cloruro de ácido etanosulfónico (0,66 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 1 h. Después se añaden adicionalmente 16 μ l (0,66 mmol) de cloruro de ácido etanosulfónico. La mezcla se agita durante 1 h adicional, se diluye con acetato de etilo y se extrae con agitación sucesivamente dos veces cada vez con ácido clorhídrico 1M,
- 25 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se

obtuvieron 113 mg (87 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

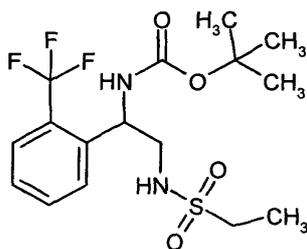
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,24$ min; $m/z = 297$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,75$ (d, 1H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,31 (ta., 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 3,03 – 3,18 (m, 2H), 2,84 – 3,03 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,12 (t, 3H).

- 5 El compuesto del epígrafe pudo separarse por cromatografía en fase quiral (procedimiento 15a) en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 35A y 36A

Ejemplo 35A

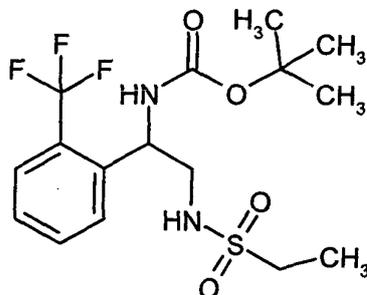
{2-[(Etilsulfonil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



- 10 Enantiómero que eluye primero en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 34A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 1,65$ min.

Ejemplo 36A

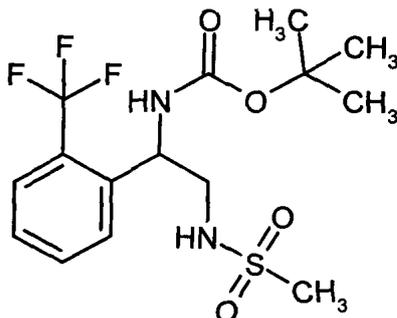
{2-[(Etilsulfonil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero II*)



- 15 Enantiómero que eluye el último en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 34A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 2,86$ min.

Ejemplo 37A

- 20 {2-[(Metilsulfonil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*racemato*)



De modo análogo a la preparación del Ejemplo 30A, partiendo del compuesto del Ejemplo 33A (100 mg, 0,33 mmol), se obtienen 119 mg (95 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

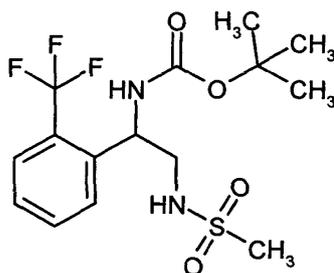
CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,01$ min; ESI pos.: $m/z = 283$ (M+H-BOC)⁺, ESI neg.: $m/z = 381$ (M-H)⁻

5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,73$ (d, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,27 (ta., 1H), 4,98-5,08 (m, 1H), 3,04 – 3,18 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

El compuesto del epígrafe pudo separarse por cromatografía en fase quiral (procedimiento 15 a) en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 38A y 39A

Ejemplo 38A

{2-[(Metilsulfonyl)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



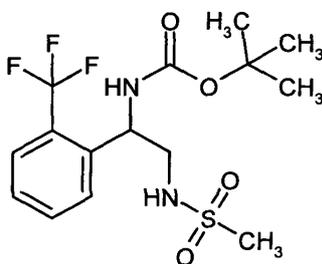
10

Enantiómero que eluye primero en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 37A según el procedimiento 15a.

HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 2,04$ min.

Ejemplo 39A

15 {2-[(Metilsulfonyl)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero II*)

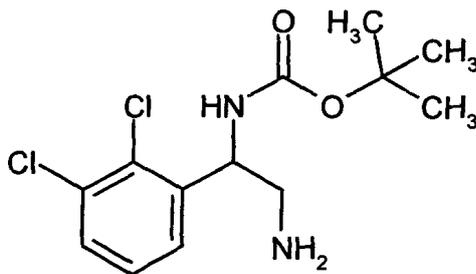


Enantiómero que eluye el último en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 37A según el procedimiento 15 a.

HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 7,41$ min.

20 Ejemplo 40A

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



En un aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube de la empresa Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS) se hidrogenó una solución de 440 mg (2,30 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 100 ml de metanol

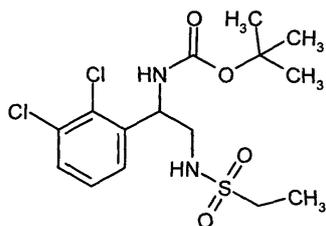
(condiciones: cartucho de níquel Raney, caudal de 1 ml/ min, 40°C, presión normal de hidrógeno). La solución resultante se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 370 mg (91 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,76$ min; $m/z = 305$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = \square 7,55$ (da., 1H) 7,51 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,59 (d, 1H), 1,66 (sa., 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 41A

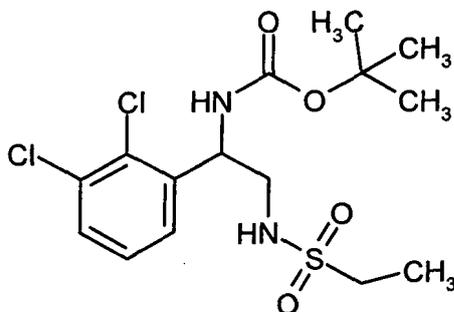
1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(etilsulfonil)amino]etil]carbamato de terc-butilo (*racemato*)



- 10 Según el mismo procedimiento que para el Ejemplo 27A se obtuvieron 101 mg (78 % d.t.) del compuesto del epígrafe partiendo de 100 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A.
CL/EM [Procedimiento 3]: $R_t = 1,21$ min; ESI pos: $m/z = 297$ (M+H-BOC)⁺, ESI neg.: $m/z = 305$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,56$ (dd, 1H), 7,52 (da., 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,29 (ta., 1H), 5,02-5,11 (m, 1H), 3,04 – 3,22 (m, 2H), 2,86 – 3,02 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (t, 3H).
- 15 El compuesto del epígrafe pudo separarse por cromatografía en fase quiral (procedimiento 15 a) en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 42A y 43A

Ejemplo 42A

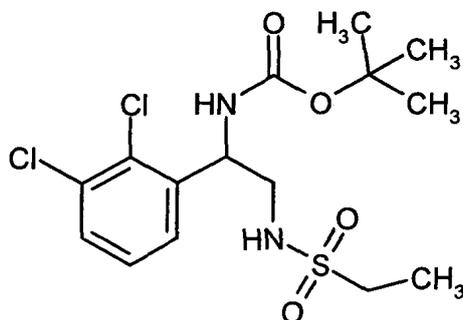
{1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(etilsulfonil)amino]etil]carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



- 20 Enantiómero que eluye primero en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 41A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 1,94$ min.

Ejemplo 43A

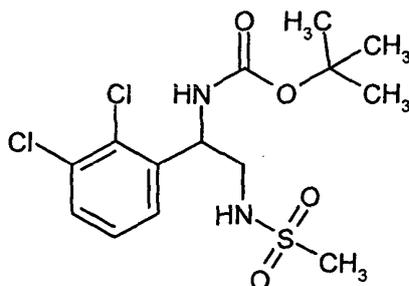
{1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(etilsulfonil)amino]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero II*)



- 5 Enantiómero que eluye el último en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 41A según el procedimiento 15 a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 3,67$ min.

Ejemplo 44A

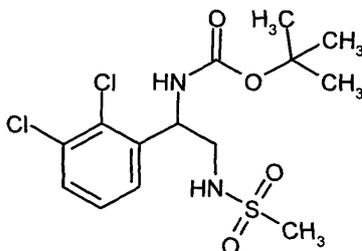
1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]etil}carbamato de terc-butilo (*racemato*)



- 10 De modo análogo a la preparación del Ejemplo 30A, partiendo del compuesto del Ejemplo 40A (100 mg, 0,33 mmol), se obtienen 113 mg (90 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,05$ min; ESI pos: $m/z = 283$ (M+H-BOC)⁺, ESI neg: $m/z = 381$ (M-H)⁻
RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,56$ (dd, 1H), 7,53 (sa., 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 3,05 – 3,23 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).
- 15 El compuesto del epígrafe pudo separarse por cromatografía en fase quiral (procedimiento 15a) en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 45A y 46A

Ejemplo 45A

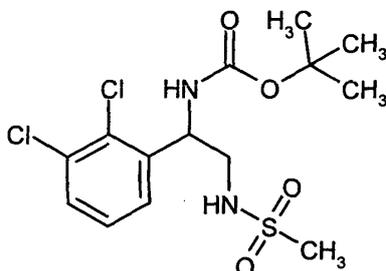
{1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



- 20 Enantiómero que eluye primero en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 44A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 1,88$ min.

Ejemplo 46A

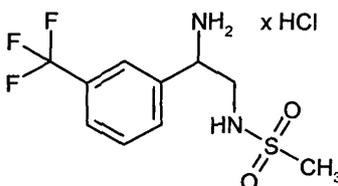
{1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(metilsulfonyl)amino]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero II*)



- 5 Enantiómero que eluye el último en la separación de enantiómeros cromatográfica del Ejemplo 44A según el procedimiento 15a.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 10,30$ min.

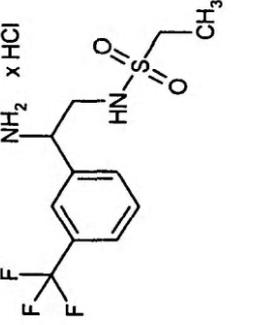
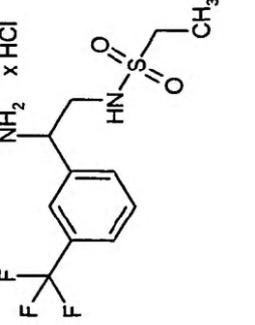
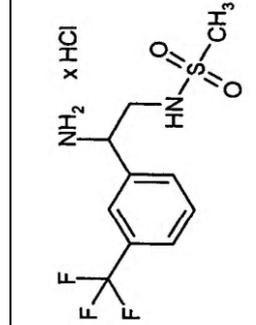
Ejemplo 47A

Clorhidrato de N-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}metanosulfonamida (*enantiómero II*)

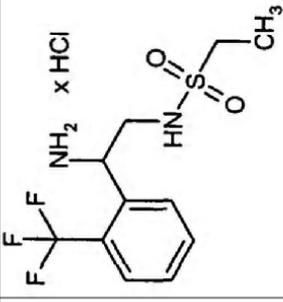
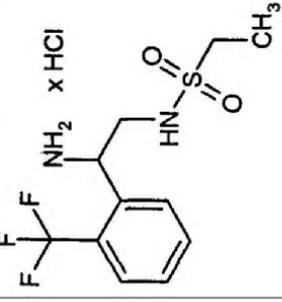
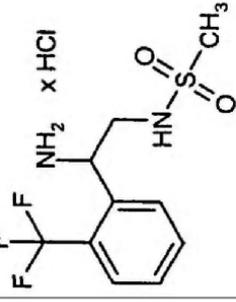


- 10 A una solución de 57 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 32A en 2 ml de diclorometano se añadieron 2 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se dejó con agitación durante 2 h a TA. Los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo 5 ml de diclorometano, se agitó, se concentró de nuevo en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Se obtuvieron 52 mg (cuant.) del compuesto del título con un 85 % de pureza.
- 15 CL/EM [Procedimiento 3]: $R_t = 0,55$ min; ESI pos: $m/z = 283$ (M+H)⁺.

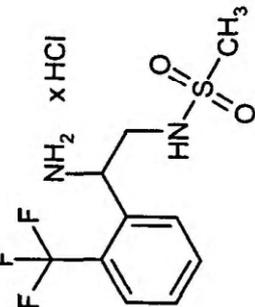
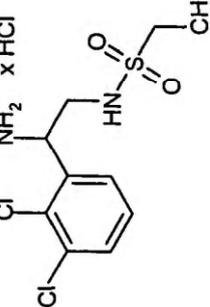
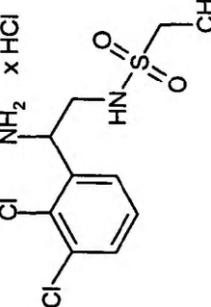
Mediante estos mismos procedimientos se prepararon los ejemplos 48A a 58A.

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Educto Ejemplo N°	Analítica CL-EM
48A	Clorhidrato de N-[2-Amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]etanosulfonamida (<i>enantiómero I</i>)		28A	[procedimiento 4] T _r = 0,55 min; m/z = 297 (M+H) ⁺
49A	Clorhidrato de N-[2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]-etil]-etanosulfonamida (<i>enantiómero II</i>)		29A	[procedimiento 4] T _r = 0,56 min; m/z = 297 (M+H) ⁺
50A	Clorhidrato de N-[2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]-etil]-metanosulfonamida (<i>enantiómero I</i>)		31A	[procedimiento 4] T _r = 0,46 min; m/z = 283 (M+H) ⁺

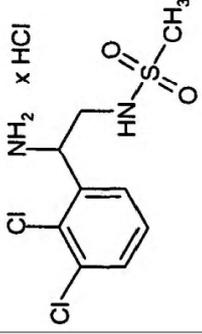
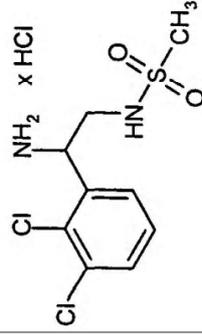
(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Educto Ejemplo N° Analítica CL-EM
51A	Clorhidrato de N-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}-etanosulfonamida (<i>enantiómero I</i>)		35A [procedimiento 4] T _r = 0,50 min; m/z = 297 (M+H) ⁺
52A	Clorhidrato de N-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}-etanosulfonamida (<i>enantiómero II</i>)		36A [procedimiento 4] T _r = 0,49 min; m/z = 297 (M+H) ⁺
53A	Clorhidrato de N-{2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}-metanosulfonamida (<i>enantiómero I</i>)		38A [procedimiento 4] T _r = 0,40 min; m/z = 283 (M+H) ⁺

(continuación)

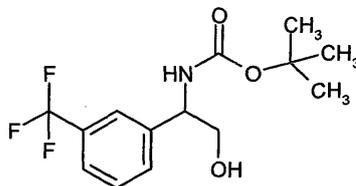
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Educto Ejemplo N°	Analítica CL-EM
54A	Clorhidrato de N-[2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]-etil]-metanosulfonamida (<i>enantiómero II</i>)		39A	[procedimiento 4] T _r = 0,438 min; m/z = 283 (M+H) ⁺
55A	Clorhidrato de N-[2-amino-(2,3-diclorofenil)-etil]-etanosulfonamida (<i>enantiómero I</i>)		42A	[procedimiento 4] T _r = 0,54 min; m/z = 297 (M+H) ⁺
56A	Clorhidrato de N-[2-amino-(2,3-diclorofenil)-etil]-etanosulfonamida (<i>enantiómero II</i>)		43A	[procedimiento 4] T _r = 0,55 min; m/z = 297 (M+H-BOC) ⁺

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Educto Ejemplo N°	Analítica CL-EM
57A	Clorhidrato de N-{2-amino-(2,3-(diclorfenil)-etil)-metanosulfonamida (enantiómero I)}		45A	[procedimiento 4] T _r = 0,45 min; m/z = 283 (M+H) ⁺
58A	Clorhidrato de N-{2-amino-(2,3-(diclorfenil)-etil)-metanosulfonamida (enantiómero II)}		46A	[procedimiento 4] T _r = 0,44 min; m/z = 297 (M+H) ⁺

Ejemplo 59A

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

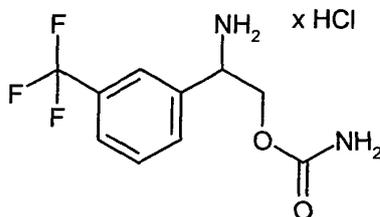


5 Se enfrió a 0 °C una solución de 4,00 g (12,5 mmol) de N-terc-butoxicarbonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-DL-glicina y 2,1 ml (15 mmol) de trietilamina en 50 ml de THF y se añadieron gota a gota 1,79 ml (13,8 mmol) cloroforniato de isobutilo. La suspensión espesa resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se filtró a un matraz enfriado. El sólido se lavó con poco THF y la totalidad del filtrado se virtió lentamente gota a gota en una suspensión preparada enfriada con hielo de borohidruro de sodio (1,42 g, 37,6 mmol) en 6 ml de agua (fuerte formación de gases). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a 0°C, después se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con lejía de hidróxido de sodio, después dos veces con solución acuosa saturada 1N de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 2,00 g (52 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

15 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 328$ (M+Na)⁺, 206 (M+H-BOC)⁺.
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 00MHz): $\delta = 7,65$ (s, 1H), 7,51 – 7,62 (m, 3H), 7,37 (da., 1H), 4,86 (t, 1H), 4,57 – 4,66 (m, 1H), 3,46 – 3,58 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 60A

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



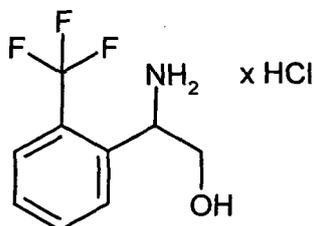
20 Se enfrió una solución de 1,00 g (3,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A en 20 ml de acetonitrilo hasta -15 °C y se añadieron 399 μ l (4,59 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 10 min se añadieron 18 ml de agua y la mezcla se calentó 2 h hasta 60 °C. Tras enfriar a RT se ajustó la solución a alcalinidad (pH 9-10) añadiendo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de los disolventes en el evaporador rotatorio. Para desproteger totalmente el grupo amino se añadieron al residuo 15 ml de solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano, se agitó la mezcla 5 min a TA y se concentró en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 785 mg del compuesto del epígrafe (84 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,44$ min; $m/z = 249$ (M+H)⁺

30 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,80$ (s.a, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 6.61 (sa., 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H).

Ejemplo 61A

Clorhidrato de 2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etanol



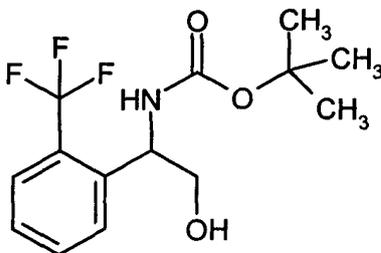
- 5 Se añadieron 500 mg (2,28 mmol) de (2-trifluorometil-fenil)-DL-glicina en porciones a una solución 1M de complejo borano-THF en THF (9,13 ml, 9,13 mmol) enfriada en agua helada en atmósfera de argón. Después de 10 min se retiró el baño refrigerante y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. Para el procesamiento se ajustó a acidez el valor del pH añadiendo ácido clorhídrico 1N, el THF se retiró en el evaporador rotatorio, la solución acuosa remanente se neutralizó con lejía de hidróxido de sodio y después de ajustó a alcalinidad con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
- 10 secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se añadieron 15 ml de solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano al aminoalcohol bruto así obtenido y se agitó 5 min. A continuación se concentró la solución en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe (550 mg, cuant.) y se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,78$ min; $m/z = 206$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square\square 8,71$ (sa., 3H), 7,92 (d, 1H), 7,78 – 7,86 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 3,64 – 3,77 (m, 2H).

Ejemplo 62A

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

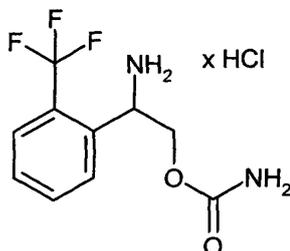


- 20 Se disolvieron 367 mg (1,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A en 20 ml dioxano y 20 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio, se añadieron 356 μ l (1,55 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo correspondió al compuesto del epígrafe (338 mg, 73 % d.t.).

- 25 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,01$ min; $m/z = 306$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) (rotámero): $\delta = \square\square 7,61 - 7,71$ (m, 3H), 7,37 – 7,48 (m, 2H), 4,90 – 5,01 (m, 2H), 3,35 – 3,50 (m, 2H), 1,35 (sa. aprox. 7,5 H) + 1,10 (sa., 1,5 H).

Ejemplo 63A

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



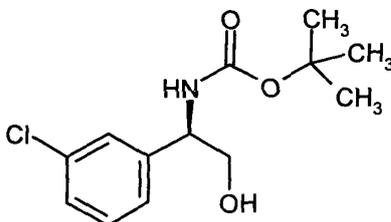
5 Se enfrió una solución de 570 mg (1,87 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A en 100 ml de acetonitrilo hasta -15 °C y se añadieron 325 µl (3,73 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 10 min se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se calentó 4 h hasta 60 °C. Tras enfriar a RT se ajustó la solución a alcalinidad (pH 9-10) añadiendo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de los disolventes en el evaporador rotatorio. Para desproteger totalmente el grupo amino se añadieron al residuo 15 ml de una solución 4m de cloruro de hidrógeno en dioxano, se agitó la mezcla 5 min a TA y se retiraron los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo correspondió al compuesto del epígrafe (630 mg, cuant.).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,34$ min; $m/z = 249$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,97$ (sa., 3H), 8,06 (d, 1H), 7,80 – 7,87 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 6,64 (sa., 2H), 4,64 (sa., 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H).

15 Ejemplo 64A

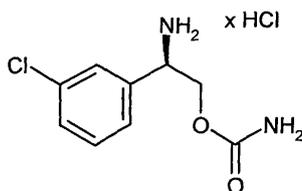
[(1R)-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo



20 De forma análoga al ejemplo 62A a partir de 134 mg (0,644 mmol) de (2R)-2-amino-2-(3-clorofenil)etan-1-ol se obtuvieron 166 mg (95 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,10$ min; $m/z = 272$ (M+H-BOC)⁺

Ejemplo 65A

Clorhidrato de carbamato de 2-amino-2-(3-clorofenil)etilo



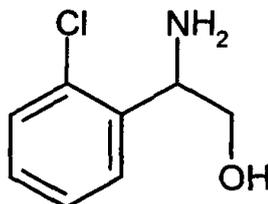
25 De modo análogo al Ejemplo 60A, partiendo de 166 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 64A, se obtuvieron 200 mg del compuesto del epígrafe, que se usaron posteriormente como producto bruto.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,30$ min; $m/z = 215$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,71$ (sa., 3H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,54 (m, 3H), 6,62 (sa., 2H), 4,52 – 4,62 (m, 1H), 4,22 – 4,32 (m, 2H).

Ejemplo 66A

2-Amino-2-[2-clorofenil]etanol



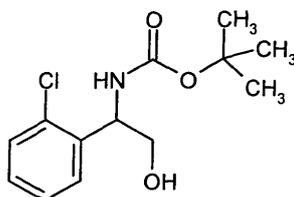
5 Se añadieron 4,00 g (21,6 mmol) de (2-clorofenil)-DL-glicina en porciones a una solución 1M de complejo borano-THF en THF (64,7 ml, 64,7 mmol) enfrida en agua helada en atmósfera de argón. Después de 10 min se retiró el baño refrigerante y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. Para el procesamiento se añadieron lentamente trozos de hielo hasta finalizar la generación de gases. La mezcla se ajustó a alcalinidad añadiendo lejía de hidróxido de sodio 1N y se extrajo tres veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El compuesto del epígrafe bruto así obtenido (3,00 g, 77 % d.t.) se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,22$ min; $m/z = 172$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square\square 7,64$ (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,87 (sa., 1H), 4,26 – 4,32 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,08 (sa., 2H).

Ejemplo 67A

15 [1-(2-Clorofenil)-2-hidroxietyl]carbamato de terc-butilo



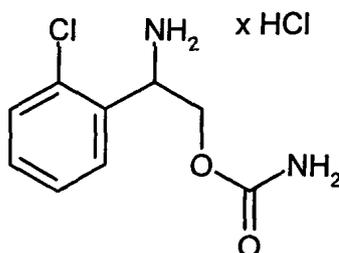
20 Se agitaron durante la noche 2,3 g (13,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A en 100 ml de acetonitrilo con 3,69 ml (16 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Después se añadió acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2x) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. El compuesto del epígrafe bruto (4,2 g) obtenido de este modo se hizo reaccionar sin purificación posterior en el Ejemplo 68A.

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,02$ min; $m/z = 272$ (M+H)⁺

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆ 400MHz) (rotámero): $\delta = \square\square 7,43$ (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,36 (da., 1H), 7,32 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 4,94 – 5,02 (m, 1H), 4,91 (t, 1H), 3,46 – 3,54 (m, 1H), 3,35 – 3,43 (m, 1H), 1,36 (sa., 7,5 H) + 1,16 (sa., 1,5 H).

Ejemplo 68A

Clorhidrato de carbamato de 2-amino-2-(2-clorofenil)etilo



30

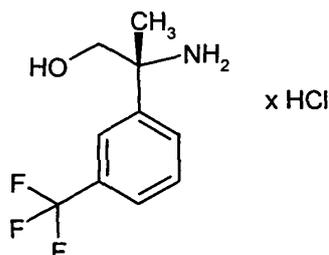
De modo análogo al Ejemplo 63A, partiendo de 2,00 g (7,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,10g, 69 % d.t. durante 2 etapas).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,28$ min; $m/z = 215$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,76$ (sa., 3H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,41 – 7,53 (m, 2H), 6,64 (sa., 2H), 4,82 – 4,92 (m, 1H), 4,27 (cd [ABX], 2H).

Ejemplo 69A

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

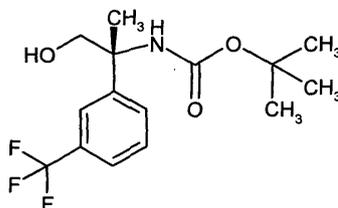


10 Se enfrió a 0 °C una solución 1M de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (37,1 ml, 37,1 mmol) en atmósfera de argón. Se añadieron además 2,5 g (9,27 mmol) de ácido (2R)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico y la mezcla se agitó durante 4 h a TA después de retirar el baño refrigerante. Para el procesamiento se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1N. El THF se retró en el evaporador rotatorio. La fase acuosa se ajustó a alcalinidad con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto así obtenido (2,4 g) se usó posteriormente si purificación.

15 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,93$ min; $m/z = 218$ (M+H)⁺

Ejemplo 70A

{(2R)-1-Hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de terc-butilo



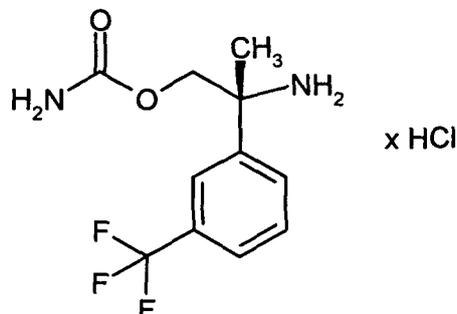
20 Se disolvieron 2,032 g (9,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 69A en 50 ml de diclorometano y 10 ml de dioxano y se añadieron 2,17 ml (9,45 mmol) de dicarbonato de dterc-butilo. La mezcla se agitó durante la noche a TA; después se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV; después se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 2,69 g (91 % d.t. en dos etapas) del compuesto del epígrafe.

25 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,09$ min; $m/z = 342$ (M+Na)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) (rotámero): $\delta = 7,50 - 7,64$ (m, 5H), 6,92 (sa., 1H), 4,97 (ta., 1H), 3,43 – 3,54 (m [AB], 3H), 1,58 (s, 3H), 1,34 + 1,00 (2 sa., total 9H).

Ejemplo 71A

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



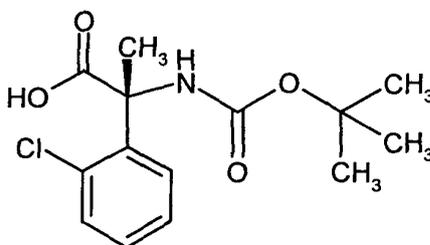
- 5 Se enfrió una solución de 520 mg (1,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 70A en 10 ml de acetonitrilo hasta -15 °C y se añadieron 198 µl (2,28 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 10 min se añadieron 18 ml de agua y la mezcla se calentó durante la noche hasta 60 °C. Tras enfriar a TA se ajustó la solución a alcalinidad añadiendo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes en el evaporador rotatorio.
- 10 Para desproteger totalmente el grupo amino se añadieron al residuo 5 ml de solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano, se agitó la mezcla 5 min a TA y se concentró en el evaporador rotatorio. Después del secado posterior a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe (440 mg, 90 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,47$ min; $m/z = 263$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8,80 (s.a, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 6,61 (sa., 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H).

15 Ejemplo 72A

Ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(2-clorofenil)propanoico

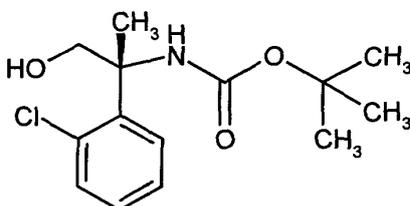


- 20 Se disolvieron 500 mg (2,11 mmol) de ácido (2R)-2-amino-2-[2-(clorometil)fenil]-propanoico en 10 ml solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % y se añadieron 10 ml de dioxano y después 511 µl (2,22 mmol) de dicarbonato de diterc-butilo. La mezcla se agitó durante la noche, después se ajustó a pH 2 cuidadosamente con ácido clorhídrico 1N y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo (322 mg, 51 % d.t.) correspondió al compuesto del epígrafe y se hizo reaccionar de esta forma posteriormente.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,08$ min; $m/z = 322$ (M+Na)⁺

25 Ejemplo 73A

[(2R)-2-(2-Clorofenil)-2-hidroxiopropan-2-il]carbamato de terc-butilo



De forma análoga al Ejemplo 59A se obtuvieron, partiendo de 150 mg (0,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 72A, 110 mg del compuesto del epígrafe (77 % d.t.).

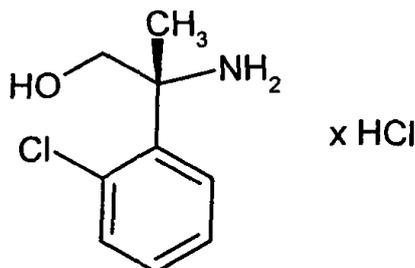
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,98$ min; $m/z = 286$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square\square 7,44$ (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 – 7,29 (m, 2H), 6,79 (sa., 1H), 4,96 (ta., 1H), 3,60 – 3,82 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

5

Ejemplo 74A

Clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[2-(clorofenil)fenil]propan-1-ol



De modo análogo al Ejemplo 47A se obtuvieron, partiendo de 55 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A mediante tratamiento con solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano, 49 mg (aprox. 85 % de pureza) del compuesto del epígrafe. Se hizo reaccionar sin purificación.

10

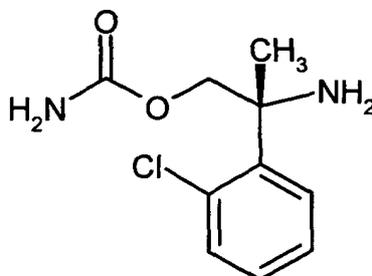
CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,28$ min; $m/z = 186$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square 8,63$ (sa., 3H), 7,52 (d, 1H), 7,34 – 7,49 (m, 3H), 5,69 (sa., 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 1,70 (s, 3H).

15

Ejemplo 75A

Carbamato de (2R)-2-amino-2-(2-clorofenil)propilo



A una solución de 55 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 2 ml de acetonitrilo se añaden a TA en 3 porciones dentro de un periodo de 20 min 39 μ l (0,42 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 10 min se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se calentó 2 h hasta 60 °C. Tras enfriar a TA se ajustó la solución a alcalinidad añadiendo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe con ligeras impurezas (34 mg, 77 % d.t., 90 % de pureza), que se hizo reaccionar así posteriormente.

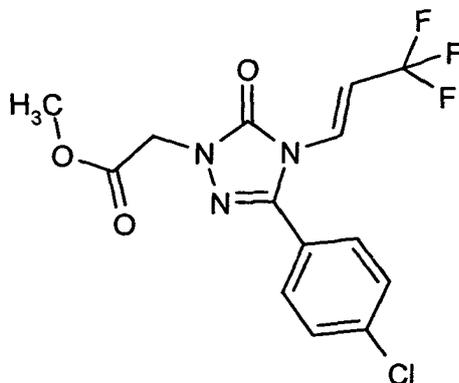
20

25

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = \square\square 7,76$ (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,26 (td, 1H), 6,27 – 6,51 (sa., 2H), 4,36 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,11 – 2,42 (sa., 2H), 1,48 (s, 3H).

Ejemplo 76A

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

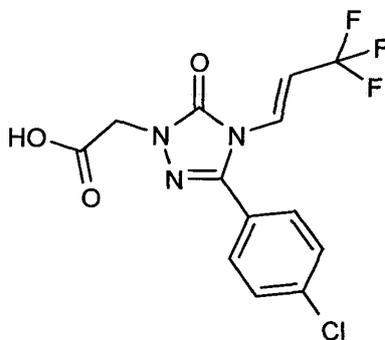


5 Se dispusieron 280 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A a TA junto con 108,1 mg (0,89 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 5,3 ml de piridina, se añadieron en porciones 0,31 ml (1,84 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y se agitó durante 12 h. La piridina se retiró en el evaporador rotatorio y el residuo se recogió en acetonitrilo y ácido clorhídrico 1N. Se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 230 mg (86 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,14$ min; $m/z = 362$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = \square\square 7,68$ (s, 4H), 7,18 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Ejemplo 77A

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

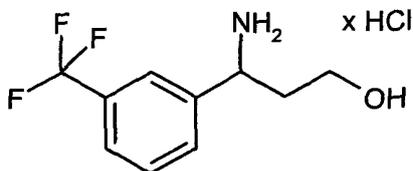


15 Se disuelven 260 mg (0,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A en 5 ml de metanol y se añadieron 2,87 ml (2,87 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua. La mezcla se agitó 1 h a TA, después se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se diluyó con DMSO. La solución al completo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 215 mg (86 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; $m/z = 348$ (M+H-BOC)⁺
 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = \square 13,31$ (sa., 1H), 7,68 (s, 4H), 7,19 (dd, 1H), 6,79 – 6,92 (m, 1H), 4,64 (s, 2H).

Ejemplo 78A

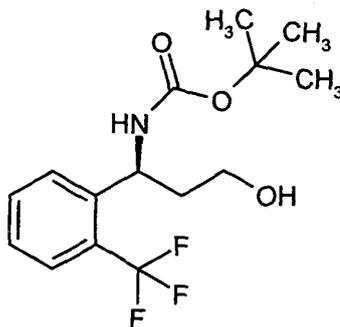
Clorhidrato de 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



- 5 Con refrigeración y en atmósfera de argón se dispusieron 2,57 ml (2,57 mmol) de solución de complejo borano-THF 1M y se añadieron 150 mg (0,64 mmol) de ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico. Después de 10 min se retiró el baño refrigerante y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. Se añadió gota a gota con refrigeración 1 ml de lejía de hidróxido de sodio 3N y se agitó durante la noche. Se ajustó a acidez la solución de reacción con ácido clorhídrico 1N. El THF se retiró en el evaporador rotatorio y la solución acuosa resultante se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 160 mg (97 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
- 10 CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,08$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square\square 8,19$ (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 3,40 (dt, 1H), 3,25 (ddd, 1H), 2,04 – 2,16 (m, 1H), 1,87 – 1,97 (m, 1H).

Ejemplo 79A

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

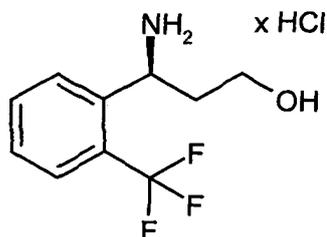


- 15 Con refrigeración y en atmósfera de argón se dispusieron 6 ml (6 mmol) de solución de complejo borano-THF 1M y se añadió (S)-boc-2-(trifluorometil)- β -fenilalanina (500 mg, 1,50 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Para disolver el exceso de borano se añadieron cubitos de hielo. Al finalizar la generación de gases se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se
- 20 acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Estas fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N, después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV y correspondió al compuesto del título (340 mg, 71 % d.t.)
- CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,15$ min; $m/z = 220$ (M+H-BOC)⁺

25

Ejemplo 80A

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



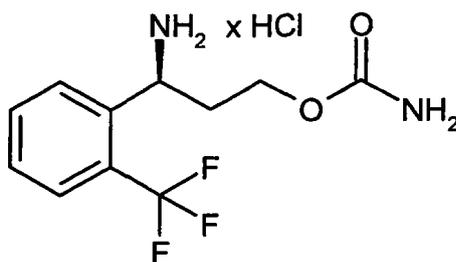
- 5 Se agitaron 150 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A durante 20 min en 3 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 140 mg (87 % de pureza) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,15$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square\square 8,69$ (sa., 3H), 7,98 (d, 1H), 7,73 – 7,89 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 4,59 (sa., 1H), 3,61 – 3,81 (m, 1H), 3,40 – 3,48 (m, 2H), 2,10 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 2,02 (m, 1H).

10 Ejemplo 81A

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



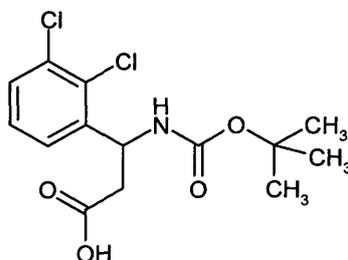
De forma análoga al Ejemplo 63A se obtuvieron, partiendo de 180 mg (0,70 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A, 190 mg del compuesto del epígrafe (90 % d.t.).

- 15 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,97$ min; $m/z = 263$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = \square\square 8,72$ (sa., 3H), 7,99 (d, 1H), 7,80 – 7,87 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 6,50 (sa., 2H), 4,48 – 4,60 (m, 1H), 3,77 – 3,93 (m, 2H), 2,29 – 2,39 (m, 1H), 2,12 – 2,23 (m, 1H).

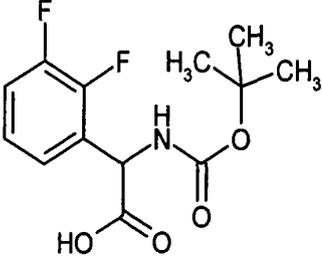
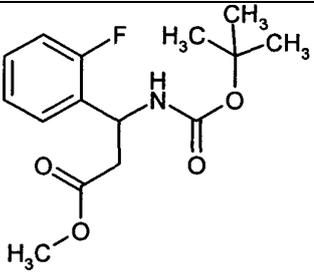
Ejemplo 82A

Ácido 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2,3-diclorofenil)propanoico



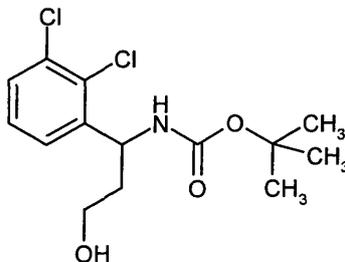
- 20 Se suspendieron 1,50 g (6,41 mmol) de ácido 3-amino-3-(2,3-diclorofenil)propanoico en 45 ml de dioxano y 45 ml de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % y, a TA, se añadieron 1,40 g (6,41 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el procesamiento se añadieron a la suspensión aprox. 50 ml de acetato de etilo con agitación. El precipitado se separó mediante filtración con succión. Después de separar las fases de la lejía madre, la fase acuosa se ajustó cuidadosamente a pH 1 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo una vez con aprox. 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 1,68 g (79 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 25

CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,18 min; EM [ESI^{neg}]: m/z = 332 (M-H)⁺.
De modo análogo se obtuvieron los compuestos siguientes:

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Analítica CL-EM
83A	Ácido [(terc-butoxicarbonil)amino](2,3-difluorofenil)acético		[procedimiento 2] T _r = 2,97 min; EM [ESI ^{pos}]: m/z = 288 (M+H) ⁺ .
84A	3-[(terc-Butoxi-carbonil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoato de metilo		[procedimiento 3] T _r = 1,20 min; EM [ESI ^{pos}]: m/z = 320 (M+Na) ⁺ .

Ejemplo 85A

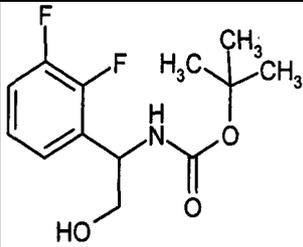
- 5 [1-(2,3-Diclorofenil)-3-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo



- 10 Se suspendieron 430 mg (1,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A en 5 ml de THF, se enfriaron hasta 0 °C y se añadieron 179 µl (1,29 mmol) de trietilamina y 184 µl (1,42 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico y se agitó durante 1 hora a 0°C. A continuación la suspensión se filtró a través de un filtro de Seitz a un matraz enfriado y el sólido remanente se lavó con algo de THF. El filtrado se vertió gota a gota lentamente con refrigeración a una solución de 146 mg (3,86 mmol) de borohidruro de sodio en 0,5 ml de agua y se agitó durante 1 h a 0°C. Para el procesamiento se añadieron aprox. 10 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron respectivamente una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. A continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 419 mg (95 % d.t.) del compuesto objetivo.

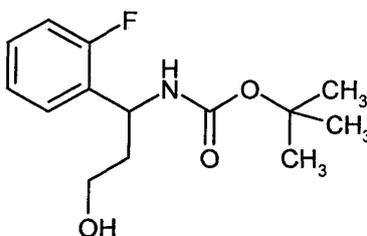
CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,18 min; EM [ESI^{pos}]: m/z = 342 (M+H)⁺.

De modo análogo se obtuvo el compuesto siguiente:

Nº de ejemplo	Nombre	Estructura	Educto Ejemplo Nº	Analítica CL-EM
86A	[1-(2,3-difluoro-fenil)-2-hidroxietil] carbamato de terc-butilo		83A	[procedimiento 2] Tr = 1,94 min; EM [ESIpos]: m/z = 274 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 87A

[1-(2-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo



5

Se disolvieron 580 mg (1,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A en 5 ml de 1,2-dimetoxietano y a temperatura ambiente se añadieron sucesivamente 110,7 mg (2,93 mmol) de borohidruro de sodio y 16,5 mg (0,39 mmol) de cloruro de litio. A continuación se agitó la mezcla durante 16 h a 85°C. Para el procesamiento se añadieron 15 ml de solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución: ciclohexano/acetato de etilo (1/1). Se obtuvieron 383 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

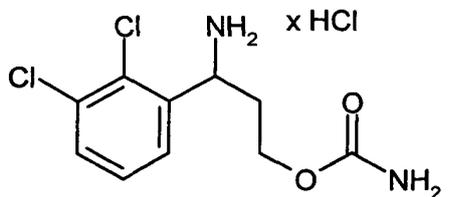
10

CL-EM [procedimiento 4] Tr = 0,91 min; EM [ESIpos]: m/z = 270 (M+H)⁺.

15

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 1,83 – 2,06 (m, 2H), 3,01 (sa., 1H), 3,68 (s.a, 2H), 4,98 – 5,14 (m, 1H), 5,20 – 5,37 (m, 1H), 7,00 – 7,09 (m, 1H), 7,09 – 7,16 (m, 1H), 7,22 – 7,34 (m, 2H).**Ejemplo 88A**

Carbamato de 3-amino-3-(2,3-diclorofenil)propilo



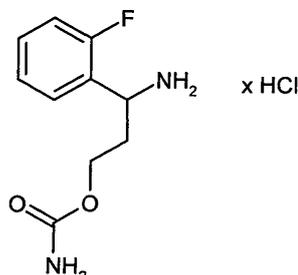
20

De modo análogo al Ejemplo 63A, partiendo de 612 mg del compuesto del Ejemplo 85A, se obtuvieron 572 mg (cuant.) del compuesto del epígrafe en forma de producto bruto.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = □□8,58 (sa., 3H), 7,72 (dd, 2H), 7,53 (t, 1H), 6,53 (sa., 2H), 4,75 – 4,87 (m, 1H), 3,92 (dt, 1H), 3,73 – 3,80 (m, 1H), 2,22 – 2,32 (m, 1H), 2,07 – 2,19 (m, 1H).

Ejemplo 89A

Clorhidrato de carbamato de 3-amino-3-(2-fluorofenil)propilo

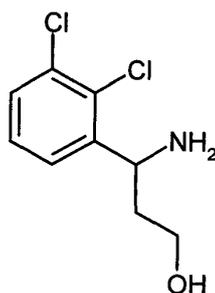


5 Partiendo de 380 mg del compuesto del Ejemplo 87A, de modo análogo al Ejemplo 63A, se obtuvieron 268 mg (76 % d.t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 2,05 – 2,21 (m, 1H), 2,25 – 2,40 (m, 1H), 3,62 – 3,75 (m, 1H), 3,81 – 3,93 (m, 1H), 4,50 – 4,66 (m, 1H), 6,53 (sa., 2H), 7,23 – 7,37 (m, 2H), 7,41 – 7,52 (m, 1H), 7,62 – 7,75 (m, 1H), 8,64 (sa., 3H).

Ejemplo 90A

10 3-Amino-3-(2,3-diclorofenil)propan-1-ol

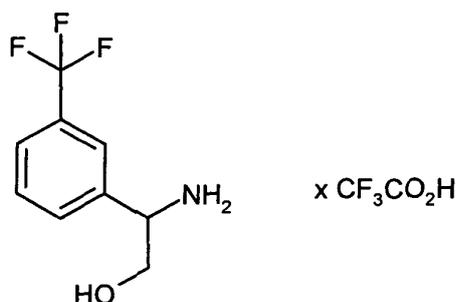


15 Se disolvieron 800 mg (2,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A en 20 ml de diclorometano y se añadieron a 0 °C 1,92 ml (25,0 mmol) de ácido trifluoroacético, después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se liberó del disolvente y del ácido trifluoroacético en el evaporador rotatorio y . El producto bruto se recogió en 20 ml de tolueno y se concentró de nuevo en el evaporador rotatorio a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice. Mediante elución con acetato de etilo se pudieron separar las impurezas no polares. Mediante elución con diclorometano/metanol/solución de amoníaco al 26 % (10:1:0,1) se obtuvieron 673 mg (79 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3] Tr = 0,50 min; EM [ESIpos]: m/z = 220 (M+H) $^+$.

Ejemplo 91A

Trifluoroacetato de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanol



25 Se disolvieron 277 mg (0,91 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A en 10 ml de diclorometano y se añadieron a 0 °C 0,7 ml (9,1 mmol) de ácido trifluoroacético, después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio. El producto bruto se recogió en 20 ml de tolueno y se concentró de nuevo en el

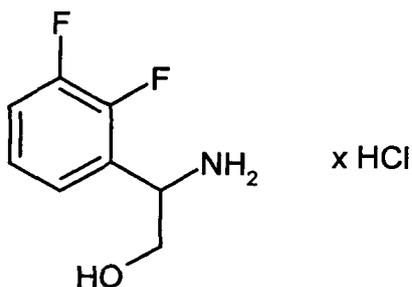
evaporador rotatorio a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 124 mg (43 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 5] Tr = 0,40 min; EM [ESIpos]: m/z = 206 (M+H)⁺ (base libre).

5 RMN de ¹H(400MHz, MeOD): δ = 3,82 (dd, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,49 (dd, 1H), 7,64 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,79 (m, 2H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 92A

Clorhidrato de 2-amino-2-(2,3-difluorofenil)etanol

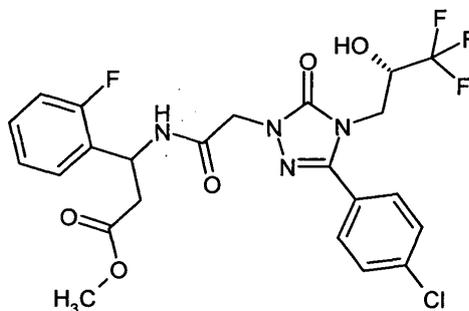


10 Se disolvieron 103 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 2 ml de diclorometano y se añadieron 1,73 ml de solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 79 mg (100 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 4] Tr = 0,22 min; EM [ESIpos]: m/z = 173 (M+H)⁺ (base libre).

Ejemplo 93A

15 (3RS)-3-[[{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino]-3-(2-fluorofenil)propanoato de metilo



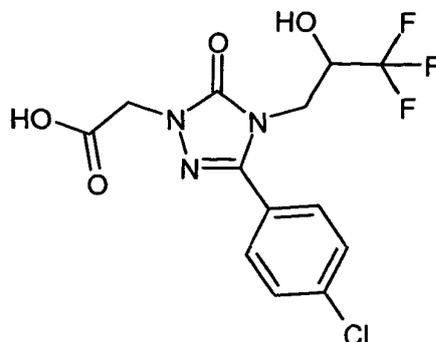
20 Se disolvieron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1 ml de DMF, se añadieron 34 mg (0,18 mmol) de EDC y 22 mg (0,16 mmol) de HOBT y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 35 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de 3-amino-3-(2-fluorofenil)propanoato de metilo y 20 µl (0,15 mmol) de trietilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 47 mg (63 % d.t.) del compuesto objetivo.

25 CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,22 min; EM [ESIpos]: m/z = 545 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = □□2,80 – 2,96 (m, 2H), 3,53 y 3,58 (2s, 3H), 3,93 – 4,12 (m, 2H), 4,44 – 4,82 (m, 3H), 5,05 (t, 1H), 5,56 – 5,67 (m, 1H), 6,98 – 7,24 (m, 3H), 7,27 – 7,37 (m, 2H), 7,47 – 7,64 (m, 3H), 7,70 (d, 2H). (Resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 94A

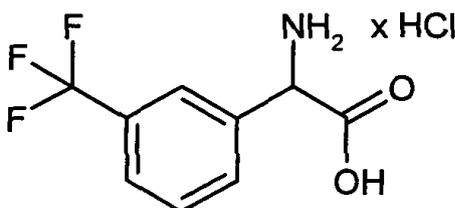
Ácido {3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acético



- 5 Se hicieron reaccionar 400 mg (1,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A de modo análogo al Ejemplo 8A. Se obtuvieron 328 mg (85 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,01$ min; $m/z = 366$ (M+H)⁺

Ejemplo 95A

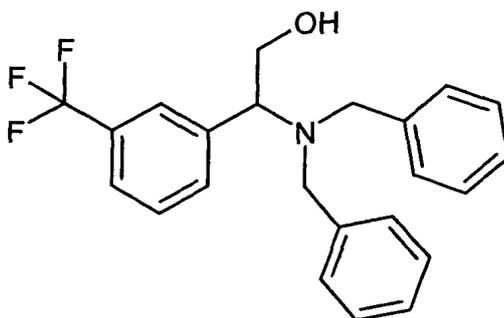
Clorhidrato del ácido amino[3-(trifluorometil)fenil]acético



- 10 A 1,00 g (3,13 mmol) de N-terc-butoxicarbonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-DL-glicina se añadieron 15,7 ml de solución 4n de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante la noche a TA. Los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 795 mg (99 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 0,79$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺

Ejemplo 96A

- 15 2-(Dibencilamino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanol



- 20 Se añadió gota a gota una solución de 1,48 ml (12,4 mmol) de bromuro de bencilo en 5 ml de etanol a TA a una solución preparada de 795 mg del compuesto del Ejemplo 95A (3,11 mmol) y 2,15 g (15,5 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de etanol y 5 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, la solución se retiró en el evaporador rotatorio. Al residuo se añadieron 250 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo (1,72 g) contenía según la CL-EM (procedimiento 2) una mezcla de N,N-dibencil-aminoácido ($T_r = 2,66$ min), éster etílico de N,N-dibencil-aminoácido ($T_r = 3,21$ min) y éster bencílico de N,N-dibencil-aminoácido ($T_r = 3,32$ min).

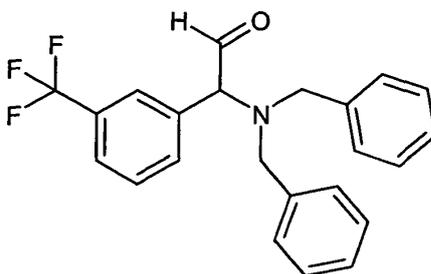
5 Esta mezcla se disolvió en 50 ml de éter dietílico y se añadió en atmósfera de argón solución 1M de hidruro de litio y aluminio en THF (12,9 ml, 12,9 mmol) enfriada en agua-hielo. A continuación se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a TA el hidruro en exceso se disolvió con un par de gotas de agua. La mezcla se agitó con sulfato de sodio durante algunos minutos y se filtró. El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Después del secado posterior a AV se obtuvo el compuesto del epígrafe (730 mg, 28 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,72$ min; $m/z = 386$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,59 - 7,70$ (m, 4H), $7,29 - 7,38$ (m, 8H), $7,20 - 7,26$ (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 3,72 - 3,82 (m, 3H), 3,30 (d, 1H) (posiblemente 1H en la señal de agua a 3,32 ppm).

10 Ejemplo 97A

2-(Dibencilamino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetaldehído

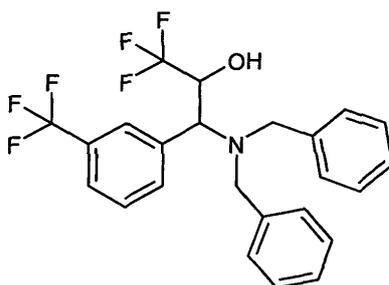


15 Se diluyó una solución 2M de dicloruro de ácido oxálico en diclorometano (934 μ l, 1,87 mmol) en atmósfera de argón con 10 ml de diclorometano y se enfrió hasta -78°C. Se añadieron además gota a gota 221 μ l (3,11 mmol) de DMSO en 2 ml de diclorometano. Después de 10 min se añadió gota a gota una solución de 600 mg (1,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 96A en 10 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C y después se añadieron 868 μ l (6,22 mmol) de trietilamina. Después de otros 10 min se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó calentar hasta TA, después se añadieron 20 ml de agua y 200 ml de diclorometano. La fase acuosa se purificó. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, después con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 %, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. El compuesto del epígrafe (600 mg, cuant.) e hizo reaccionar posterior e inmediatamente en forma de producto bruto.

20 CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 3,18$ min; $m/z = 384$ (M+H)⁺

Ejemplo 98A

3-(Dibencilamino)-1,1,1-trifluoro-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol



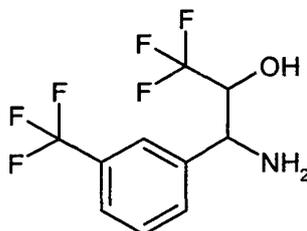
25 Se disolvieron 300 mg (0,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 97A en 5 ml de THF, se enfrió a 0 °C y se añadieron 183 μ l (1,17 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano y después 39 μ l (39 μ mol) de solución 1M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Después de la adición de 2 ml de ácido clorhídrico 1N se agitó 30 min adicionales. El THF se retiró en el evaporador rotatorio y el producto se purificó mediante cromatografía preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 168 mg (47 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de diastereómeros (proporción aprox. 3:2)

30 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,43$ min + 1,45 min (proporción 3:2); en cada caso $m/z = 454$ (M+H)⁺

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 7,52 - 7,77$ (m, 4H), $7,38 - 7,41$ (m, 8H), $7,22 - 7,30$ (m, 2H), 6,33 (d, 0,4 H diast.1), 6,22 (d, 0,6H diast.2), 4,97 - 5,09 (m, 0,6H diast.2), 4,88 - 4,99 (0,4 H, diast. 1), 4,03 (d, 0,8H, diast.1), 3,97 (d, 1,2 H, diast.2), 3,94 (d, 0,6H, diast.2), 3,91 (d, 0,4H, diast.1), 3,03 (d, 0,8H, diast.1), 3,87 (d, 1,2H, diast.2).

Ejemplo 99A

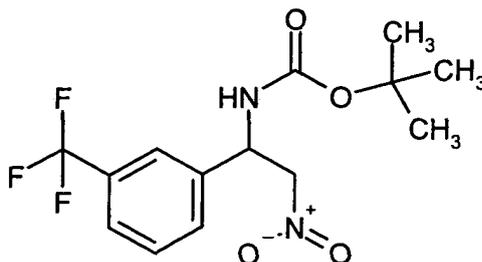
3-Amino-1,1,1-trifluoro-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol



5 En un aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube de la empresa Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS) se hidrogenó una solución de 168 mg (2,30 mmol) del compuesto del ejemplo 98A en 50 ml de metanol (condiciones: cartucho de Pd(OH)₂/C, caudal de 1 ml/min, TA, presión normal de hidrógeno). La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Este correspondió al compuesto del epígrafe (93 mg, 92 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 4]: Tr = 0,63 min + 0;65 min (relación 2:3); en cada caso m/z = 274 (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 7,79 (s, 0,4H diast.1), 7,76 (s, 0,6H diast.2), 7,72 (d, 0,4H diast.1), 7,67 (d, 0,6H diast.2), 7,50 – 7,64 (m, 2H), 6,40 (da., 1H), 4,03 – 4,21 (m, 2H).

Ejemplo 100A{2-Nitro-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)

15 Se añadieron lentamente gota a gota 9,75 ml (56 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en atmósfera de argón a una suspensión de 20,35 g (56 mmol) de trifluorometilsulfonato de cinc(II) en 300 ml de nitrometano y la mezcla se agitó durante 1 h. A la suspensión amarilla se añadieron 13,9 g (84 mmol) de (1R,2S)-(-)-2-(N-metilamino)-1-fenilpropan-1-ol [(*-*)-N-metilefedrina] y 18,4 g de tamiz molecular y se agitó durante 1 h, después se enfrió hasta -20°C. En un embudo de goteo se dispusieron 51,0 g (186,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y se añadieron 75 ml de nitrometano. La solución primeramente resultante se calentó espontáneamente hasta aprox. 40 °C y se encontró que había formado un precipitado. A continuación, inmediatamente, se añadió el contenido total del embudo de goteo en una porción en la mezcla de trifluorometanosulfonato de cinc(II) y (*-*)-N-metilefedrina (sin control de la temperatura). La mezcla de reacción se agitó durante otras 5h en el baño de hielo (20°C) y después posteriormente durante la noche, aumentando la temperatura lentamente hasta 0 °C. El procesamiento se llevó a cabo de modo análogo a la variante 1. El producto bruto se purificó mediante una columna corta de gel de sílice (agentes de elución diclorometano / metanol 100 : 2). Las fracciones que contenían el producto se purificaron, se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. El sólido obtenido se agitó con 200 ml de n-pentano a TA, se aisló por filtración una vez más y se secó a AV. Se obtuvieron 32,4 g del compuesto del epígrafe (aprox. 82 % de pureza según la CL-EM, 43 % d.t.).

30 Se purificaron 5 g de este producto mediante HPLC [procedimiento 20]. Se obtuvieron 3,87 g del compuesto del epígrafe.

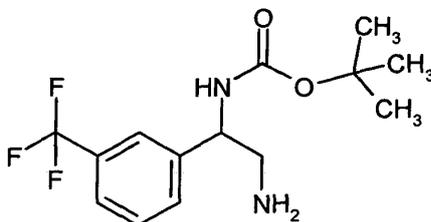
CL/EM [Procedimiento 5]: T_r = 1,15 min; (ES neg.): m/z = 333 (M-H)⁻

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (s, 9H), 4,77 (dd, 1H), 4,97 (dd, 1H), 5,34 – 5,44 (m, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,74 (m, 2H), 7,78 (sa., 1H), 7,89 (sa., 1H).

35

Ejemplo 101A

{2-Amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)



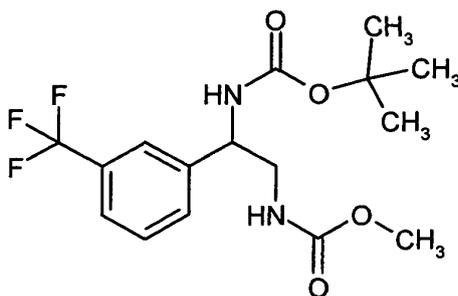
5 Se hidrogenaron 3,87 g (11,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 230 ml de metanol con 5 ml de suspensión de níquel Raney (en agua al 50 %) a 300 kPa de presión de hidrógeno durante 3 h. El contenido de la reacción se filtró sobre celite, se lavó con metanol y del filtrado se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 3,50 g (99 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

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

10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,37$ (s, 9H), 2,64 – 2,76 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 4,45 – 4,55 (m, 1H), 7,44 (da., 1H), 7,51 – 7,64 (m, 4H).

Ejemplo 102A

{1-[3-(Trifluorometil)fenil]etano-1,2-diil}biscarbamato de terc-butil-metilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)



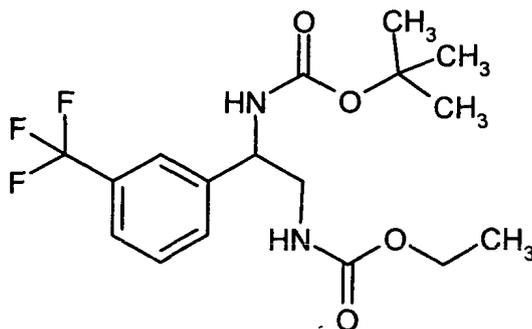
15 Se dispusieron 500 mg (1,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A en diclorometano junto con 320 μ l (2,30 mmol) de trietilamina y se añadieron 152 μ l (1,97 mmol) de éster metílico del ácido clorofórmico. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Las fracciones del producto se purificaron, se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 428 mg (72 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,27$ min; $m/z = 363$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 3,19 – 3,26 (m, 2H), 3,46 (sa., 3H), 4,64 – 4,76 (m, 1H), 7,18 (ta., 1H), 7,49 (da., 1H), 7,53 – 7,65 (m, 4H).

Ejemplo 103A

{1-[3-(Trifluorometil)fenil]etano-1,2-diil}biscarbamato de terc-butil-etilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)



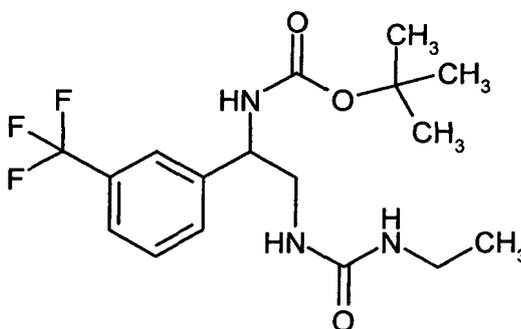
Se enfrió una solución de 500 mg (1,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 321 μ l (2,30 mmol) de trietilamina en 15 ml de diclorometano hasta 0 °C y se añadieron 189 μ l (1,97 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 1 h. Los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Las fracciones del producto se purificaron y se liberaron de los disolventes en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 527 mg (85 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,37$ min; $m/z = 377$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 1,08$ (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 3,18 – 3,27 (m, 2H), 3,85 – 3,97 (m, 2H), 4,65 – 4,77 (m, 1H), 7,13 (ta., 1H), 7,48 (da., 1H), 7,52 – 7,64 (m, 4H).

10 Ejemplo 104A

{2-(Etilcarbamoyl)amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (ninguna mezcla racémica de enantiómeros)



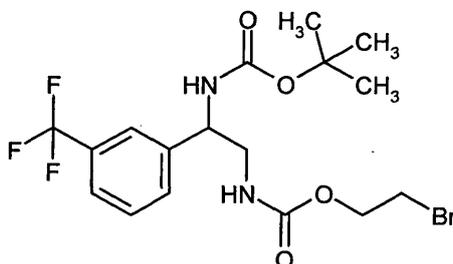
A una solución de 500 mg (1,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A en 15 ml de diclorometano se añaden a 0 °C 260 μ l (3,29 mmol) de isocianato de etilo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A continuación se retiraron todos los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 546 mg (89 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,16$ min; $m/z = 376$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,95$ (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,91 – 3,04 (m, 2H), 3,08 – 3,19 (m, 1H), 3,21 – 3,31 (m, 1H), 4,57 – 4,66 (m, 1H), 5,88 (sa., 1H), 5,96 (ta., 1H), 7,48 – 7,64 (m, 5H).

Ejemplo 105A

{1-[3-(Trifluorometil)fenil]etano-1,2-diol}biscarbamato de 2-bromoetil-terc-butilo (ninguna mezcla racémica de enantiómeros)



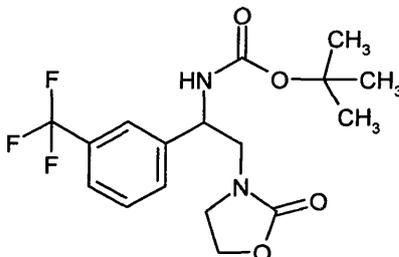
A una solución de 272 mg (0,89 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 171 μ l (0,98 mmol) N,N-diisopropiletamina en 3 ml de acetonitrilo se añadieron gota a gota 106 μ l (0,98 mmol) de cloroformiato de 2-bromoetilo en 2 ml de acetonitrilo. Para el procesamiento se añadieron después de 10 min acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó otra vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 352 mg (82 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15$ min; $m/z = 455/457$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (s, 9H), 3,25 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,09 – 4,28 (m, 2H), 4,66 – 4,79 (m, 1H), 7,39 (ta., 1H), 7,45 – 7,69 (m, 5H).

Ejemplo 106A

5 {2-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)



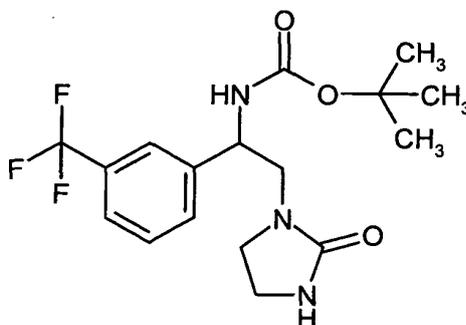
10 A una solución de 352 mg (0,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A en 10 ml de DMF se añadieron 34 mg (0,85 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Para la purificación se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla total se purificó mediante HPLC [procedimiento 23]. Las fracciones del producto se purificaron y se liberaron de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 242 mg (84 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: T_r = 1,19 min; m/z = 275 (M+H-BOC) $^+$

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 1,37 (s, 9H), 3,34 – 3,44 (m, 2H), 3,45 – 3,62 (m, 2H), 4,12 – 4,23 (m, 2H), 4,85 – 4,95 (m, 1H), 7,55 – 7,66 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (sa., 1H).

15 Ejemplo 107A

{2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)



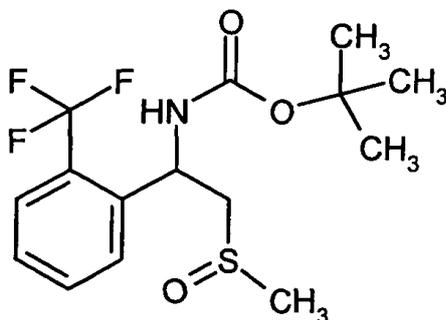
20 A una solución enfriada con hielo de 302 mg (0,99 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A en 10 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 99 μl (1,09 mmol) de isocianato de 2-bromoetilo. Después 10 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 5 min adicionales. Todos los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en 5 ml de THF exenta de agua y se añadieron, con refrigeración de hielo, 44 mg de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,09 mmol). Después de 2 h se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1M y la mezcla de reacción se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo acuoso se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 210 mg (38 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: T_r = 0,84 + 0,99 min; m/z = 374 (M+H) $^+$

30 RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (sa., 9H), 3,09 – 3,18 (m, 2H), 3,18 - 3,32 (m, 4H), 4,74 – 4,86 (m, 1H), 6,25 – 6,39 (sa., 1H), 7,44 – 7,76 (m, 5H).

Ejemplo 108A

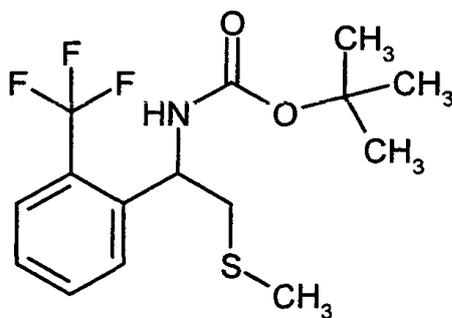
{2-(Metilsulfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*mezcla racémica de diastereómeros*)



- 5 A una solución de 780 μ l (11,0 mmol) de sulfóxido de dimetilo en 30 ml de THF se añadieron lentamente a -78 °C 6,9 ml de solución de n-butil-litio(1,6M en hexano, 11,0 mmol). La suspensión obtenida se agitó durante 30 min a -78 °C, después se añadió a una solución previamente enfriada a -78 °C de 1 g (3,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y a continuación se calentó lentamente hasta TA. Después de 30 min a TA se enfrió de nuevo hasta -20 °C y la reacción se detuvo añadiendo 20 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 952 mg (74 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de diastereómeros.
- 10
- 15 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,92 + 0,95$ min; $m/z = 352$ (M+H)⁺

Ejemplo 109A

{2-(Metilsulfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*racemato*)



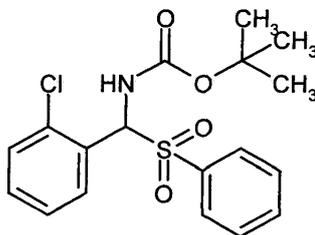
- 20 Se disolvieron 400 mg (1,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 567 mg (2,16 mmol) de trifetilfosfina en 14 ml de tetraclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante la noche y a continuación se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 340 mg (85 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,20$ min; $m/z = 336$ (M+H)⁺

- 25 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 5,04 – 5,14 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,58 (da., 1H), 7,64 – 7,72 (m, 2H), 7,76 (da., 1H).

Ejemplo 110A

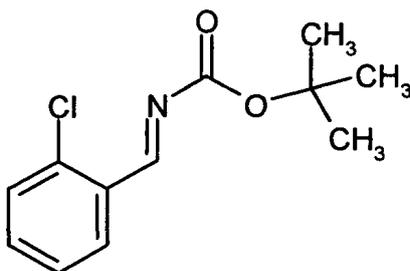
[(2-Clorofenil)(fenilsulfonil)metil]carbamato de terc-butilo



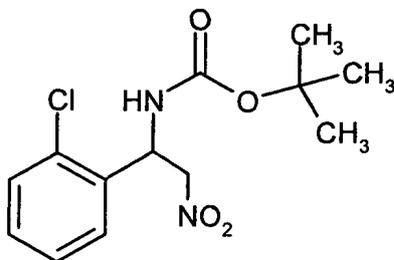
- 5 Se dispusieron 2,78 g (23,7 mmol) de carbamato de terc-butilo y 7,79 g (47,4 mmol) de sal de sodio del ácido benzolsulfínico en 55 ml de metanol/agua 1:2 a TA, y se añadieron 5 g (35,6 mmol) 2-clorobenzaldehído y después 1,78 ml (47,mmol) de ácido fórmico. La mecla se agitó durante 2 días a TA. El sólido amarillo precipitado se retiró mediante filtración con succión y se lavó sucesivamente dos veces respectivamente con agua y éter dietílico. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 5,77 g (42 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
- 10 RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (s, 9H), 6,54 (d, 1H), 7,42 – 7,58 (m, 3H), 7,62 – 7,70 (m, 2H), 7,73 – 7,79 (m, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,92 – 8,03 (m, 1H), 8,87 (d, 1H).

Ejemplo 111A

[(E)-(2-clorofenil) metilen]carbamato de terc-butilo



- 15 12,53 g (90,7 mmol) de carbonato de potasio se calentaron a AV, después se enfriaron en atmósfera de argón. Se añadieron 140 ml de THF exento de agua y 5,77 g (15,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura de reflujo con atmósfera de argón. Después de enfriar a TA se filtró la mezcla de reacción sobre celite. El sólido se lavó con algo de THF. El filtrado total se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo oleoso se secó a AV. Se obtuvieron 3,55 g (98 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
- 20 RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,52 (s, 9H), 7,47 – 7,53 (m, 1H), 7,61 – 7,69 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 112A[1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil]carbamato de terc-butilo (*racemato*)

- 25 Se añadieron 16 ml (295,41 mmol) de nitrometano 436 μl (2,50 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la solución amarilla se agitó durante 1 h a TA. A continuación se añadieron 2,0 g (8,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Todos los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 9 ml de isopropanol al calor de ebullición y después se enfrió hasta 0°C. El sólido blanco precipitado se separa por filtración con succión y se lavó con algo de isopropanol frío. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 1,18 g (47 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

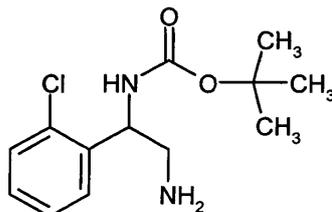
La lejía madre se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Así se obtuvieron otros 0,90 g (36 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,30$ min; $m/z = 301$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,35$ (s, 9H), 4,62 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 5,73 (dt, 1H), 7,32 – 7,44 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H).

Ejemplo 113A

[(2-Amino-1-(2-clorofenil)etil]carbamato de terc-butilo



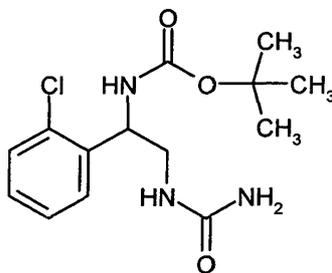
- 10 De modo análogo al Ejemplo 33A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 1,0 g (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A: 993 mg (cuantitativo).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,68$ min; $m/z = 271$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 1,65 (sa., 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 4,79 – 4,87 (m, 1H), 7,24 (dt, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,35 – 7,40 (m, 2H), 7,45 (da., 1H).

15 Ejemplo 114A

[(2-(Carbamoilamino)-1-(2-clorofenil)etil]carbamato de terc-butilo



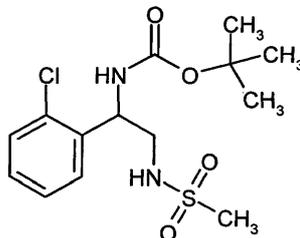
- 20 A 330 mg (1,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A en 12 ml de agua/metanol 1:1 se añadieron a TA 279 mg (3,44 mmol) de cianato de potasio. La mezcla se calentó durante 1 h hasta 40°C, después se añadieron 1,15 ml de ácido clorhídrico 1M (1,15 mmol) y se agitó durante la noche a TA. Se añadieron 93 mg (1,14 mmol) adicionales de cianato de potasio y la mezcla se agitó durante otras 3 h a TA. La mezcla de reacción total se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 292 mg (80 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,86$ min; $m/z = 314$ (M+H)⁺

- 25 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,35$ (s, 9H), 3,03 – 3,13 (m, 1H), 3,19 – 3,29 (m, 1H), 4,84 – 4,94 (m, 1H), 5,56 (sa., 2H), 6,01 – 6,08 (m, 1H), 7,26 (dt, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,37 – 7,43 (m, 2H), 7,52 (da., 1H).

Ejemplo 115A

1-(2-Clorofenil)-2-[(metilsulfonyl)amino]etil]carbamato de terc-butilo



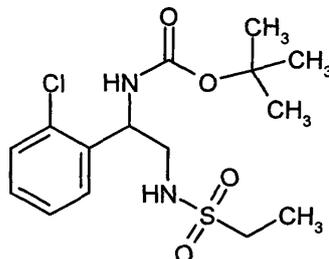
- 5 A una solución de 330 mg (1,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A en 7 ml de piridina se añaden a 0 °C 177 μ l (2,29 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico. Después de 1 h se retiraron los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 312 mg (78 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,96$ min; $m/z = 349$ (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,37$ (s, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,08 (ddd, 1H), 3,14 – 3,23 (m, 1H), 5,01 – 5,10 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,35 (ta., 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,44 (da., 1H), 7,50 (dd, 1H).

Ejemplo 116A

1-(2-Clorofenil)-2-[(etilsulfonyl)amino]etil]carbamato de terc-butilo



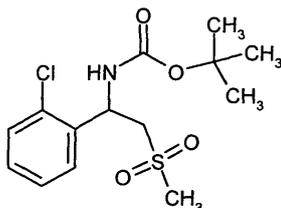
- 15 Partiendo de 330 mg (1,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A y 217 μ l (2,29 mmol) de cloruro de ácido etanosulfónico se obtuvieron, de modo análogo al Ejemplo 115A, 263 mg (63 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,01$ min; $m/z = 363$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,14$ (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,84 – 3,00 (m, 2H), 3,07 (ddd, 1H), 3,12 – 3,22 (m, 1H), 4,99 – 5,08 (m, 1H), 7,23 – 7,31 (m, 2H), 7,32 – 7,38 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,42 (da., 1H), 7,49 (dd, 1H).

Ejemplo 117A

[1-(2-Clorofenil)-2-(metilsulfonyl)etil]carbamato de terc-butilo



- 25 Se enfrió una solución de 1 g (10,6 mmol) de (metilsulfonyl)etano en 30 ml de THF hasta -78 °C y se añadieron lentamente 6,65 ml de solución de n-butil-litio (1,6M en hexano, 10,6 mmol). Después de 30 min se añade la suspensión resultante a -78 °C a una solución enfriada previamente a -78 °C de 850 mg (3,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y a continuación se

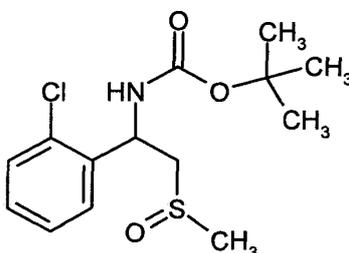
calentó lentamente hasta TA. Después de 30 min se enfrió de nuevo hasta -20 °C y la reacción se detuvo añadiendo 20 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se agitó con 10 ml de metanol/agua 10:1 y el sólido se separó por filtración con succión. El sólido ligeramente amarillento se agitó con 20 ml de pentano/isopropanol 5:1, después se separó nuevamente por filtración con succión. Después de secar a AV se obtuvieron 800 mg (55 % d.t.) del compuesto del epígrafe (82 % de pureza según la CL/EM).

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,08$ min; $m/z = 234$ (M+H-BOC)⁺

10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 3,01 (s, 3H), 3,19 – 3,28 (m, 1H), 3,43 – 3,55 (m, 1H), 5,47 – 5,54 (m, 1H), 7,28 – 7,35 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,82 (da., 1H).

Ejemplo 118A

[1-(2-Clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil]carbamato de terc-butilo (*mezcla racémica de diastereómeros*)



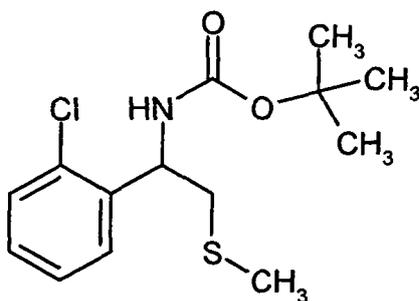
15 De modo análogo al Ejemplo 108A se obtuvo el compuesto del epígrafe partiendo de 850 mg (3,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A: 697 mg (62 % d.t.).

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,87 + 0,88$ min; $m/z = 318$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 2,55 (sa., "1,5 H" (3H primer diastereómero)), 2,64 (s, "1,5 H" (3H segundo diastereómero)), 2,81 – 3,15 (m, 2H), 5,22 – 5,38 (m, 1H), 7,31 (ta., 1H), 7,35 – 7,50 (m, 3H), 7,54 (da., 1H), 7,75 – 7,87 (m, 1H).

Ejemplo 119A

[1-(2-Clorofenil)-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de terc-butilo (*racemato*)



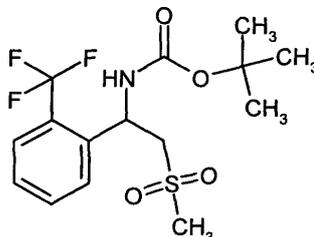
25 De modo análogo al Ejemplo 109A se redujeron 100 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 118A. Se obtuvieron 4 mg (45 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,20$ min; $m/z = 302$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,37$ (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,59 – 2,72 (m, 2H), 5,05 – 5,17 (m, 1H), 7,27 (dt, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,57 (da., 1H).

Ejemplo 120A

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



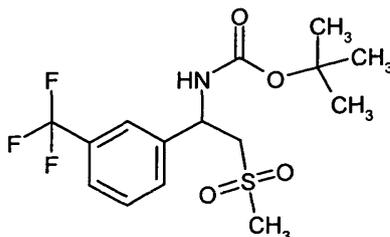
5 Partiendo de 1,03 g (11,0 mmol) de (metilsulfonyl)metano y 1,0 g (3,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A se obtuvieron, de modo análogo al Ejemplo 117A, 1,11 g (82 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,12$ min; $m/z = 268$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,35$ (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,19 (da., 1H), 3,58 (dd, 1H), 5,53 (ta., 1H), 7,50 (t, 1H), 7,67 – 7,80 (m, 3H), 7,85 (da., 1H).

Ejemplo 121A

10 {2-(Metilsulfonyl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo



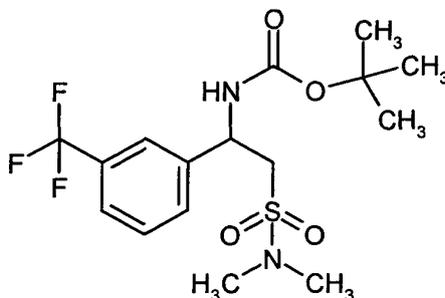
Partiendo de 1,50 g (15,9 mmol) de (metilsulfonyl)metano y 1,45 g (3,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A se obtuvieron, de modo análogo al Ejemplo 117A, 535 mg (27 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 368$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,48 – 3,64 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 7,56 – 7,70 (m, 3H), 7,70 – 7,78 (m, 2H).

Ejemplo 122A

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



20 A una solución de 676 mg (5,49 mmol) de N,N-dimetilmetanosulfonamida en 10 ml de THF se añadieron lentamente a -78 °C 3,43 ml (5,49 mmol) de solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 min a -78 °C se añade la solución coloreada resultante a una solución enfriada previamente a -78 °C de 500 mg (1,83 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y a continuación se calentó lentamente hasta TA. Después de 30 min se enfrió de nuevo hasta -20 °C y la reacción se detuvo añadiendo 25 5 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, después se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre

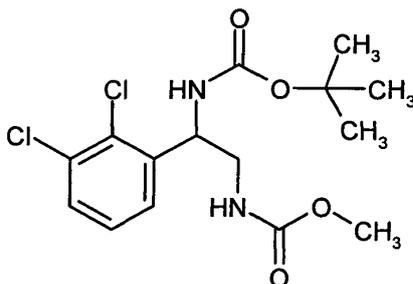
sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 296 mg (41 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,28$ min; $m/z = 297$ (M+H-BOC)⁺

- 5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 2,76 (s, 6H), 3,33 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 5,01 – 5,11 (m, 1H), 7,56 – 7,69 (m, 4H), 7,71 (sa., 1H).

Ejemplo 123A

[1-(2,3-Diclorofenil)etano-1,2-diil]biscarbamato de terc-butil-metilo



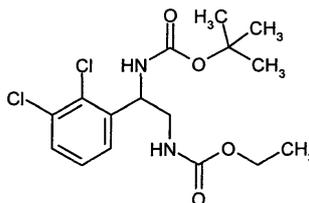
- 10 A una solución de 192 mg (0,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en 5,7 ml de diclorometano se añadieron a TA 123 μ l (0,88 mmol) de trietilamina y 58 μ l (0,75 mmol) de éster metílico del ácido clorofórmico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y a continuación se retiraron todos los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Se obtuvieron 167 mg (73 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,22$ min; $m/z = 263$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,14 - 3,27$ (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 5,07 (c.a., 1H), 7,13 – 7,21 (m, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,44 (m, 1H), 7,47 (da., 1H), 7,53 (dd, 1H).

Ejemplo 124A

- 20 [1-(2,3-Diclorofenil)etano-1,2-diil]biscarbamato de terc-butil-etilo



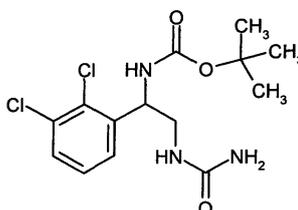
Partiendo de 192 mg (629 μ mol) del compuesto del Ejemplo 40A y 72 μ l (755 μ mol) de éster etílico del ácido clorofórmico se obtuvieron, de modo análogo al Ejemplo 123A, 184 mg (78 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,29$ min; ES: $m/z = 277$ (M+H-BOC)⁺. ES: $m/z = 375$ (M-H)⁻

- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 7,31 - 7,57$ (m, 4H), 7,12 (ta., 1H), 5,07 (c, 1H), 3,88 -3,98 (m, 2H), 3,12 – 3,28 (m, 2H), 1,35 (m, 9H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 125A

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



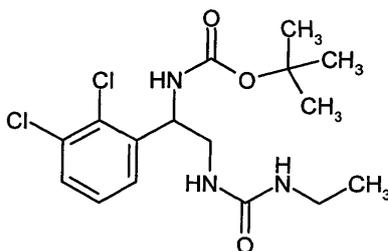
Se dispusieron 192 mg (0,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en 11 ml de agua/metanol 1:2 y se añadieron a TA sucesivamente 0,63 ml (0,63 mmol) de ácido clorhídrico 1 M y 166 mg (2,05 mmol) de cianato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y a continuación se liberó del metanol en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se concentró por evaporación en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 177 mg (73 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,05$ min; $m/z = 348$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,34$ (s, 9H), 3,04 – 3,19 (m, 1H), 3,19 – 3,30 (m, 1H), 4,86 – 4,99 (m, 1H), 5,57 (sa., 2H), 6,02 – 6,16 (ma., 1H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,47 – 7,57 (m, 1H), 7,61 (d, 1H).

10 Ejemplo 126A

{1-(2,3-Diclorofenil)-2-[(etilcarbamoil)amino]etil}carbamato de terc-butilo



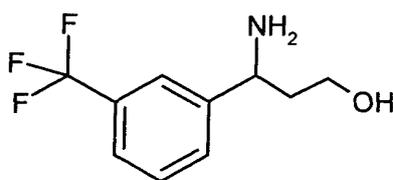
A una solución de 192 mg (0,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en 5,7 ml de diclorometano se añadieron a TA 100 μ l (1,26 mmol) de isocianato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y a continuación se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 173 mg (73 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; $m/z = 276$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,96$ (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 2,89 – 3,07 (m, 2H), 3,07 – 3,19 (m, 1H), 3,23 – 3,32 (m, 2H), 4,88 – 4,99 (m, 1H), 5,88 – 6,01 (m, 2H), 7,31 – 7,43 (m, 2H), 7,48 – 7,56 (m, 1H), 7,60 (da., 1H).

Ejemplo 127A

3-Amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



Con refrigeración y en atmósfera de argón se dispusieron 10,9 ml (10,94 mmol) de complejo borano-tetrahidrofurano (1M en THF). Después se añadieron 850 mg (3,65 mmol) de ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico. Después de 5 minutos se retiró el baño refrigerante y la mezcla se agitó durante la noche a TA y 4 h a reflujo. Después de enfriar a TA se añadieron cubitos de hielo hasta que finalizó la generación de gases. La mezcla se ajustó a alcalinidad con lejía de hidróxido de sodio 1M, se diluyó con agua hasta un volumen de aproximadamente 150 ml y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 744 mg (85 % d.t.) del compuesto del epígrafe con un 92 % de pureza.

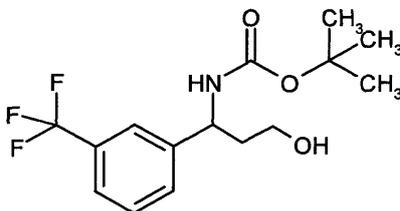
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,45$ min; $m/z = 220$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,71$ (s, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 1H), 7,49 – 7,58 (m, 2H), 4,55 (sa., 1H), 3,97 – 4,04 (dd, 1H), 3,34 – 3,50 (m, 2H), 2,00 (sa., 2H), 1,59 – 1,78 (m, 2H).

35

Ejemplo 128A

{3-Hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de terc-butilo



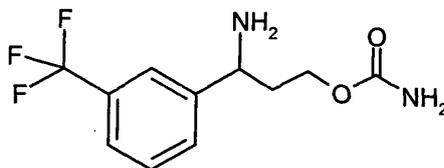
Se añadió a una solución de 744 mg (3,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 127A en 30 ml de diclorometano 1,56 ml (6,79 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y se agitó durante 3 h a TA. Para el procesamiento se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de acetato de etilo y sucesivamente dos veces cada vez con ácido clorhídrico 1M, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 870 mg (80 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,03$ min; $m/z = 320$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) (rotámero principal): $\delta = 7,52 - 7,67$ (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 4,70 (c, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,64 - 1,78 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 129A

Carbamato de 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propilo



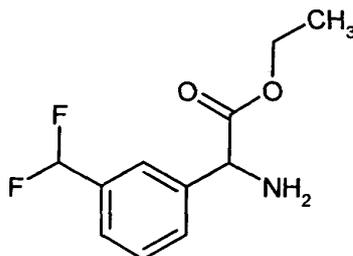
Se dispusieron 827 mg (2,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A en 100 ml de acetonitrilo. Se añadió gota a gota una solución de 676 μ l (7,77 mmol) de isocianato de sulfonilo en 10 ml de acetonitrilo a -15°C. Después de 5 min se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se agitó a continuación durante la noche a 60 °C. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 678 mg (cuant.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,06$ min; $m/z = 263$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,72$ (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 6,43 (sa., 2H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 3,82 (dt, 1H), 3,30 (s, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 130A

Amino[3-(difluorometil)fenil]acetato de etilo



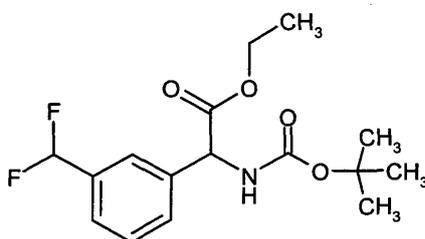
Se calentaron a 100 °C 1,0 g (4,83 mmol) de bromuro de 3-(difluorometil)fenilo, 1,42 g (5,31 mmol) de N-(difenilmetil)-glicinato de etilo, 0,19 ml (0,193 mmol) de una solución 1M de tri-terc-butilfosfano en tolueno, 55 mg (0,10 mmol) de bis(dibencilidenacetón)paladio(0), 3,08 g (14,49 mmol) de fosfato de potasio y 6,04 ml (18,11 mmol)

de ácido clorhídrico 3M en 20 ml tolueno desgasificado en atmósfera de argón y se agitó durante la noche a esta temperatura. Se añadieron de nuevo respectivamente 0,19 ml (0,193 mmol) de tri-terc-butilfosfano (1M de solución en tolueno) y 55 mg (0,10 mmol) de bis(dibencilidenacetone)paladio(0) y se agitó durante otras 24 h a 100°C. La mezcla se enfrió hasta TA y después de filtró sobre celita. La celita se lavó con algo de tolueno y el filtrado se liberó del disolvente a vacío. Para retirar el grupo de protección se recogió el residuo en 50 ml de acetonitrilo y se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico 3M. Después de 2 h se eliminó la parte del acetonitrilo en el evaporador rotatorio. El residuo acuoso se diluyó con agua hasta un volumen de aproximadamente 150 ml y se lavó tres veces con éter dietílico. La fase acuosa se ajustó a pH 9 con solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y a continuación se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 265 mg (6,46 % d.t.) del compuesto del epígrafe con aproximadamente el 27 % de pureza, que se hicieron reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,63$ min; $m/z = 230$ (M+H)⁺.

Ejemplo 131A

15 [(terc-Butoxicarbonil)amino][3-(difluorometil)fenil]acetato de etilo

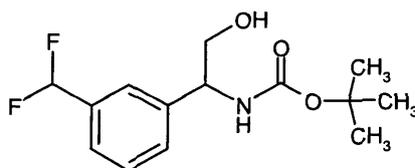


Se agitaron 265 mg (1,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A en 10,2 ml de diclorometano con 505 mg (2,31 mmol) de dicarbonato di-terc-butilo a TA durante 3 h. A continuación se retiró el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20, y otra vez según el procedimiento 23]. La fracción del producto se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 62 mg (29 % d.t.) del compuesto del título con aproximadamente el 49 % de pureza.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,42$ min; $m/z = 330$ (M+H)⁺

Ejemplo 132A

{1-[3-(Difluorometil)fenil]-2-hidroxietyl}carbamato de terc-butilo



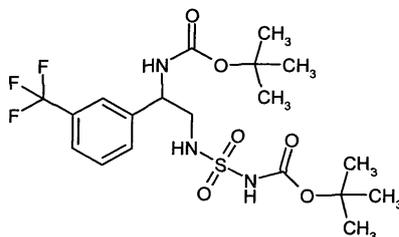
25 A TA se agitaron 11,97 mg (0,28 mmol) de cloruro de litio y 10,68 mg (0,28 mmol) de borohidruro de sodio durante 15 min en 0,25 ml de etanol. A continuación se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 62 mg (aproximadamente 0,09 mmol, 49 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 131A en 0,25 ml de tetrahidrofurano. Se agitó durante la noche a TA. Para el procesamiento se enfrió con agua-hielo y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 1M. El contenido de la reacción se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Se obtuvieron 56 mg (aprox. el 45 % de pureza, 93 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 1,36$ (sa., 9H), 3,45 – 3,56 (m, 2H), 4,49 – 4,64 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 7,01 (t, $J_{H-F} = 56$ Hz, 1H), 7,18 – 7,53 (m, 4H).

35

Ejemplo 133A

{2-[(terc-Butoxicarbonil)amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]sulfamoil)carbamato de terc-butilo



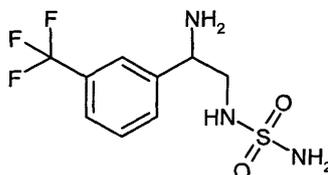
5 Se enfrió a 0 °C una solución de 110 mg (1,48 mmol) de terc-butanol en 2 ml de diclorometano y se añadió gota a gota una solución de 129 μ l (1,48 mmol) de isocianato de clorosulfonilo en 2 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se recogieron en una jeringa 820 μ l de esta solución y se añadieron gota a gota a una solución preparada de 90 mg (296 μ mol) del compuesto del Ejemplo 22A en 2 ml de diclorometano. A continuación se añadieron 103 μ l de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a TA. Los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de acetonitrilo, se
10 añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1M y la solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 23]. La fracción que contenía el producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 111 mg (76 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,16$ min; $m/z = 484$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 3,08 – 3,23 (m, 2H), 4,70 – 4,82 (m, 1H), 7,50 (da., 1H), 7,54 – 7,72 (m, 5H), 10,91 (sa., 1H).

Ejemplo 134A

Diamida del ácido de N-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]sulfúrico

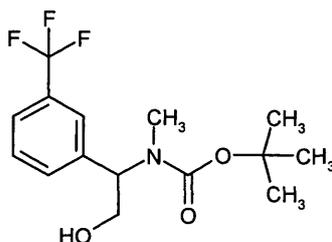


20 A una solución de 100 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 133A en 2 ml de diclorometano se añadieron 2 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Se diluyó con acetato de etilo y se añadió solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa alcalina se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de los disolventes en el evaporador rotatorio. El residuo correspondió al compuesto del epígrafe (53 mg, 92 % d.t.).

25 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta =$ aprox. 2,66 (s.a, 2H), 2,86 – 2,99 (m, 1H), 2,99 – 3,12 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 6,60 (sa., 3H), 7,52 – 7,64 (m, 2H), 7,68 (da., 1H), 7,75 (sa., 1H).

Ejemplo 135A

{2-Hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}metilcarbamato de terc-butilo



30 Se dispusieron 438 ml de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1M en THF, 438 mmol) con refrigeración de hielo. A continuación se añadieron 35 g (110 mmol) de N-Boc-2-(3-trifluorometil-fenil)-DL-glicina en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y después cuidadosamente se añadieron cubitos de hielo. Después de finalizar la generación de gases se retiró el disolvente en el evaporador rotatorio. Al residuo acuoso se añadió

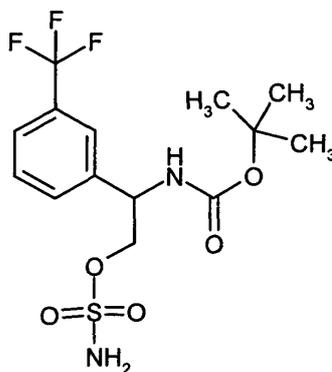
solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetonitrilo y solución acuosa al 2,5 % de hidrogenocarbonato de sodio. Después se añadieron 25,18 ml (109,62 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y se agitó durante 3h a TA. El THF se retiró en el evaporador rotatorio. El residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Al residuo se añadieron de nuevo 438 ml de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1M en THF, 438 mmol) y se agitó durante 3h a 70 °C. Se procesó de nuevo y a todo en conjunto se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano en exceso y se agitó durante la noche. A continuación se retiró el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV y después se añadieron 400 ml de complejo borano-tetrahidrofurano (solución 1M en THF, 400 mmol) y se agitó durante la noche. Después se procesó y de nuevo, como se ha descrito anteriormente, se hizo reaccionar con 25,18 ml (109,62 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. El producto bruto obtenido tras el procesamiento se purificó por HPLC preparativa. Después del secado a AV se obtuvieron 10,2 g (29 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,24$ min; $m/z = 220$ (M+H-BOC)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,53 - 7,68$ (m, 4H), 5,20 (sa., 0,5H (rotámero)), 5,04 (t, 1H), 5,03 (sa., 0,5H (rotámero)), 3,77 - 3,98 (m, 2H), 2,60 - 2,83 (sa., 3H), 1,37 (sa., 9H).

Ejemplo 136A

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



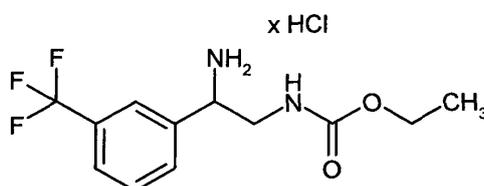
Se añadieron 171 μ l (1,97 mmol) de isocianato de clorosulfonilo en atmósfera de argón a 0 °C con agitación vigorosa 74 μ l (1,97 mmol) de ácido fórmico exento de agua. Después de la adición, la mezcla de reacción solidifica en cuestión de segundos. Se añadieron 2 ml de diclorometano. Después se continuó agitando la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C y después durante 8 h a TA. A continuación se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una solución de 400 mg (1,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A y 159 μ l (1,97 mmol) de piridina en 2 ml de diclorometano. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Para el procesamiento se añadieron 5 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo. Después de 10 min se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 260 mg (52 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,21$ min; ESIneg.: $m/z = 383$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,67$ (s, 5H), 7,55 (s, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 1,21 - 1,44 (m, 9H).

Ejemplo 137A

Clorhidrato de {2-Amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de etilo (*ninguna mezcla racémica de enantiómeros*)

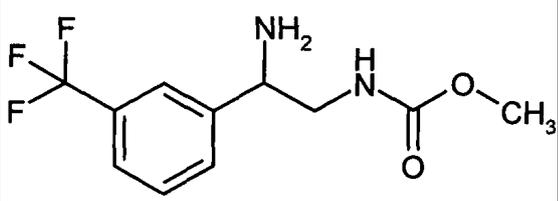
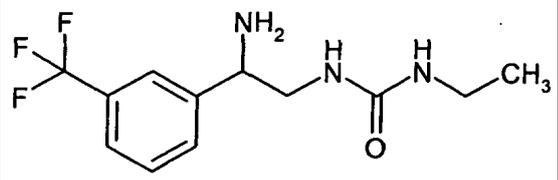


A una solución de 527 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A en 9,6 ml de diclorometano a TA se añadieron 9,4 ml (37 mmol) de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano y se agitó durante 1 h. A continuación se retiraron todos los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 437 mg (94 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

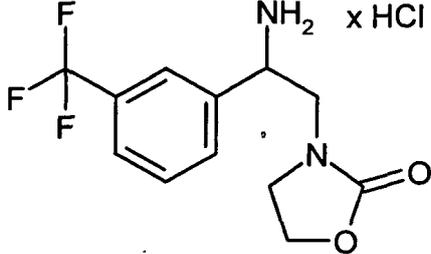
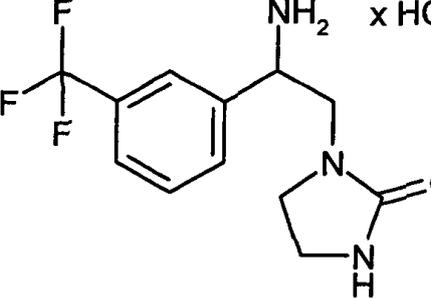
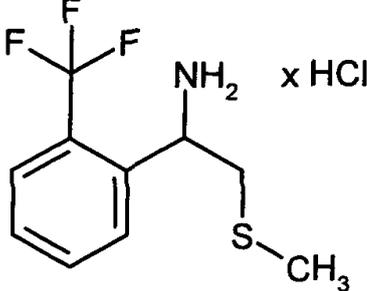
5 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,31$ min; $m/z = 277$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,09$ (t, 3H), 3,38 – 3,59 (m, 2H), 3,95 (c, 2H), 4,41 – 4,51 (m, 1H), 7,31 (ta., 1H), 7,64 – 7,72 (m, 1H), 7,73 – 7,81 (m, 2H), 7,87 (sa., 1H), 8,56 (sa., 3H).

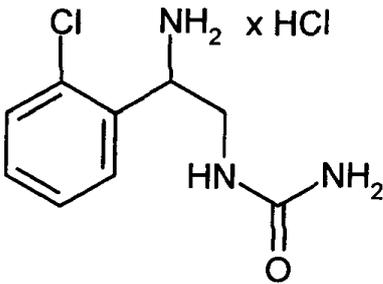
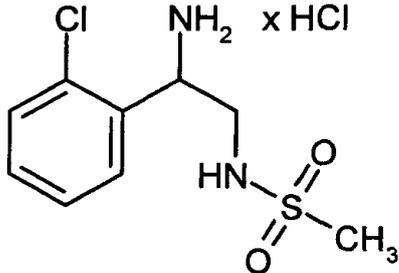
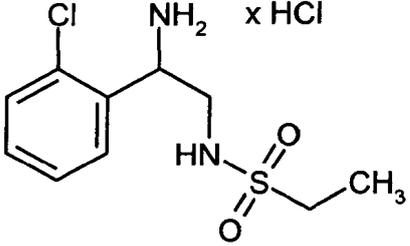
En analogía al ejemplo 137A se prepararon los ejemplos siguientes. En cada caso, los rendimientos son superiores al 94 % d.t.:

Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Analítica RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
138A	<p>Clorhidrato de {2-amino-2-[3-(trifluorometil)-fenil]etil} carbamato de metilo (<i>ninguna mezcla racémica de enantiómeros</i>)</p> <p style="text-align: center;">x HCl</p> 	102A	<p>CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,16$ min; $m/z = 263$ (M+H)⁺</p> <p>RMN de ¹H: $\delta = 3,40 - 3,59$ (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,42 – 4,51 (m, 1H), 7,37 (ta., 1H), 7,65 – 7,72 (m, 1H), 7,74 – 7,81 (m, 2H), 7,89 (sa., 1H), 8,62 (sa., 3H).</p>
139A	<p>Clorhidrato de 1-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}-3-etilurea (<i>ninguna mezcla racémica de enantiómeros</i>)</p> <p style="text-align: center;">x HCl</p> 	104A	<p>CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,18$ min; $m/z = 276$ (M+H)⁺</p> <p>RMN de ¹H: $\delta = 0,95$ (t, 3H), 2,99 (c, 2H), 3,38 – 3,47 (m, 1H), 3,50 – 3,62 (m, 1H), 4,40 – 4,52 (m, 1H), 5,95 – 6,18 (sa., 2H), 7,64 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,80 (m, 2H), 7,87 (sa., 1H), 8,45 – 8,66 (ma., 3H).</p>

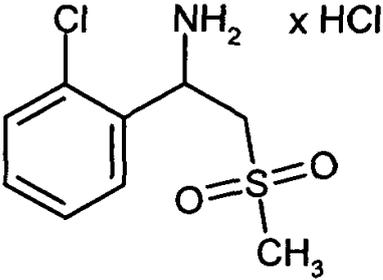
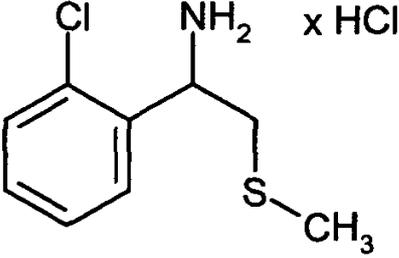
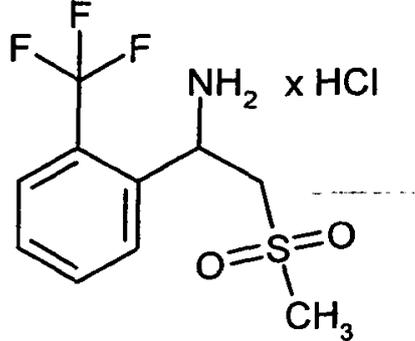
(continuación)

Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Análítica RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
140A	Clorhidrato de 3-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3-oxazolidin-2-ona (<i>ninguna mezcla racémica de enantiómeros</i>) 	106A	CL/EM [Procedimiento 3]: T _r = 0,56 min; m/z = 275 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,43 – 3,56 (m, 3H), 3,67 – 3,75 (m, 1H), 4,18 – 4,30 (m, 2H), 4,67 – 4,76 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,81 (da., 1H), 7,86 (da., 1H), 8,00 (sa., 1H), 8,61 (sa., 3H).
141A	Clorhidrato de 1-{2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}imidazolidin-2-ona (<i>ninguna mezcla racémica de enantiómeros</i>) 	107A	RMN de ¹ H: δ = 3,13 – 3,33 (m, 4H), 3,36 – 3,60 (m, 2H), 4,55 – 4,70 (m, 1H), 6,55 (sa., 1H), 7,66 – 7,73 (m, 1H), 7,75 – 7,81 (m, 1H), 7,82 – 7,89 (m, 1H), 7,98 (sa., 1H), 8,44 – 8,69 (ma., 3H).
142A	Clorhidrato de 2-(metilsulfanil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanoamina 	109A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,61 min; m/z = 236 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 2,07 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 4,55 (ta., 1H), 7,65 (t, 1H), 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,83 (sa., 3H).

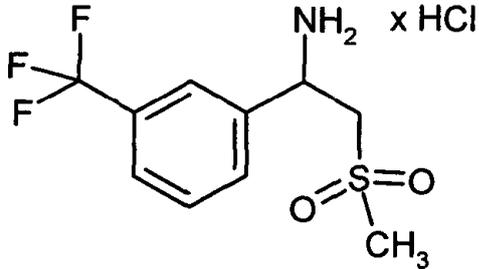
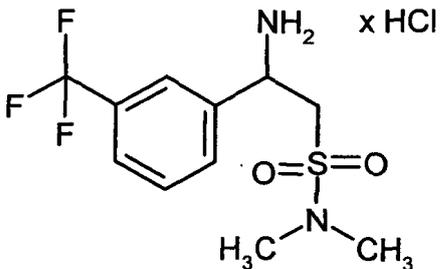
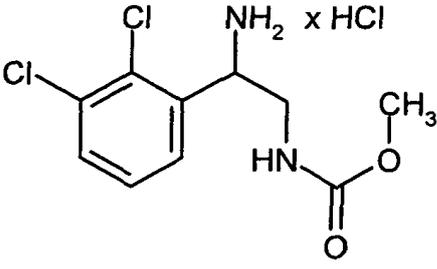
(continuación)

Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Analítica RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
143A	Clorhidrato de 1-[2-amino-2-(2-clorofenil)etil]urea 	114A	CL/EM [Procedimiento 2]: T _r = 0,22 + 0,73 min; m/z = 214 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,35 – 3,45 (m, 1H), 3,48 – 3,58 (m, 1H), 4,65 – 4,75 (m, 1H), 6,30 (sa., 1H), 7,39 – 7,50 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,74 (da., 1H), 8,66 (sa., 3H). (NH ₂ presumiblemente bajo la señal de agua ancha (5,5 – 5,9 ppm).
144A	Clorhidrato de N-[2-amino-2-(2-clorofenil)etil]metano-sulfonamida 	115A	RMN de ¹ H: δ = 2,91 (s, 3H), 3,35 – 3,49 (m, 2H), 4,70 – 4,77 (m, 1H), 7,42 – 7,53 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,75 (sa., 3H).
145A	Clorhidrato de N-[2-amino-2-(2-clorofenil)etil]etano-sulfonamida 	116A	RMN de ¹ H: δ = 1,14 (t, 3H), 2,90 – 3,05 (m, 2H), 3,35 – 3,49 (m, 2H), 4,73 (t, 1H), 7,42 – 7,54 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,71 (sa., 3H).

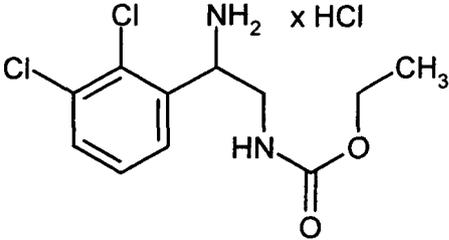
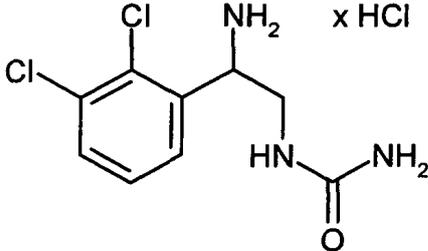
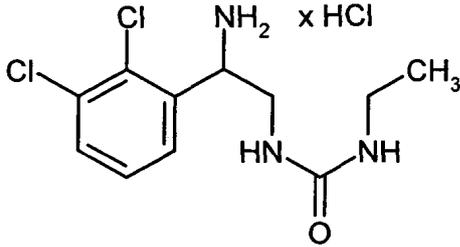
(continuación)

Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Análisis RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
146A	Clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-2-(metilsulfonyl)etanoamina 	117A	CL/EM [Procedimiento 2]: T _r = 0,81 min; m/z = 234 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,01 (s, 3H), 3,85 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 5,18 (t, 1H), 7,43 – 7,61 (m, 3H), 7,78 – 7,85 (m, 1H), 8,81 (sa., 3H).
147A	Clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-2-(metilsulfanil)etanoamina 	119A	RMN de ¹ H: δ = 2,06 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 4,79 (t, 1H), 7,40 – 7,52 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,76 (da., 1H), 8,72 (sa., 3H).
148A	Clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanoamina 	120A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,32 min; m/z = 268 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,07 (s, 3H), 3,90 – 4,06 (m, 2H), 4,98 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 – 7,91 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,96 (sa., 3H).

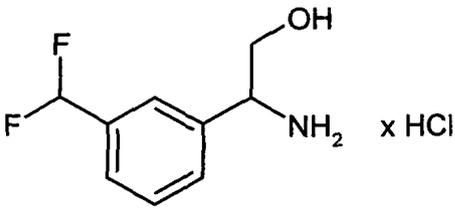
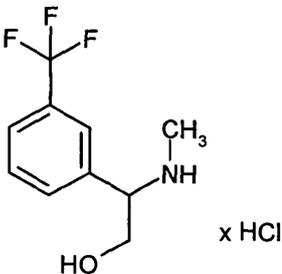
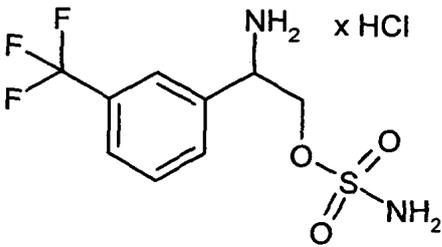
(continuación)

Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Analítica RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
149A	Clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)-1-[3-(trifluorometil)-fenil]etanoamina 	121A	CL/EM [Procedimiento 4]: T _r = 0,43 min; m/z = 268 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,01 (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 5,01 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,75 (sa., 3H).
150A	Clorhidrato de 2-amino-N,N-dimetil-2-[3-(trifluorometil)-fenil]etanosulfonamida 	122A	CL/EM [Procedimiento 4]: T _r = 0,60 min; m/z = 297 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 2,72 (s, 6H), 3,73 – 3,88 (m, 2H), 4,87 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,74 (sa., 3H).
151A	Clorhidrato de [2-amino-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de metilo 	123A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,56 min; m/z = 263 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,36 – 3,44 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,51 – 3,60 (m, 1H), 4,77 – 4,87 (m, 1H), 7,41 (ta., 1H), 7,51 (t, 1H), 7,66 – 7,76 (m, 2H), 8,67 (sa., 3H).

(continuación)

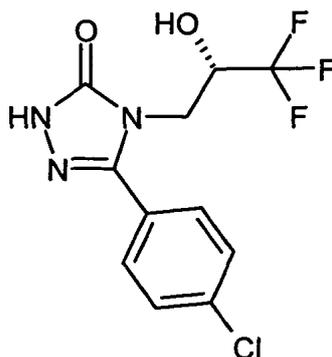
Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Analítica RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
152A	Clorhidrato de [2-amino-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de etilo 	124A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,64 min; m/z = 277 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 8,67 (sa., 3H), 7,71 (d, 2H), 7,51 (t, 1 H), 7,36 (t, 1H), 4,77 – 4,88 (m, 1H), 3,86 – 4,07 (m, 2H), 3,50 – 3,61 (m, 1H), 3,36 – 3,44 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).
153A	Clorhidrato de 1-[2-amino-2-(2,3-diclorofenil)etil]urea 	125A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,35 min; m/z = 248 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 3,36 – 3,45 (m, 1H), 3,50 – 3,62 (m, 1H), 4,71 – 4,82 (m, 1H), 5,4 – 5,8 (s muy ancho, 2H), 6,23 (ta., 1H), 7,51 (t, 1H), 7,63 – 7,75 (m, 2H), 8,53 – 8,73 (m, 3H).
154A	Clorhidrato de 1-[2-amino-2-(2,3-diclorofenil)etil]-3-etilurea 	126A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,55 min; m/z = 276 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 0,96 (t, 3H), 2,90 – 3,09 (m, 2H), 3,36 – 3,47 (m, 1H), 3,48 – 3,55 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 6,05 (sa., 1H), 6,13 (ta., 1H), 7,45 – 7,57 (m, 1H), 7,62 – 7,75 (m, 2H), 8,49 – 8,77 (m, 3H).

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre y estructura	Educto N°	Análisis RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆):
155A	Clorhidrato de 2-amino-2-[3-(difluorometil)fenil]etanol 	132A	RMN de ¹ H: δ = 3,66 – 3,81 (m, 2H), 4,32 – 4,44 (m, 1H), 5,56 (sa., 1H), 7,06 (t, 1H), 7,28 – 7,77 (m, 4H), 8,39 – 8,64 (m, 3H).
156A	Clorhidrato de 2-(metilamino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanol 	135A	CL/EM [Procedimiento 5]: T _r = 0,41 min; m/z = 220 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 9,51 (sa., 3H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 – 7,82 (d, 1H), 7,66 – 7,73 (t, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,42 (sa., 1H), 3,79 – 3,93 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).
157A	Clorhidrato de sulfamato de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo 	136A	CL/EM [Procedimiento 2]: T _r = 1,07 min; m/z = 285 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H: δ = 8,84 (sa., 2H), 7,98 (s, 1H), 7,61 – 7,92 (m, 5H), 4,85 (t, 1H), 4,29 – 4,46 (m, 2H).

Ejemplo 158A

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



Se disolvieron 1,08 g (3,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en 11 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se liberó mediante vacío de oxígeno atmosférico y se saturó con argón. A esta solución se introdujeron en atmósfera de argón 21 mg (0,033 mmol) de complejo de rutenio RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (N° CAS: 192139-90-5). A continuación se añadió una mezcla de 0,63 ml (16,6 mmol) de ácido fórmico y 0,27 ml (1,91 mmol) de trietilamina y se agitó durante 48 h a TA con exclusión de aire. Para el procesamiento se vertió la mezcla en 10 ml de ácido clorhídrico 0,1N y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (agente de elución: 1. Ciclohexano/acetato de etilo 3:1, 2. ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 830 mg (81 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

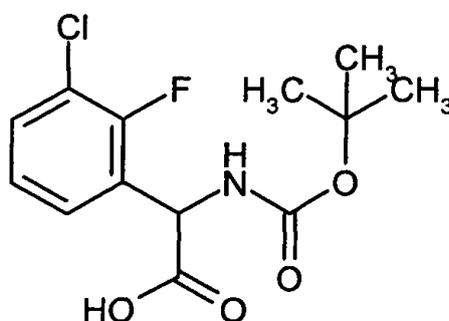
Se determinó el exceso enantiomérico cromatográficamente según el procedimiento 27c en un ee del 96 %.

(S)-enantiómero: $T_r = 5,73$ min.

(R)-enantiómero: $T_r = 6,82$ min.

Ejemplo 159A

15 Ácido [(terc-butoxicarbonil)amino](3-cloro-2-fluorofenil)acético



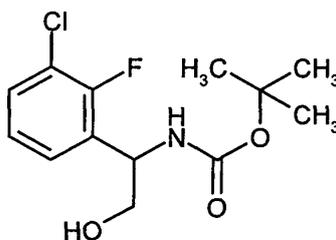
Se suspendieron 5 g (24,56 mmol) de 3-cloro-2-fluoro-DL-fenilglicina en dioxano y 147 ml de solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. Después se añadieron 5,36 g (24,56 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Se agitó durante la noche a TA. Se añadió acetato de etilo a la suspensión blanca, se agitó y se retiró el precipitado por filtración con succión. Se extrajo la lejía madre. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se sometieron al evaporador rotatorio. Después del secado a AV se obtuvieron 0,59 g (7,7 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

La fase acuosa se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se llevó al evaporador rotatorio. Después del secado a AV se obtuvieron 5,05 g (65,4 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,08$ min; $m/z = 204$ (M+H)⁺

Ejemplo 160A

[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo



Se disolvieron 2 g (6,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 159A en atmósfera de argón en 20 ml de THF. Después se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 0,918 ml (6,59 mmol) de trietilamina y 0,94 ml (7,24 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se filtró la suspensión a través de un filtro de Seitz a un matraz enfriado y se lavó con un poco de THF. Se dispusieron en un segundo matraz 747 mg (19,76 mmol) de borohidruro de sodio en 3 ml de agua con refrigeración. Se añadió el filtrado gota a gota lentamente con agitación vigorosa. Después de 1 h se añadió a la preparación cuidadosamente

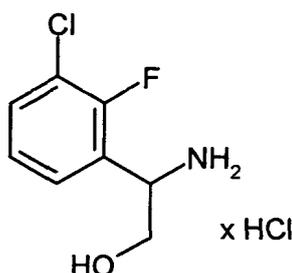
solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez más con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. A continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 1,74 g (75 % d.t.) del compuesto del epígrafe con un 83 % de pureza.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,99$ min; $m/z = 290$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,43$ (s, 9H), 1,90 – 1,98 (m, 1H), 3,78 – 3,93 (m, 2H), 5,01 – 5,12 (m, 1H), 5,32 – 5,42 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,30 – 7,37 (m, 1H).

Ejemplo 161A

10 Clorhidrato de 2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol

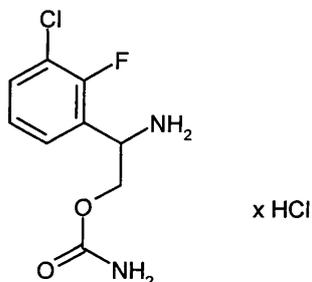


Se dispusieron 1,74 g (6,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A en 20 ml de diclorometano. Se añadieron 22 ml (88,00 mmol) de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio hasta sequedad y se secó a AV. Se obtuvieron 1,38 g (88 % d.t.) del compuesto del título con aproximadamente el 49 % de pureza.

15 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,27$ min; $m/z = 190$ (M+H)⁺

Ejemplo 162A

Clorhidrato de carbamato de 2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etilo



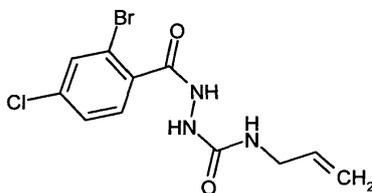
20 Se dispusieron 243 mg (0,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A en 10 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después se añadieron gota a gota a -15 °C 102 μ l (1,17 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 30 min se añadieron a la solución de reacción 20 ml de agua y se calentó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Entonces se extrajo con acetato de etilo. Las fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en 4 ml de diclorometano y se añadieron 4 ml de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se formó de inmediato un precipitado. Después de un periodo de agitación de 10 min, la preparación de liberó del disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 219 mg (77 % d.t.) del compuesto del epígrafe con un 79 % de pureza.

25 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,27$ min; $m/z = 233$ (M+H)⁺

30

Ejemplo 163A

N-Alil-2-(2-bromo-4-clorobenzoil)hidrazincarboxamida



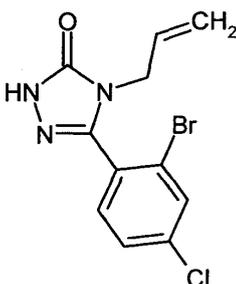
- 5 Se suspendieron 10,0 g (40,1 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzhidrazida en 100 ml de THF a 50 °C y se añadieron 3,59 ml (40,9 mmol) de isocianato de alilo disueltos en 50 ml de THF. Se agitó durante otras 16 h a 50° C. A continuación se dejó enfriar a TA y se diluyó con 50 ml de éter dietílico. El sólido precipitado se separó mediante filtración con succión, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó a AV. Se obtuvieron 11,30 g (85 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 1,81$ min; $m/z = 332$ (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,69$ (t, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,76 – 5,88 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 10,07 (s, 1H).

Ejemplo 164A

4-Alil-5-(2-bromo-4-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



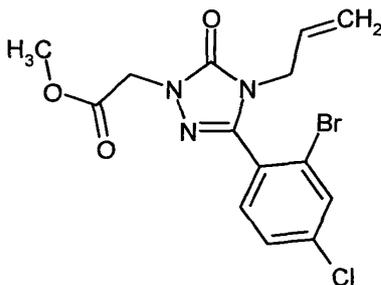
- 15 Se recogieron 11,3 g (33,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A en 61 ml (183,47 mmol) de lejía de hidróxido de sodio 3 M y se calentó a reflujo durante 36 h. A continuación se enfrió, se filtró el precipitado fino y se añadieron al filtrado con refrigeración 28 ml (169,88 mmol) de ácido clorhídrico semiconcentrado hasta pH 10. Se filtró con succión y se separó el producto del precipitado con metanol. El metanol se retiró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 9,78 g (69 % d.t.) del compuesto del epígrafe con una pureza del 75 %.

- 20 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,88$ min; $m/z = 314$ y 316 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 4,19$ (d, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,64 – 5,74 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,39 – 7,44 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 9,45 (sa., 1H).

Ejemplo 165A

[4-Alil-3-(2-bromo-4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo

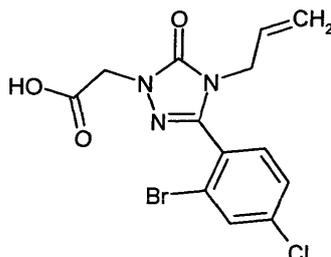


- 25 Se disolvieron 9,78 g (aprox. 23,32 mmol, 75 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 164A en 75 ml de acetonitrilo. Después se añadieron 3,55 g (25,65 mmol) de carbonato de potasio y 2,46 ml (27,98 mmol) cloroacetato de metilo.

- 5 Se agitó durante 5 horas a reflujo. Después de enfriar se filtró con succión. El filtrado se concentró algo en el evaporador rotatorio y a continuación se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó respectivamente con 30 ml de ácido clorhídrico 1M y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 7,1 g (79 % d.t.) del compuesto del epígrafe. CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,37$ min; $m/z = 386$ (M+H)⁺

Ejemplo 166A

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



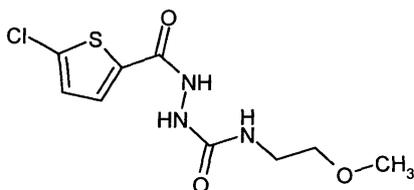
- 10 Se recogieron 4 g (10,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A en 30 ml de metanol y se añadieron 15,5 ml (15,52 mmol) de solución 1m de hidróxido de litio. Se agitó durante 2 h a TA. A continuación se retiró el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con 100 ml de agua, se lavó con 20 ml de acetato de etilo y a continuación se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 1 M. Entonces se extrajo de nuevo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Se obtuvieron 3,61 g (94 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,99$ min; $m/z = 372$ y 374 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 4,21$ (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,94 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,63 – 5,76 (m, 1H), 7,31 – 7,43 (m, 2H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplo 167A

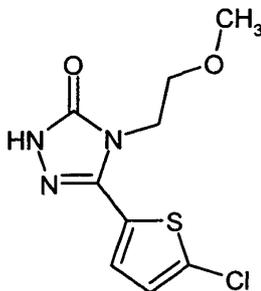
- 20 2-[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]-N-(2-metoxietil)hidrazincarboxamida



- 25 Se suspendieron de modo fino en su mayor parte 3,1 g (17,55 mmol) de 5-clorotiofen-2-carbohidrazida en 30 ml de THF seco a 50°C. A continuación se añadieron gota a gota 1,81 g (17,90 mmol) de 1-isocianato-2-metoxietano disuelto en 30 ml de THF. Se agitó durante 2,5 h a 50 °C. Después de enfriar a TA se retiró el disolvente en el evaporador rotatorio y se añadió éter dietílico al residuo. Se filtraron los cristales con succión, se lavaron con éter dietílico y se secaron a AV. Se obtuvieron 4,87 g (100 % d.t.) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,14 - 3,21$ (m, 2H), 3,28 – 3,36 (m, 5H), 6,52 (sa., 1H), 7,22 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Ejemplo 168A

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

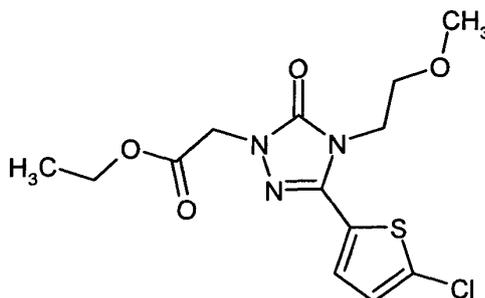


Se disolvieron 4,85 g (17,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A en 17 ml (52,39 mmol) de lejía de hidróxido de sodio 3 M y se calentó a reflujo durante 168 h. A este respecto, se añadieron después de 16, 40, 64 y 88 h respectivamente 1,05 g (26,19 mmol, en total 104,76 mmol) de hidróxido de sodio sólido. La preparación se ajustó a pH 10 con ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se extrajo dos veces con respectivamente 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y se secaron a AV. Se obtuvieron 2,44 g (54 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

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

Ejemplo 169A

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



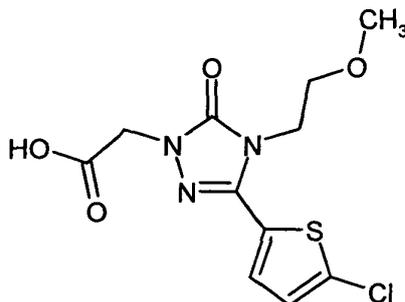
Se suspendieron 2,4 g (9,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 168A con 2,55 g (18,48 mmol) de carbonato de potasio en 48 ml de acetonitrilo. A continuación se añadieron 1,08 ml (10,17 mmol) de cloroacetato de etilo y se calentó durante 4,5 h a 80 °C con reflujo. Se añadieron de nuevo 113 mg (0,92 mmol) de cloroacetato de etilo y se agitó durante 2 h a 80°C. La suspensión se filtró a través de una capa de gel de sílice, se lavó con acetato de etilo, se concentró por evaporación en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Se obtuvieron 3,24 g (100 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 6]: T_r = 2,42 min; m/z = 346 (M+H) $^+$

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

Ejemplo 170A

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



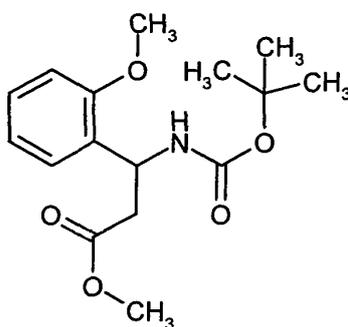
Se disolvieron 3,2 g (9,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 169A en 28 ml de diclorometano. A continuación se añadieron 2,82 ml de solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio. Se agitó durante 2 h a TA. La parte metanol se redujo a la mitad en el evaporador rotatorio. A continuación se diluyó con agua y se extrajo una vez con 15 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con 920 μ l de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con respectivamente 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 2,34 g (80 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,05$ min; $m/z = 318$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,20$ (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 13,14 (sa., 1H).

Ejemplo 171A

3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo

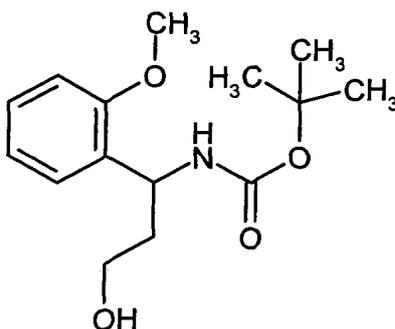


Se suspendieron 1,0 g (4,10 mmol) de 3-amino-3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo en 25 ml de dioxano y 27,5 ml solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación se añadieron 0,89 g (4,10 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Se agitó durante la noche a TA. Se añadieron 50 ml de agua a la suspensión blanca y se extrajo tres veces con respectivamente 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,34 g (100 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,06$ min; $m/z = 310$ (M+H)⁺

Ejemplo 172A

[(3-Hidroxi-1-(2-metoxifenil)propil]carbamato de terc-butilo

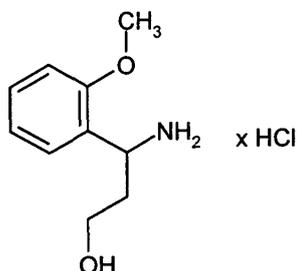


Se disolvieron 1,34 g (4,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 171A en 10 ml de dimetoxietano y se añadieron 246 mg (6,50 mmol) de borohidruro de sodio y 37 mg (0,87 mmol) de cloruro de litio. Se calentó durante 16 h hasta 85 °C. Para el procesamiento se enfrió hasta TA y se añadieron cuidadosamente 10 ml de solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio. Se extrajo tres veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución: ciclohexano/acetato de etilo 9:1, 7:3). Se obtuvieron 348 mg (29 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,90$ min; $m/z = 282$ (M+H)⁺

Ejemplo 173A

Clorhidrato de 3-amino-3-(2-metoxifenil)propan-1-ol

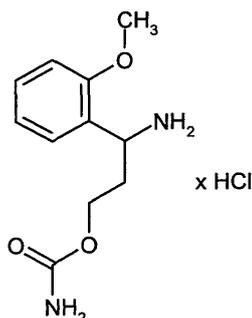


5 Se disolvieron 100 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 172A en 2 ml de diclorometano y se añadieron 1,63 ml (6,52 mmol) de solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La solución amarilla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación hasta sequedad en el evaporador rotatorio y se secó a AV. Se obtuvieron 88 mg (100 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,90 – 2,11 (m, 2H), 3,28 – 3,44 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,52 – 4,61 (m, 1H), 4,76 (sa., 1H), 7,02 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 8,21 (sa., 3H).

Ejemplo 174A

Clorhidrato de carbamato de 3-amino-3-(2-metoxifenil)propilo

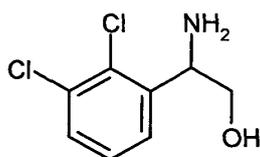


15 Se dispusieron 242 mg (0,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 172A en 12 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadieron gota a gota 105 μl (1,20 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Después se añadieron 12 ml de agua y se agitó durante la noche a $60\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió, se ajustó a alcalinidad con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con respectivamente 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se purificaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo 6 ml de solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano, se agitó durante 10 minutos y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 186 mg (83 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 2,03 – 2,29 (m, 2H), 3,64 – 3,76 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,49 – 4,61 (m, 1H), 6,98 – 7,13 (m, 2H), 7,34 – 7,46 (m, 2H), 8,23 (sa., 1H), 8,35 (sa., 2H).

Ejemplo 175A

25 2-Amino-2-[2,3-diclorofenil]etanol



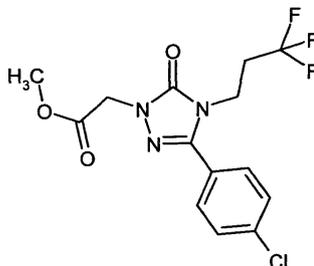
30 Se agitaron hasta completar la reacción 1,0 g (4,54 mmol) de ácido amino-(2,3-diclorofenil)-acético y 18,18 ml (18,18 mmol) de complejo borano-THF (solución 1M en THF) a TA. Para el procesamiento se añadieron cubitos de hielo. Al finalizar la generación de gases se ajustó a pH 9-10 con lejía de hidróxido de sodio 1M y se extrajo tres veces con éter terc-butil metílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 880 mg (91 % d.t.) del compuesto del

epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,39$ min; $m/z = 206$ y 208 (M+H)⁺

Ejemplo 176A

[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo



5

Se hidrogenaron 1,2 g (3,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A, 150 mg de platino sobre carbono (5 %) y 150 ml de metano a presión normal de hidrógeno. Para el procesamiento se separó por filtración el catalizador y el filtrado se hizo rotar en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 20]. Las fracciones del producto se purificaron y se liberaron de los disolventes en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 890 mg (73 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

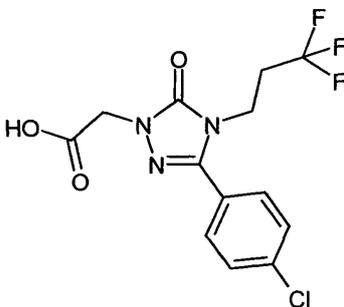
10

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,00$ min; $m/z = 364$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 2,55 - 2,68$ (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 4H).

Ejemplo 177A

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



20

Se dispusieron 1,27 g (3,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 176A en 200 ml metanol y 100 ml de agua. Después se añadieron 6,98 ml (6,98 mmol) de solución acuosa 1M de hidróxido de litio. Se agitó durante 2 h a TA. Para la purificación se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico 1N y se liberó del metanol en el evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y se secaron a AV. Se obtuvieron 1,11 g (91 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

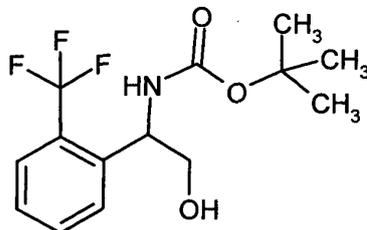
CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,92$ min; $m/z = 350$ (M+H)⁺

25

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,55 - 2,68$ (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 4H), 13,12 (sa., 1H).

Ejemplo 178A

{2-Hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero I*)



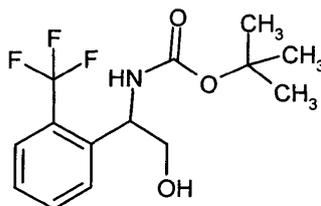
5 Se separaron 52,8 g del compuesto del Ejemplo 62A mediante HPLC preparativa quiral [procedimiento 33]. El enantiómero que eluía primero (21 g) se obtuvo con un 93 % de ee según la HPLC analítica quiral (procedimiento 34).

HPLC analítica quiral [procedimiento 34]: $T_r = 1,74$ min.

Para el enantiómero que eluía el último, véase el Ejemplo 179A.

Ejemplo 179A

10 {2-Hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (*enantiómero II*)



Enantiómero que eluía el último (18,9 g, 99,7 % de ee) de la separación de 52,8 g del compuesto del Ejemplo 62A según el procedimiento 33.

HPLC analítica quiral [procedimiento 34]: $T_r = 2,48$ min.

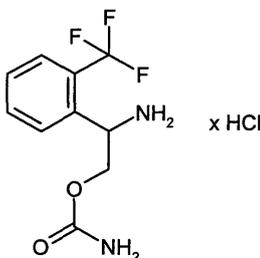
15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,13$ min; $m/z = 206$ (M-BOC)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,35$ (s, 9H), 3,36 – 3,50 (m, 2H), 4,90 – 5,01 (m, 2H), 7,37 – 7,48 (m, 2H), 7,61 – 7,70 (m, 4H).

Una nueva separación de la fracción de mezcla en las mismas condiciones dio todavía 4,0 g del segundo enantiómero con un ee del 99,5 %.

Ejemplo 180A

Clorhidrato de carbamato de 2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero II*)

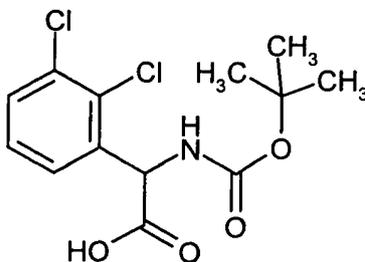


25 Se dispusieron 250 mg (0,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 179A en 9,76 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Se añadieron gota a gota a -15 °C 100 μ l (1,15 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 30 min se añadieron a la solución de reacción 20 ml de agua y se calentó durante la noche a 60°C. La preparación se enfrió y se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 220 mg (100 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,39$ min; $m/z = 249$ (M+H)⁺

Ejemplo 181A

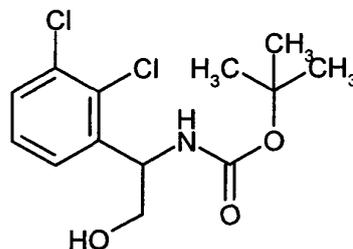
Ácido [(terc-butoxicarbonil) amino](2,3-diclorofenil)acético



- 5 Se suspendieron 500 mg (2,27 mmol) de ácido amino(2,3-diclorofenil)acético en 5 ml de dioxano y solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación se añadieron 522 μ l (2,27 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a acidez con ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio.
- 10 Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 703 mg (94 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 318$ y 320 (M-H)⁻

Ejemplo 182A

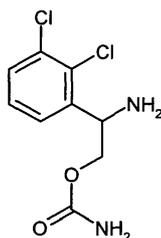
[1-(2,3-Diclorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo



- 15 Se disolvieron 702 mg (2,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 181A en atmósfera de argón en 7 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota 306 μ l (2,19 mmol) de trietilamina y 313 μ l (2,41 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico. Se agitó durante 1 h a 0 °C. La suspensión se filtró a través de un filtro de Seitz a un matraz enfriado y se lavó con un poco de THF. El filtrado así obtenido se añadió lentamente gota a gota a una solución enfriada a 0 °C de 249 mg (6,58 mmol) de borohidruro de sodio en 1,5 ml de agua. Después de 1 h se añadió a la preparación cuidadosamente solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez más con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. A continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 537 mg (56 % d.t.) del compuesto del epígrafe con un 70 % de pureza.
- 20
- 25 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 306$ y 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 183A

Carbamato de 2-amino-2-[2,3-diclorofenil]etilo

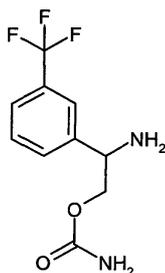


Se dispusieron 290 mg (aprox. 0,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 182A en 5 ml de acetonitrilo en atmósfera de

argón. Se añadieron gota a gota a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ $115\ \mu\text{l}$ ($1,15\ \text{mmol}$) de isocianato de clorosulfonilo. Después de $30\ \text{min}$ se añadieron a la solución de reacción $20\ \text{ml}$ de agua y se calentó durante la noche a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo tres veces con respectivamente $20\ \text{ml}$ de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron $176\ \text{mg}$ ($66\ \%$ d.t.) del compuesto del epígrafe con un $89\ \%$ de pureza.
CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,07\ \text{min}$; $m/z = 249\ (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 184A

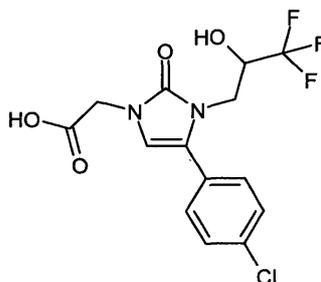
Carbamato de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo



Se dispusieron $93\ \text{mg}$ ($0,31\ \text{mmol}$) del compuesto del Ejemplo 59A en $4\ \text{ml}$ de acetonitrilo en atmósfera de argón. Se añadieron gota a gota a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ $37\ \mu\text{l}$ ($1,15\ \text{mmol}$) de isocianato de clorosulfonilo. Después de $30\ \text{min}$ se añadieron a la solución de reacción $8\ \text{ml}$ de agua y se calentó durante la noche a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo tres veces con respectivamente $10\ \text{ml}$ de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio.
Después de secar a AV se obtuvieron $66\ \text{mg}$ ($64\ \%$ d.t.) del compuesto del epígrafe con un $73\ \%$ de pureza.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,50\ \text{min}$; $m/z = 249\ (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 185A

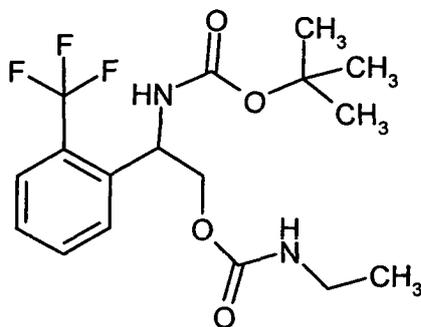
Ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético (mezcla enantiomérica)



Se disolvió $1,0\ \text{g}$ ($3,75\ \text{mmol}$) de éster metílico del ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-acético (preparado según el documento WO2007/134862, Ejemplo 323A) junto con $796\ \text{mg}$ ($4,13\ \text{mmol}$) 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en $50\ \text{ml}$ de acetona y se añadieron a TA $1,47\ \text{g}$ ($4,50\ \text{mmol}$) de carbonato de cesio y se calentó a reflujo durante $16\ \text{h}$. Para el procesamiento se enfrió a TA y se añadieron $50\ \text{ml}$ de agua. Se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico $1\ \text{M}$ y tres veces con respectivamente $50\ \text{ml}$ de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del producto bruto se realizó mediante HPLV preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron $171\ \text{mg}$ ($13\ \%$ d.t.) del compuesto objetivo.
CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,02\ \text{min}$; EM [ESIpos]: $m/z = 365\ (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 186A

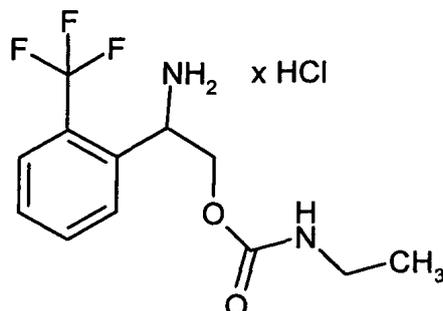
Etilcarbamato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero puro*)



- 5 Se añadieron 379 μ l (4,78 mmol) de isocianato de etilo a una solución de 365 mg (1,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 179A y 15 mg (0,12 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 7 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a TA, se añadieron a la mezcla 0,5 mo de solución de amoníaco (35 % en agua). Los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1N y se separó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20] getrennt. La fracción que contenía el producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 380 mg (84 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
- 10 CL-EM [procedimiento 4] Tr = 1,09 min; EM [ESIpos]: m/z = 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 187A

Clorhidrato de etilcarbamato de 2-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero puro*)



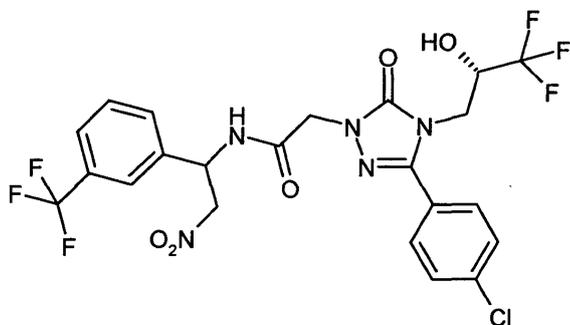
- 15 Se añadieron 345 mg (0,92 mmol) del compuesto del Ejemplo 186A a 10 ml de solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Todos los componentes volátiles se retiraron a continuación en el evaporador rotatorio. El residuo (311 mg, 100 % d.t.) correspondió al compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 2] Tr = 1,20 min; EM [ESIpos]: m/z = 277 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (t, 3H), 2,93 – 3,06 (m, 2H), 4,28 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,62 – 4,70 (m, 1H), 7,12 (ta., 1H), 7,67 (t, 1H), 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,84 (sa., 3H).

Ejemplos de realización y ejemplos de referencia**Ejemplo de referencia R-1**

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



5

Se dispusieron 337 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,92 mmol) además de 274 mg (1,01 mmol, 1,1 eq.) del compuesto del Ejemplo 13A, 247 mg (1,29 mmol, 1,4 eq.) de EDC y 174 mg (1,29 mmol, 1,4 eq.) de HOBt con 8 ml de DMF y después se añadieron 192 μ l (1,10 mmol, 1,2 eq.) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 445 mg (81 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

10

CL-EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,46 min; EM [ESlpos]: m/z = 582 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 9,07 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 – 7,79 (m, 4H), 7,56 – 7,66 (m, 3H), 6,925 (d, 0,5H (1H del diastereómero I)), 6,91 (d, 0,5H (1H del diastereómero II)), 5,63 – 5,77 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,53 (s, 1H (2H del diastereómero I)), 4,43 – 4,61 (m [AB], 1H (2H del diastereómero II)), 4,18 – 4,37 (m, 1H), 3,96 (da., 1H), 3,83 (dd, J =14,7, 9,5 Hz, 1H).

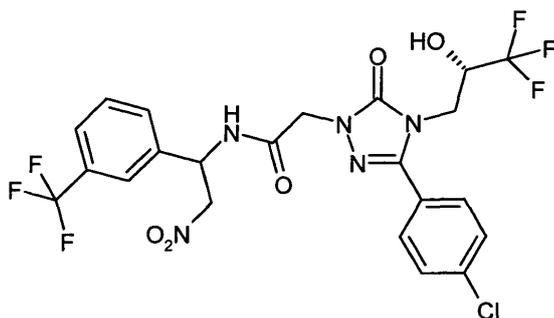
15

Los diastereómeros del Ejemplo 1 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 11a): véanse el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3.

Ejemplo de referencia R-2

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

20



Diastereómero que eluía primero en la separación del Ejemplo 1 según el procedimiento 11a.

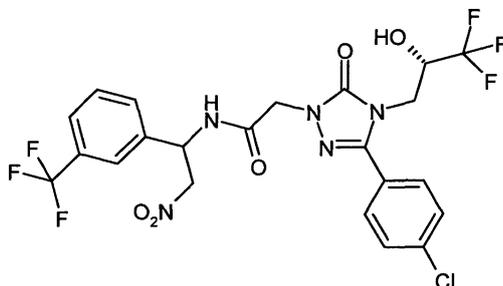
CL-EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,43 min; EM [ESlpos]: m/z = 582 (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: T_r = 4,40 min.

25

Ejemplo de referencia R-3

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

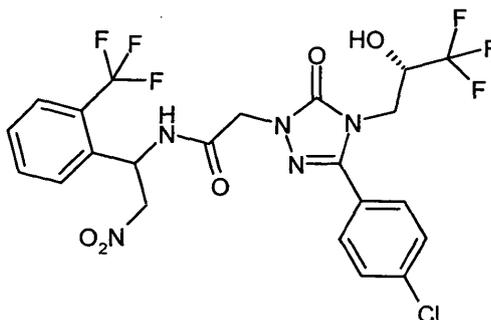


- 5 Diastereómero que eluía primero en la separación del Ejemplo 1 según el procedimiento 11a.

CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,44$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 582$ (M+H)⁺.
HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 5,37$ min.

Ejemplo de referencia R-4

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

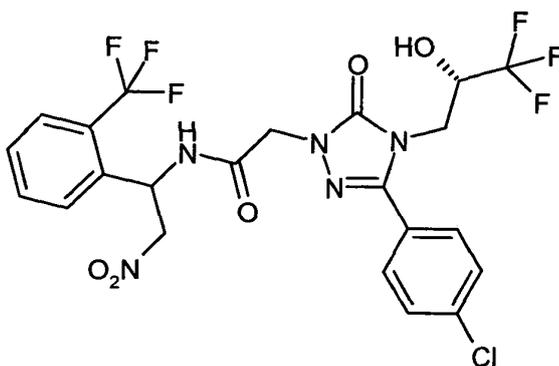


De modo análogo a la preparación del Ejemplo 1, a partir de 766 mg (2,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 656 mg (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A, se obtuvieron 880 mg (72 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,12$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 582$ (M+H)⁺.

- 15 Los diastereómeros del Ejemplo 4 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 11b): véanse el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6.

Ejemplo de referencia R-5

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



- 20 Diastereómero que eluyó primero (419 mg) en la separación cromatográfica de diastereómeros de 880 mg del

compuesto del Ejemplo 4 según el procedimiento 11b.

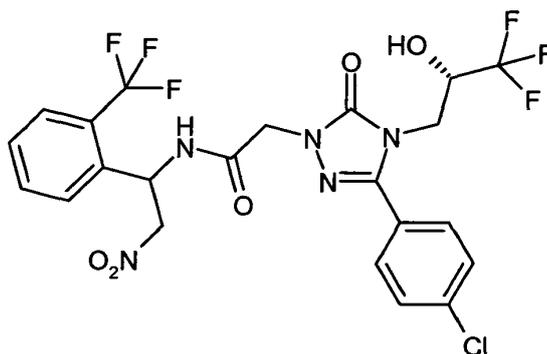
CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,40$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 582$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 4,20$ min.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,20$ (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 4H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,02-5,94 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo de referencia R-6

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



10 Diastereómero que eluyó primero (417 mg) en la separación cromatográfica de diastereómeros de 880 mg del compuesto del Ejemplo 4 según el procedimiento 11b.

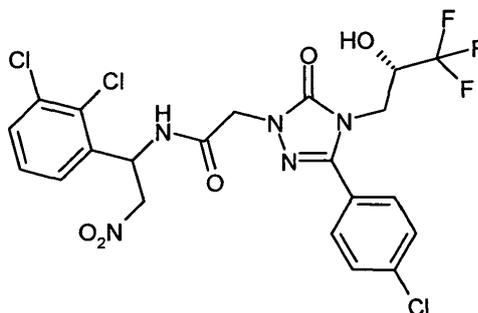
CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,39$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 582$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 5,64$ min.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,20$ (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,48 (dd [AB], 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo de referencia R-7

20 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{1-[2,3-diclorofenil]-2-nitroetil}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)

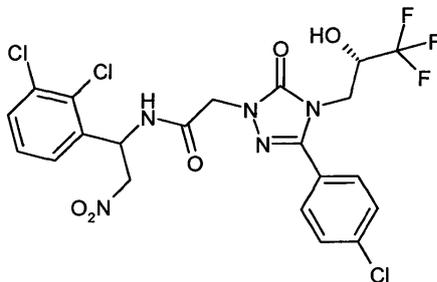


De modo análogo a la preparación del Ejemplo 1, a partir de 422 mg (1,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 363 mg (1,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A, se obtuvieron 638 mg (91 % d.t.) del compuesto del epígrafe. CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,13$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 582$ (M+H)⁺.

25 Los diastereómeros del Ejemplo 7 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 11c): véanse el Ejemplo 8 y el Ejemplo 9.

Ejemplo de referencia R-8

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{1-[2,3-diclorofenil]-2-nitroetil}acetamida (*diastereómero I*)



- 5 Diastereómero que eluía primero (181 mg) en la separación de diastereómeros de 630 mg del compuesto del Ejemplo 7 según el procedimiento 11c

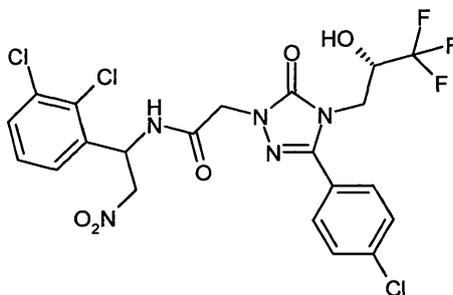
CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,44$ min; EM [ES]pos: $m/z = 582$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 12b]: $T_r = 5,81$ min.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,22$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,67 – 7,61 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,04-5,97 (m, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,58 – 4,47 (m[AB], 2H), 4,33 – 4,21 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo de referencia R-9

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{1-[2,3-diclorofenil]-2-nitroetil}acetamida (*diastereómero II*)



- 15 Diastereómero que eluía último (281 mg) en la separación de diastereómeros de 630 mg del compuesto del Ejemplo 7 según el procedimiento 11c

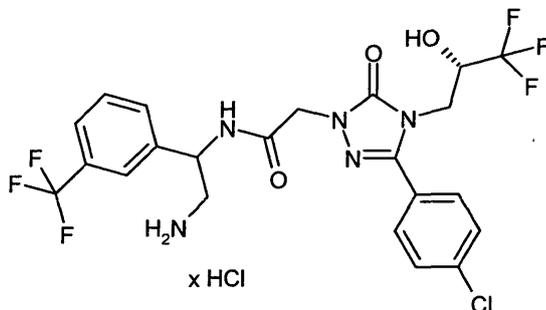
CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,44$ min; EM [ES]pos: $m/z = 582$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 12b]: $T_r = 6,66$ min.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,22$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,58 – 4,47 (m[AB], 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo 10

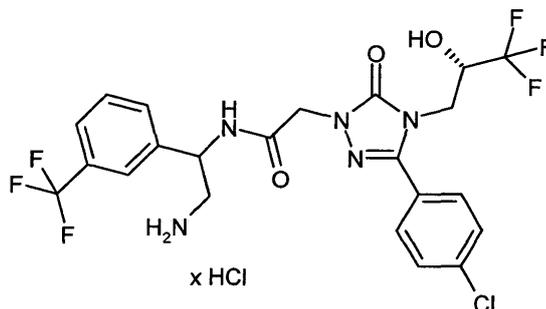
Clorhidrato de N-{2-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



- 5 A 45 mg (77 μ mol) del compuesto del Ejemplo 1 y 40 mg (348 μ mol) de indio en polvo en 0,5 ml de THF se añadieron 42 μ l de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). A las fracciones que contenían el producto se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1N y se concentraron en el evaporador rotatorio. Después de secar a AV se obtuvieron 21 mg (46 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de diastereómeros.
- 10 CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,85$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

Ejemplo 11

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



- 15 En un aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube de la empresa Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS) se hidrogenó una solución de 325 mg (0,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 2 en 50 ml de metanol (condiciones: cartucho de níquel Raney, caudal de 1 ml/ min, 45°C, presión normal de hidrógeno). El metanol se retiró en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. A las fracciones que contenían el producto se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1N y se concentraron en el evaporador rotatorio.
- 20 Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 266 mg (81 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

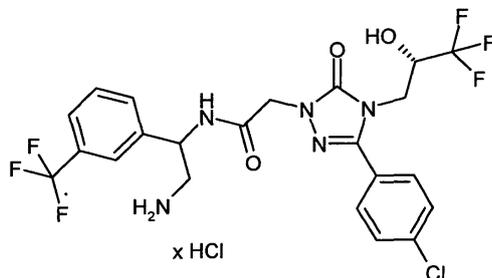
CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,90$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,99$ (d, 1H), 7,99 – 8,21 (m, 3H), 7,67 – 7,80 (m, 5H), 7,57 – 7,67 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 5,18 – 5,28 (m, 1H), 4,50 – 4,67 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,34 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,13 – 3,28 (m, 2H).

25

Ejemplo 12

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



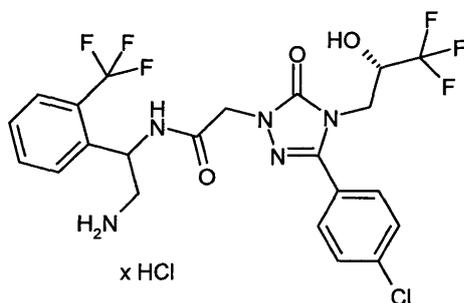
- 5 De modo análogo al Ejemplo 11 pero a TA se hidrogenaron 316 mg (0,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 3. Se obtuvieron 180 mg (56 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,89$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,00$ (d, 1H), 8,12 (sa., 3H), 7,66 – 7,81 (m, 5H), 7,57 – 7,66 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,20 – 5,29 (m, 1H), 4,50 – 4,66 (m [AB], 2H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,13 – 3,28 (m, 2H).

Ejemplo 13

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



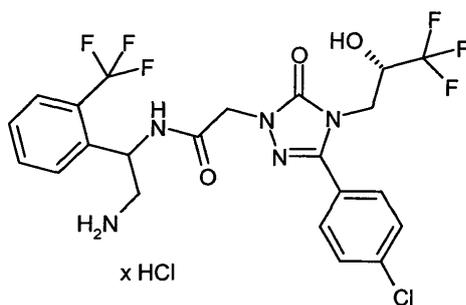
- 15 De modo análogo al Ejemplo 11 pero a TA se hidrogenaron 415 mg (0,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 5 en 100 ml de metanol. Se obtuvieron 330 mg (79 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 6]: $T_r = 1,57$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,11 - 9,18$ (m, 1H), 8,24 (sa., 3H), 7,87 (d, 1H), 7,71 – 7,78 (m, 4H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,44 – 5,53 (m, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,19 – 4,30 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,07 – 3,22 (m, 1H), 2,95 – 3,07 (m, 1H).

Ejemplo 14

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



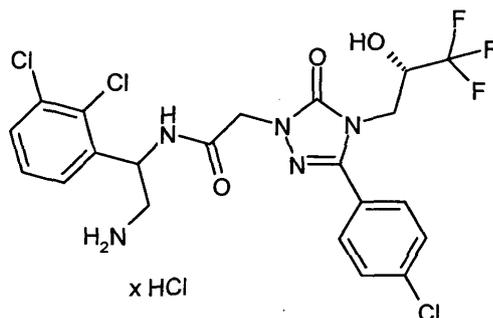
De modo análogo al Ejemplo 11 pero a TA se hidrogenaron 415 mg (0,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 6 en 100 ml de metanol. Se obtuvieron 330 mg (79 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 6]: $T_r = 1,56$ min; EM [ES]pos: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,08 - 9,17$ (m, 1H), 8,21 (sa., 3H), 7,86 (d, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,44 - 5,52 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 2,96 - 3,08 (m, 1H).

Ejemplo 15

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



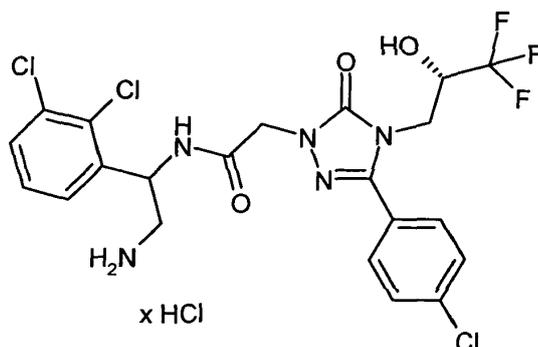
De modo análogo al Ejemplo 11 pero a TA se hidrogenaron 180 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 50 ml de metanol. Se obtuvieron 116 mg (64 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 6]: $T_r = 1,61$ min; EM [ES]pos: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,15$ (d, 1H), 8,23 (sa., 3H), 7,75 (d, 2H), 7,57 - 7,66 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,53 (td, 1H), 4,52 - 4,68 (m, 2H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 2H).

Ejemplo 16

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



De modo análogo al Ejemplo 11 pero a TA se hidrogenaron 280 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 9 en 80

ml de metanol. Se obtuvieron 177 mg (63 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

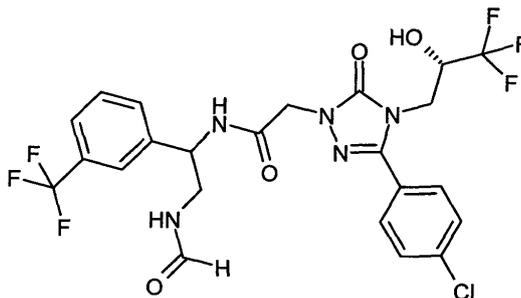
CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 0,84$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 552$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 9,23$ (d, 1H), 8,26 (sa., 3H), 7,74 (d, 2H), 7,58 – 7,67 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,52 (c, 1H), 4,52 – 4,69 (m [AB], 2H), 4,22 – 4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,08 – 3,18 (m, 2H).

5

Ejemplo de referencia R-17

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



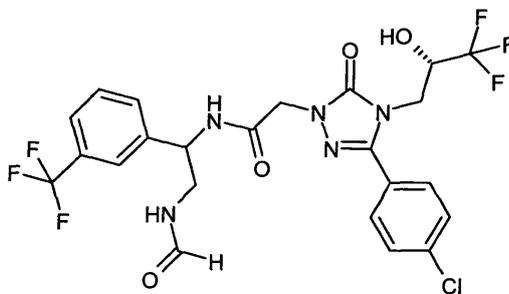
10 Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 62 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 50 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A se obtuvo el compuesto del título: 80 mg (82 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,06$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺.

Los diastereómeros del Ejemplo 17 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17a): véanse el Ejemplo 18 y el Ejemplo 19.

15 Ejemplo de referencia R-18

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



20 Diastereómero que eluyó primero (28 mg) en la separación de diastereómeros de 80 mg del compuesto del Ejemplo 17 según el procedimiento 17a.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺

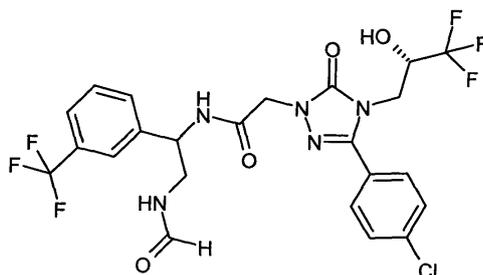
HPLC quiral analítica [Procedimiento 18a]: $T_r = 5,28$ min.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,72$ (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 – 7,68 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 5,00 – 5,08 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21– 4,35 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,46 – 3,55 (m, 1H), 3,32 – 3,40 (m, 1H).

25

Ejemplo de referencia R-19

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



Diastereómero que eluyó último (30 mg) en la separación de diastereómeros de 80 mg del compuesto del Ejemplo 17 según el procedimiento 17a.

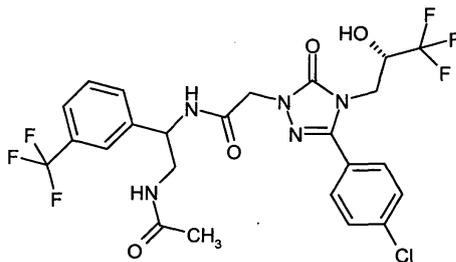
CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺

5 HPLC quiral analítica [Procedimiento 18a]: $T_r = 15,29$ min.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,73$ (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 – 7,67 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 5,00 – 5,08 (m, 1H), 4,45-4,56 (m [AB], 2H), 4,22- 4,34 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,47 – 3,55 (m, 1H), 3,32 – 3,40 (m, 1H).

Ejemplo 20

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



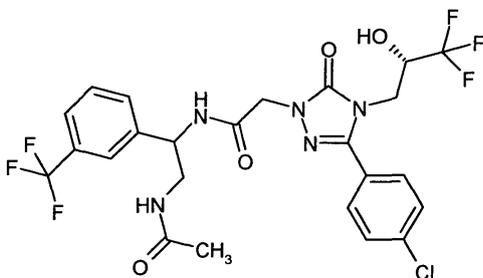
Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 82 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 70 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A se obtuvo el compuesto del título: 110 mg (75 % d.t.).

15 CL-EM [procedimiento 2] $T_r = 2,26 / 2,28$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 594$ (M+H)⁺.

Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17e) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 21 y 22.

Ejemplo 21

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



Diastereómero que eluyó primero (42 mg) en la separación de 110 mg del compuesto del Ejemplo 20 según el procedimiento 17e.

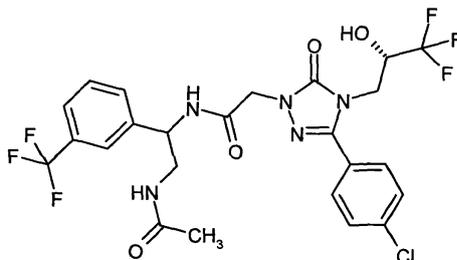
CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,06$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 594$ (M+H)⁺

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

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8,67 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,54 – 7,68 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 4,96 – 5,04 (m, 1H), 4,45 – 4,56 (m [AB], 2H), 4,25 – 4,36 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,36 – 3,46 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 1,75 (s, 3H).

Ejemplo 22

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



Diastereómero que eluyó último (43 mg) en la separación de 110 mg del compuesto del Ejemplo 20 según el procedimiento 17e.

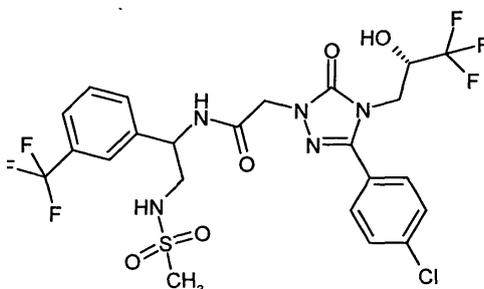
- 10 CL-EM [Procedimiento 4]: T_r = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 594 (M+H) $^+$

HPLC quiral analítica [Procedimiento 18a]: T_r = 9,35 min.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8,68 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 – 7,68 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 4,96 – 5,03 (m, 1H), 4,45 – 4,55 (m, 2H), 4,24 – 4,36 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,37 – 3,45 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 1,75 (s, 3H).

15 Ejemplo 23

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



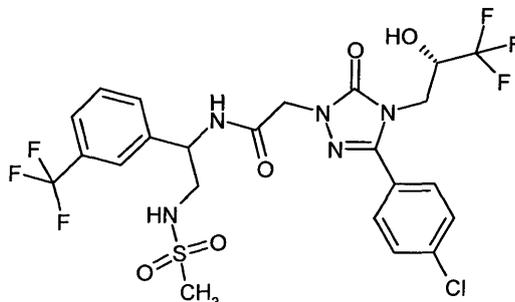
- 20 Se dispuso una mezcla de 52 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,14 mmol) y 27 mg (0,20 mmol) de HOBt en 2 ml de DMF, se añadieron 38 mg (0,20 mmol) de EDC y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A y 35 μl (0,20 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después la mezcla completa se purificó totalmente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 68 mg (76 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,32 min; EM [ESIpos]: m/z = 630 (M+H) $^+$.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8,70 (d, 1H), 7,71 – 7,78 (m, 3H), 7,57 – 7,70 (m, 5H), 7,24 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,02 – 5,11 (m, 1H), 4,48 – 4,60 (m [AB], 2H), 4,23 – 4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,25 – 3,33 (m, 2H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 24

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



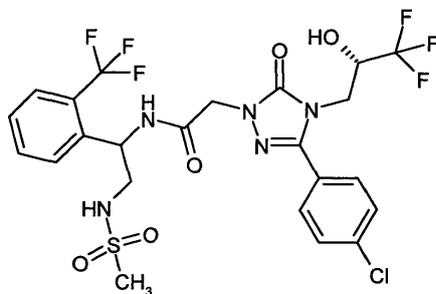
- 5 Se dispuso una mezcla de 45 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,12 mmol) y 23 mg (0,17 mmol, 1,4 eq.) De HOBT en 1,7 ml de DMF, se añadieron 33 mg (0,17 mmol, 1,4 eq.) de EDC y se agitó durante 20 a TA. Después se añadieron 43 mg (0,14 mmol, 1,1 eq.) del compuesto del Ejemplo 47A y 30 μ l (0,17 mmol, 1,4 eq.) De N,N-diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante la noche. Después la mezcla completa se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 51 mg (66 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,30 min; EM [ES]pos: m/z = 630 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,72 (d, 1H), 7,72 – 7,77 (m, 3H), 7,57 – 7,70 (m, 5H), 7,24 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,02 – 5,10 (m, 1H), 4,46 – 4,62 (m [AB], 2H), 4,22 – 4,32 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,25 – 3,31 (m, 2H), 2,86 (s, 3H).

15 Ejemplo 25

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



- 20 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 54 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 52 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 73 mg (78 % d.t.).

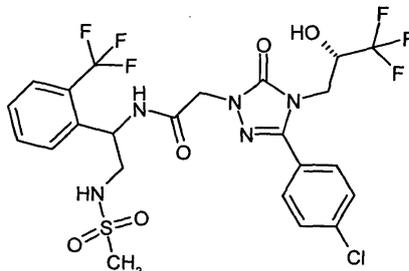
CL-EM [Procedimiento 5]: T_r = 1,07 min; EM [ES]pos: m/z = 630 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,75 (d, 1H), 7,68 – 7,80 (m, 5H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,30 – 5,38 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,22 – 4,33 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,12 – 3,27 (m, 2H), 2,88 (s, 3H).

25

Ejemplo 26

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



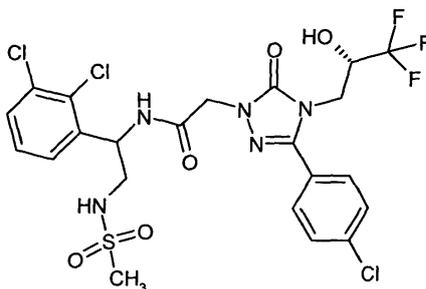
- 5 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 57 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 55 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 70 mg (71 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,06$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,76$ (d, 1H), 7,70 – 7,80 (m, 5H), 7,61 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,29 – 5,37 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,21 – 4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,13 – 3,27 (m, 2H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 27

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



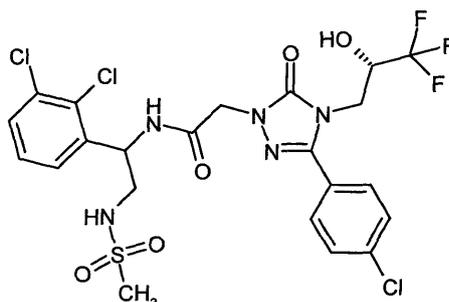
- 15 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 48 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 64 mg (74 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,08$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,76$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,37 (td, 1H), 4,49 – 4,62 (m [AB], 2H), 4,22 – 4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,25 – 3,33 (m, 1H), 3,17 (ddd, 1H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 28

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



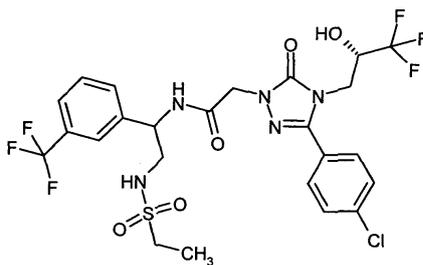
De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 51 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 49 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 59 mg (67 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,08$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 630$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,77$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 – 7,64 (m, 3H), 7,51 (da., 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,37 (td, 1H), 4,46 – 4,64 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,31 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,25 – 3,35 (m, 1H), 3,17 (ddd, 1H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 29

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



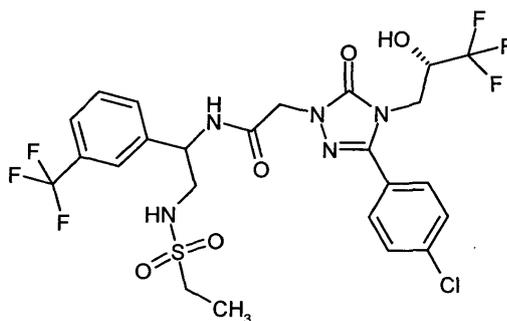
10 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 57 mg (81 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,11$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,68$ (d, 1H), 7,71 – 7,78 (m, 3H), 7,57 – 7,69 (m, 5H), 7,27 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,00 – 5,08 (m, 1H), 4,48 – 4,58 (m [AB], 2H), 4,23 – 4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,94 (dd, 2H), 1,11 (t, 3H).

Ejemplo 30

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



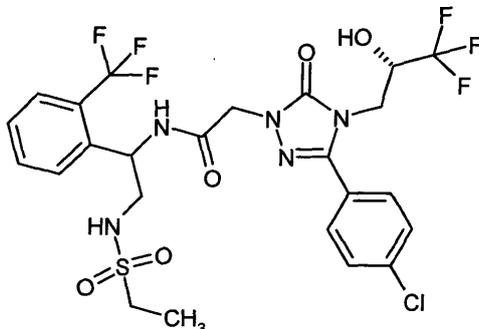
20 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 56 mg (80 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,35$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,69$ (d, 1H), 7,71 – 7,76 (m, 3H), 7,57 – 7,69 (m, 5H), 7,26 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,00 – 5,07 (m, 1H), 4,46 – 4,61 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 31

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



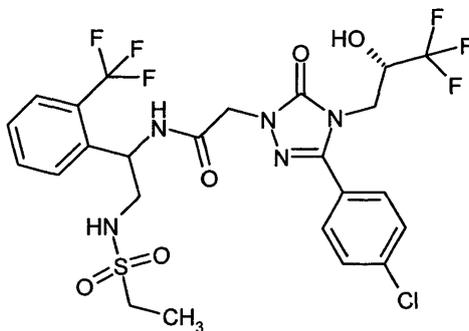
- 5 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 53 mg (75 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,10 min; EM [ESIpos]: m/z = 644 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,74 (d, 1H), 7,68 – 7,79 (m, 5H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,27 – 5,35 (m, 1H), 4,43 – 4,63 (m [AB], 2H), 4,22 – 4,34 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,10 – 3,26 (m, 2H), 2,91 – 3,02 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 32

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



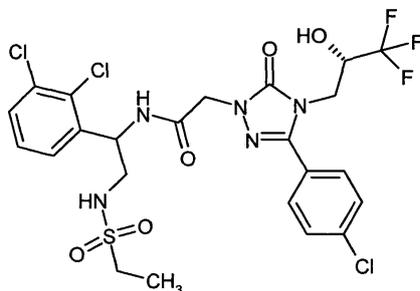
- 15 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 51 mg (72 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,31 min; EM [ESIpos]: m/z = 644 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,74 (d, 1H), 7,69 – 7,79 (m, 5H), 7,61 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,26 – 5,36 (m, 1H), 4,42 – 4,65 (m [AB], 2H), 4,20 – 4,32 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,10 – 3,25 (m, 2H), 2,90 – 3,02 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 33

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



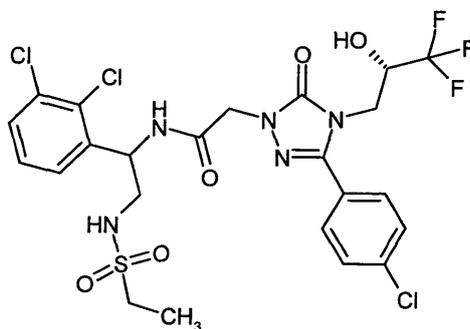
- 5 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 54 mg (77 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,35$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,72$ (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 – 7,43 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,31 – 5,39 (m, 1H), 4,49 – 4,61 (m [AB], 2H), 4,23 – 4,33 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,23 – 3,29 (m, 1H), 3,11 – 3,20 (m, 1H), 2,92 – 3,03 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 34

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



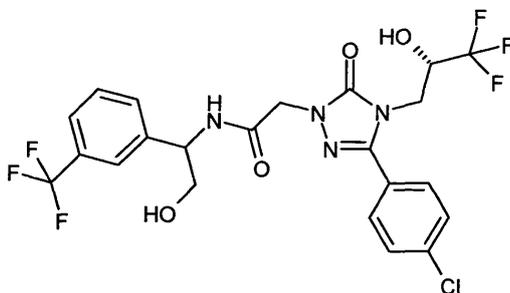
- 15 De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 56 mg (80 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,34$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,74$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 – 7,43 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,34 (td, 1H), 4,46 – 4,63 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,23 – 3,30 (m, 1H), 3,11 – 3,21 (m, 1H), 2,92 – 3,03 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo de referencia R-35

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



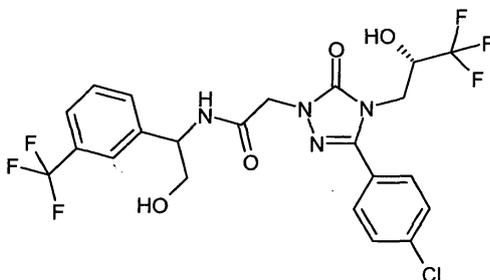
- 5 El compuesto del Ejemplo 59A (300 mg, 0,98 mmol) se desprotegió mediante agitación con solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano durante 10 min y después se retiraron los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y se secó a AV. El residuo así obtenido se disolvió en 3 ml de DMF y se añadieron 202 μ l (1,16 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. En un matraz aparte se agitaron 327 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,89 mmol) con 257 mg (1,34 mmol) de EDC y 181 mg (1,34 mmol) de HOBt en 4,8 ml de DMF durante 20 min a TA. Esta solución se añadió a la solución del aminocalcohol y la mezcla se dejó reaccionar durante 20 min a TA. A continuación se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 324 mg (66 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 553$ (M+H)⁺.

- 15 Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17b) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 36 y 37.

Ejemplo de referencia R-36

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



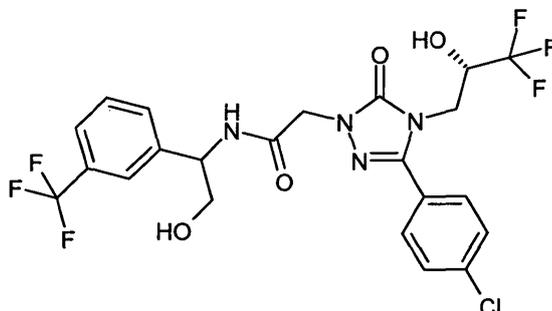
- 20 Diastereómero que eluyó primero (147 mg) en la separación de diastereómeros de 315 mg del compuesto del Ejemplo 35 según el procedimiento 17b.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18a]: $T_r = 9,82$ min.

- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,71$ (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,53 – 7,66 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,91 – 4,98 (m, 1H), 4,49 – 4,59 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,62 (t, 2H).

Ejemplo de referencia R-37

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



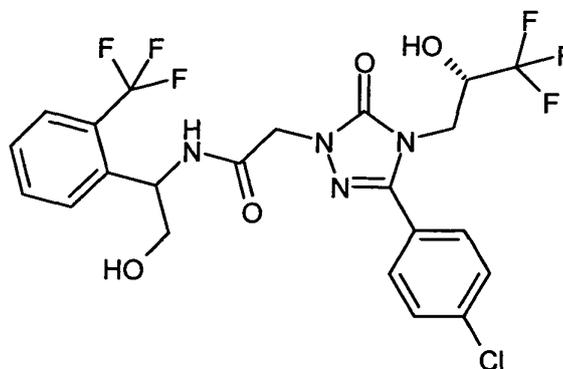
- 5 Diastereómero que eluyó primero (147 mg) en la separación de diastereómeros de 315 mg del compuesto del Ejemplo 35 según el procedimiento 17b.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18a]: $T_r = 13,98$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,72$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,52 – 7,66 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,91 – 4,98 (m, 1H), 4,49 – 4,60 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,62 (t, 2H).

Ejemplo de referencia R-38

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



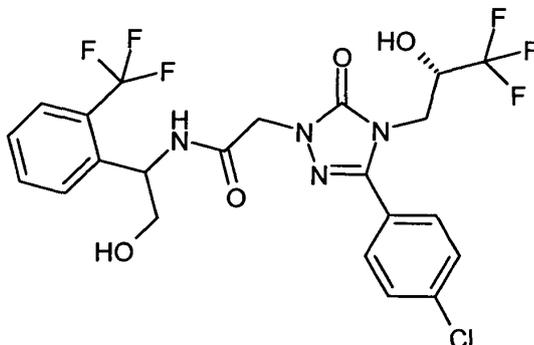
- 15 Se dispusieron 278 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,76 mmol) junto con 184 mg (0,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A, 219 mg (1,14 mmol) de EDC y 154 mg (1,14 mmol) de HOBt en 18 ml de DMF; después se añadieron 265 μl (1,52 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante la noche a TA., se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 310 mg (74 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

- 20 CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 553$ (M+H) $^+$.

Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17e) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 39 y 40.

Ejemplo de referencia R-39

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



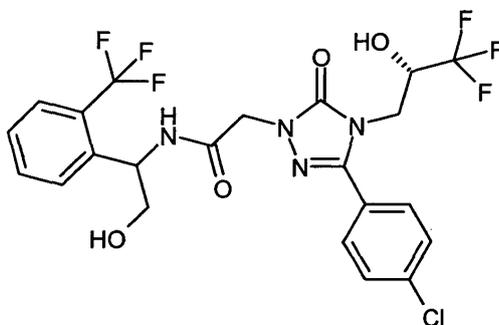
- 5 Diastereómero que eluyó primero (134 mg) en la separación de 310 mg del compuesto del Ejemplo 38 según el procedimiento 17e. Este producto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) del residuo del disolvente. Se obtuvieron 99 mg del compuestos del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18a]: $T_r = 2,12$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,79$ (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,64 – 7,71 (m, 3H), 7,61 (d, 2H), 7,44 – 7,51 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,17 – 5,24 (m, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,52 (c [AB], 2H), 4,19 – 4,31 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,54 – 3,62 (m, 1H), 3,44 – 3,53 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R-40

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



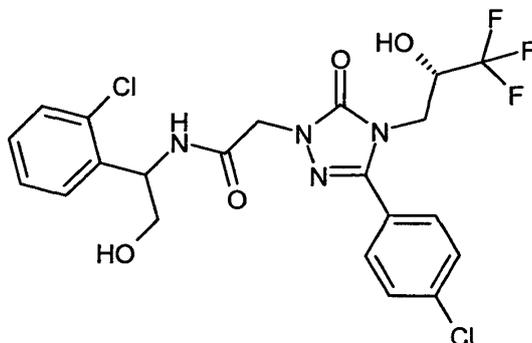
- 15 Diastereómero que eluyó último (156 mg) en la separación de 310 mg del compuesto del Ejemplo 38 según el procedimiento 17e. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 128 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18a]: $T_r = 5,59$ min.

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,79$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,65 – 7,70 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,44 – 7,50 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,18 – 5,26 (m, 1H), 5,15 (t, 1H), 4,46- 4,57 (m [AB], 2H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,54 – 3,62 (m, 1H), 3,44 – 3,53 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R-41

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



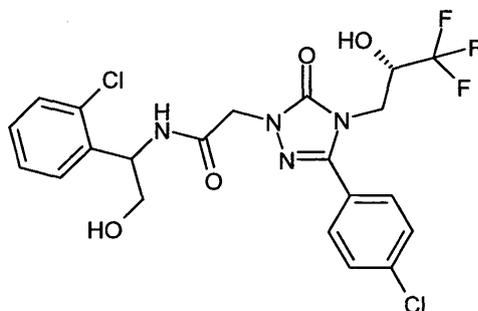
- 5 Se agitaron a TA 355 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,97 mmol), 223 mg (1,17 mmol) de EDC y 166 mg (1,17 mmol) de HOBt en 5 ml de DMF y 10 ml de acetonitrilo durante 20 min. Esta solución se añadió gota a gota a una solución del aminoalcohol del Ejemplo 66A (200 mg, 1,17 mmol) en 10 ml de acetonitrilo y la mezcla se dejó reaccionar durante 30 min a TA. A continuación se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 400 mg (77 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

10 CL-EM [Procedimiento 3]: Tr = 1,15 min + 1,16 min; en cada caso MS [ESIpos]: m/z = 519 (M+H)⁺.

Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17f) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 42 y 43.

Ejemplo de referencia R-42

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



- 20 Diastereómero que eluyó primero (186 mg) en la separación de 400 mg del compuesto del Ejemplo 41 según el procedimiento 17f. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 153 mg del compuestos del epígrafe.

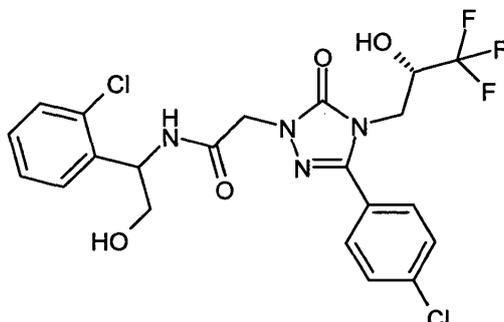
HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: T_r = 5,30 min.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,75 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,25 – 7,36 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,24 (td, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,48 – 4,60 (m [AB], 2H), 4,20 – 4,32 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,57 – 3,65 (m, 1H), 3,46 – 3,54 (m, 1H).

25

Ejemplo de referencia R-43

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



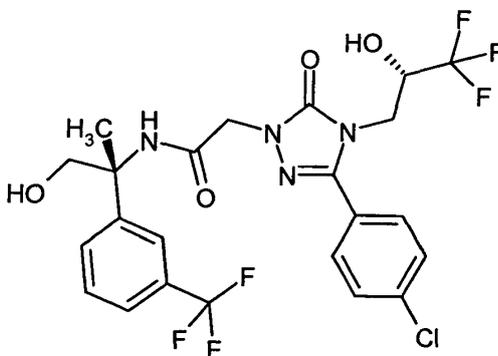
- 5 Diastereómero que eluyó primero (209 mg) en la separación de 400 mg del compuesto del Ejemplo 41 según el procedimiento 17f. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 156 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: $T_r = 6,94$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,74$ (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,24 – 7,36 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,25 (td, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,22 – 4,32 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,57 – 3,65 (m, 1H), 3,45 – 3,54 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R-44

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



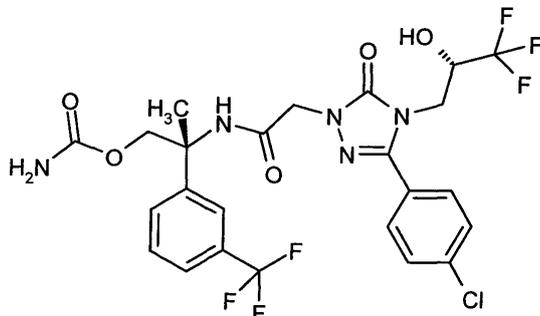
- 15 Se agitaron 151 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,42 mmol) junto con 100 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 69A, 119 mg (0,62 mmol) de EDC y 84 mg (0,62 mmol) de HOBt en 4 ml de DMF durante la noche a TA, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y después se purificó completamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 91 mg (39 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

- 20 CL-EM [procedimiento 1] $T_r = 2,04$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 567$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,33$ (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,60 – 7,66 (m, 4H), 7,48 – 7,57 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,48 – 4,60 (m [AB], 2H), 4,20 – 4,32 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,55 – 3,66 (m, 2H), 1,62 (s, 3H).

Ejemplo 45

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



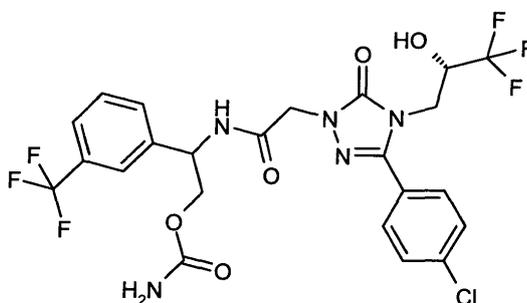
- 5 Se dispusieron 76 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,21 mmol) junto con 75 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 71A, 48 mg (0,25 mmol) de EDC, 36 mg (0,25 mmol) de HOBT en 2 ml de DMF, se añadieron 73 μ l (0,42 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y se purificó completamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 78 mg (58 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

10 CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,23 min; EM [ESIpos]: m/z = 610 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,58 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,57 – 7,66 (m, 4H), 7,54 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,40 – 6,75 (sa., 2H), 4,50 (s, 2H), 4,22 – 4,32 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 1,68 (s, 3H).

Ejemplo 46

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



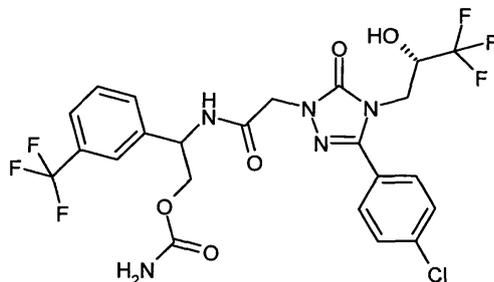
- 20 Se dispusieron 599 mg del compuesto del Ejemplo 8A (1,64 mmol) junto con 750 mg (1,96 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A, 377 mg (1,96 mmol) de EDC, 279 mg (1,96 mmol) de HOBT en 20 ml de DMF, se añadieron 570 μ l (3,27 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió 5 ml de ácido clorhídrico 1N y se purificó completamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). SE obtuvieron 450 mg del compuesto del epígrafe (46 % d. t.).

CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,06 min; EM [ESIpos]: m/z = 596 (M+H)⁺.

- 25 Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17a) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 47 y 48.

Ejemplo 47

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



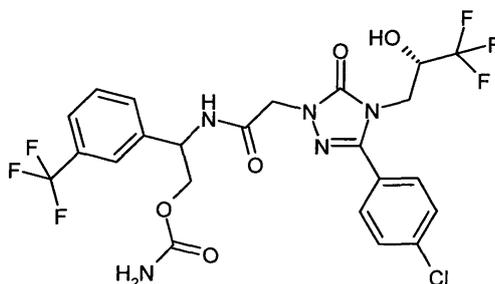
- 5 Diastereómero que eluyó primero (209 mg) en la separación de diastereómeros de 400 mg del compuesto del Ejemplo 46 según el procedimiento 17a. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 169 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18a]: $T_r = 7,44$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,88$ (d, 1H), 7,70 – 7,78 (m, 3H), 7,56 – 7,70 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 6,39 – 6,79 (sa., 2H), 5,12 – 5,20 (m, 1H), 4,45 – 4,60 (m [AB], 2H), 4,22 – 4,34 (m, 1H), 4,06 – 4,17 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H).

Ejemplo 48

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



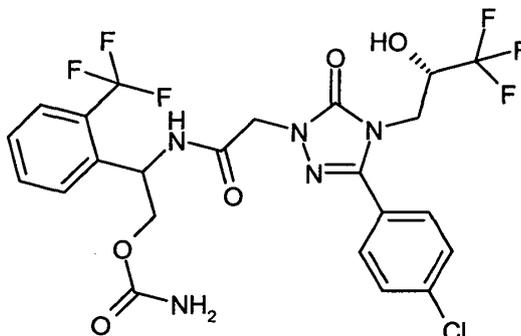
- 15 Diastereómero que eluyó último (190 mg) en la separación de diastereómeros de 450 mg del compuesto del Ejemplo 46 según el procedimiento 17a. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 167 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18a]: $T_r = 17,99$ min.

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,89$ (d, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 3H), 7,56 – 7,70 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,45 – 6,77 (sa., 2H), 5,12 – 5,19 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 4,07 – 4,17 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H).

Ejemplo 49

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

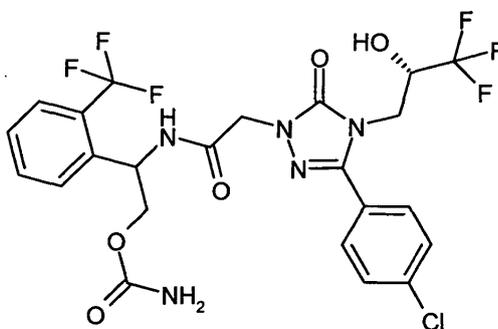


- 5 Se agitaron 428 mg del compuesto del Ejemplo 8A (1,17 mmol) junto con 269 mg (1,41 mmol) de EDC y 200 mg (1,41 mmol) de HOBt en 10 ml de DMF y 40 ml de acetonitrilo durante 10 min a TA. Esta solución se añadió gota a gota a una solución preparada de 400 mg (1,41 mmol) del compuesto de Ejemplo 63A y 408 μ l (2,34 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y se purificó completamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 580 mg
- 10 (83 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
CL-EM [procedimiento 2] Tr = 2,24 min; EM [ESIpos]: m/z = 596 (M+H)⁺.

Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17d) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 50 y 51.

Ejemplo 50

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



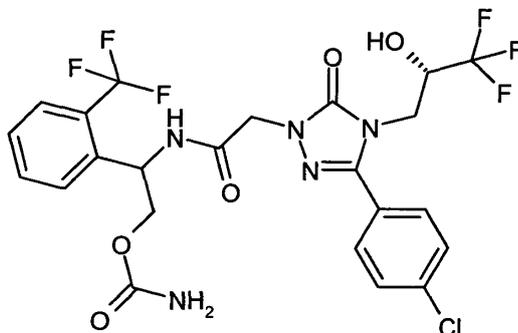
- 20 Diastereómero que eluyó primero (297 mg) en la separación de diastereómeros de 580 mg del compuesto del Ejemplo 49 según el procedimiento 17d. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 239 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18c]: T_r = 3,26 min.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,97 (d, 1H), 7,68 – 7,78 (m, 5H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,40 – 6,81 (2 sa., 2H), 5,36 – 5,44 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,91 – 4,01 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H).

Ejemplo 51

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



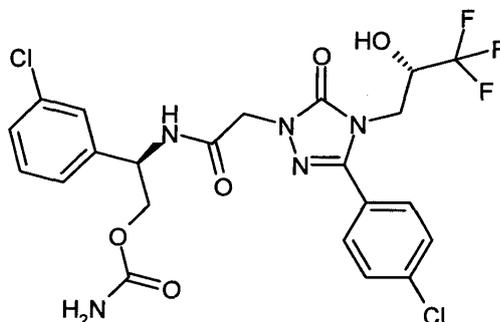
- 5 Diastereómero que eluyó primero (280 mg) en la separación de diastereómeros de 580 mg del compuesto del Ejemplo 49 según el procedimiento 17d. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 222 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18c]: $T_r = 4,49$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,98$ (d, 1H), 7,69 – 7,79 (m, 5H), 7,62 (d, 2H), 7,49 – 7,56 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,40 – 6,81 (2 sa., 2H), 5,35 – 5,42 (m, 1H), 4,43 – 4,55 (m [AB], 2H), 4,19 – 4,32 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,92 – 4,01 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo 52

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



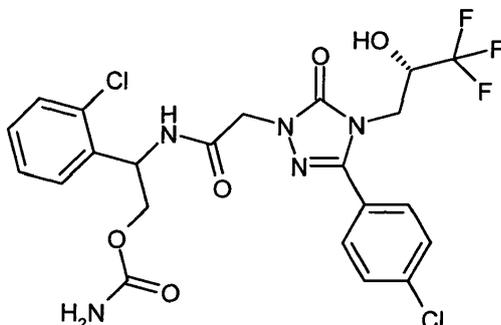
- 15 De modo análogo al Ejemplo 1 se obtuvieron, partiendo de 203 mg (0,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 153 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A, 183 mg del compuesto del epígrafe (59 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,19$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 562$ (M+H) $^+$.

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,79$ (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29 – 7,41 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,41 – 6,80 (2 sa., 2H), 5,02 – 5,11 (m, 1H), 4,43 – 4,59 (m, 2H), 4,22 – 4,34 (m, 1H), 4,02 – 4,15 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H).

Ejemplo 53

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

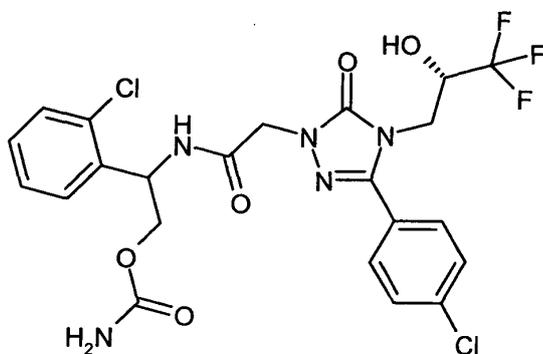


- 5 Se agitaron 606 mg del compuesto del Ejemplo 8A (1,66 mmol) junto con 382 mg (1,99 mmol) de EDC y 283 mg (1,99 mmol) de HOBt en 5 ml de DMF y 10 ml de acetonitrilo durante 10 min a TA. Esta solución se añadió gota a gota a una solución preparada de 500 mg (1,99 mmol) del compuesto de Ejemplo 68A y 578 μ l (3,31 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y se purificó completamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 446 mg (48 % d.t.) del compuesto del epígrafe.
- 10 CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,01 min; EM [ESIpos]: m/z = 562 (M+H)⁺.

Mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 17f) se pudieron separar ambos diastereómeros: véanse los Ejemplos 54 y 55.

Ejemplo 54

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



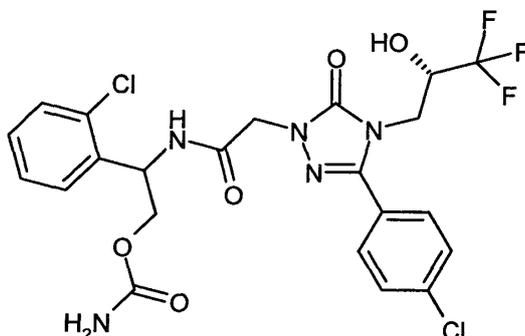
- 20 Diastereómero que eluyó primero (227 mg) en la separación de 443 mg del compuesto del Ejemplo 53 según el procedimiento 17f. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 200 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: T_r = 1,77 min.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,92 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 – 7,40 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,43 – 6,80 (2 sa., 2H), 5,40 – 5,47 (m, 1H), 4,45 – 4,57 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,32 (m, 1H), 4,00 – 4,12 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo 55

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



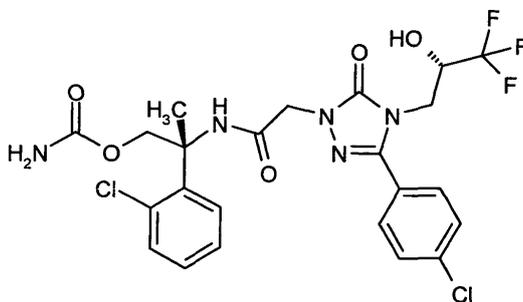
- 5 Diastereómero que eluyó primero (231 mg) en la separación de 443 mg del compuesto del Ejemplo 53 según el procedimiento 17f. Este producto se purificó aún más mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) de residuos del disolvente. Se obtuvieron 202 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: $T_r = 2,46$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,93$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,44 – 6,79 (2 sa., 2H), 5,38 – 5,46 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21 – 4,32 (m, 1H), 4,00 – 4,12 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H).

Ejemplo 56

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



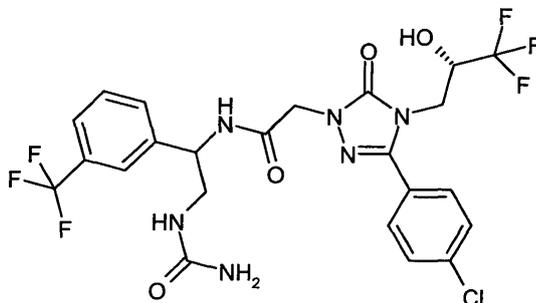
- 15 Se agitaron 42 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,12 mmol) junto con 32 mg (aprox. 90 % de pureza, 0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A, 26 mg (0,14 mmol) de EDC, 17 mg (0,14 mmol) de HOBt en 1,3 ml de DMF durante 1 h a TA. Después la mezcla se purificó totalmente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 42 mg (63 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

- 20 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,01$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 576$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,58$ (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,22 – 7,32 (sa., 2H), 6,89 (d, 1H), 6,45 – 6,75 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,36 – 4,44 (m, 2H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 57

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



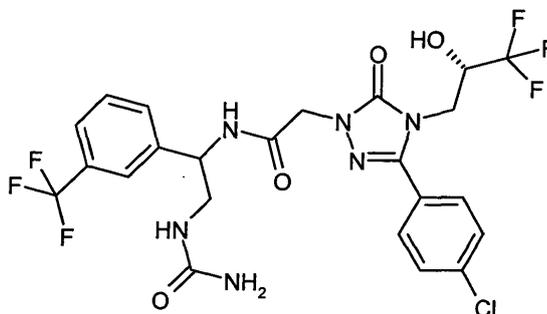
- 5 Se dispusieron 266 mg (0,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 en 6 ml de metanol / agua 1:1 y se añadió cianato de calcio (110 mg, 1,36 mmol) a TA. La mezcla se calentó durante 90 min a 40 °C. Una vez completada la reacción se enfrió la mezcla a TA y se purificó completamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Después de secar el residuo a AV se obtuvieron 232 mg (84 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 4]: Tr = 1,02 min; EM [ESlpos]: m/z = 595 (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,78 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,54 – 7,66 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 6,09 (t, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,87 – 4,95 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 – 4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,29 – 3,38 (m, 1H), 3,19 – 3,27 (m, 1H).

Ejemplo 58

- 15 N-{2-(Carbamoilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*diastereómero II*)



- 20 Se dispusieron 180 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 12 en 3 ml de metanol / agua 1:1 y se añadió cianato de calcio (75 mg, 0,92 mmol) a TA. La mezcla se calentó durante 90 min a 40 °C. El metanol se retiró en el evaporador rotatorio y el residuo acuoso se diluyó con 20 ml de agua. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con poco agua y se secó a AV. Se obtuvieron 146 mg (76 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

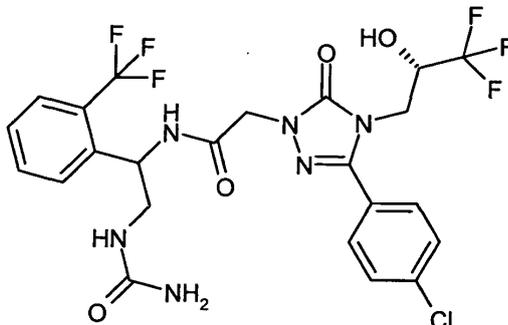
CL-EM [Procedimiento 4]: T_r = 1,02 min; EM [ESlpos]: m/z = 595 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,79 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 – 7,66 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 6,08 (t, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,88 – 4,95 (m, 1H), 4,41- 4,56 (m [AB], 2H), 4,25 – 4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,29 – 3,38 (m, 1H), 3,16 – 3,27 (m, 1H).

25

Ejemplo 59

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



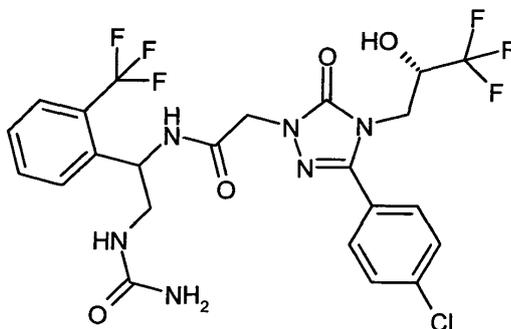
- 5 De forma análoga al Ejemplo 57, partiendo de 230 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 13, se obtuvo el compuesto del epígrafe (190 mg, 79 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,17$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 595$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,84$ (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,62 – 7,74 (m, 5H), 7,48 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,06 – 5,13 (m, 1H), 4,39 – 4,51 (m [AB], 2H), 4,25 – 4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,21 – 3,27 (m, 2H).

Ejemplo 60

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



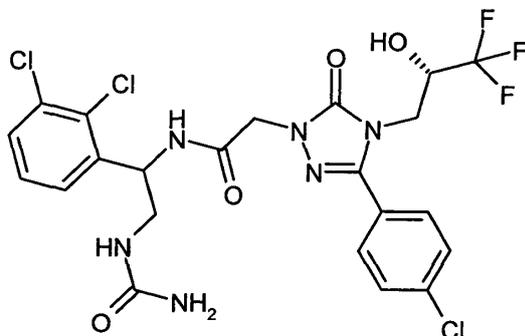
- 15 De forma análoga al Ejemplo 57, pero a TA, partiendo de 50 mg (85 μ mol) del compuesto del Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del epígrafe (41 mg, 81 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,19$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 595$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,84$ (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,60 – 7,72 (m, 5H), 7,48 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,05 – 5,12 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25 – 4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,15 – 3,34 (m, 2H).

Ejemplo 61

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



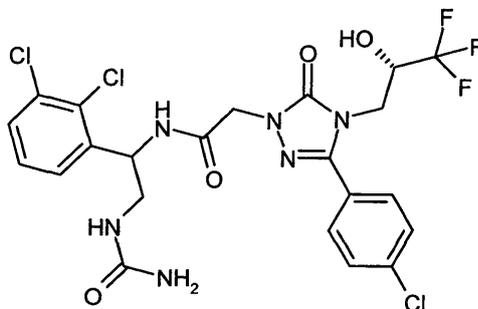
- 5 De forma análoga al Ejemplo 57, partiendo de 116 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 15, se obtuvo el compuesto del epígrafe (90 mg, 77 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,19$ min; EM [ES]pos: $m/z = 595$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,91$ (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,52 – 7,59 (m, 1H), 7,34 – 7,40 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,12 – 5,20 (m, 1H), 4,40 – 4,55 (q [AB], 2H), 4,25 – 4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,28 – 3,37 (m, 1H), 3,19 – 3,28 (m, 1H).

Ejemplo 62

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



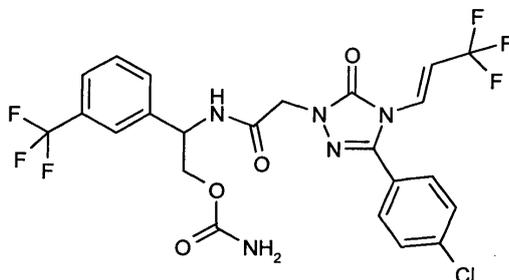
- 15 De forma análoga al Ejemplo 57, partiendo de 177 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del epígrafe (153 mg, 85 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 3]: $T_r = 1,20$ min; EM [ES]pos: $m/z = 595$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,91$ (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,52 – 7,59 (m, 1H), 7,34 – 7,40 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,12 – 5,19 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,26 – 4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,29 – 3,38 (m, 1H), 3,18 – 3,27 (m, 1H).

Ejemplo 63

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



- 5 Se dispusieron 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 77A en 3 ml de DMF y se añadieron 98,3 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A, 66,1 mg (0,35 mmol) de EDC, 49 mg (0,35 mmol) de HOBt y 75 μ l (0,43 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 30 min a TA, después se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 140 mg (84 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

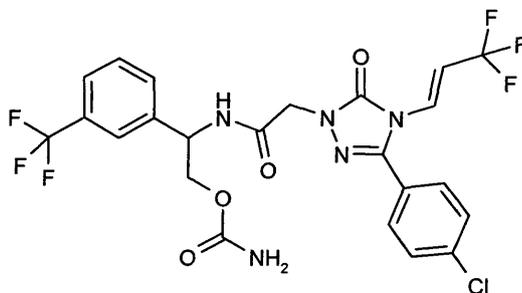
10 CL/EM [Procedimiento 5]: T_r = 1,16 min; m/z = 578 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8,90 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 – 7,69 (m, 7H), 7,18 (dc, 1H), 6,87 (dc, 1H), 5,09 – 5,27 (m, 1H), 4,47 – 4,68 (m [AB], 2H), 3,99 – 4,21 (m, 2H).

Los enantiómeros del Ejemplo 63 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 15b): véanse el Ejemplo 64 y el Ejemplo 65.

15 Ejemplo 64

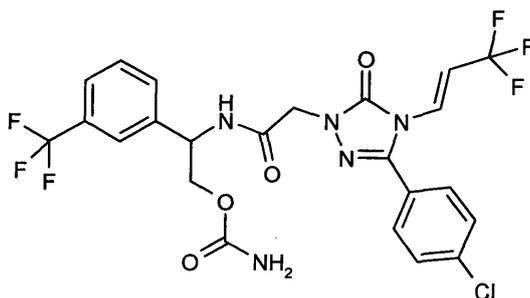
Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero I*)



- 20 Enantiómero que eluyó primero (64 mg) en la separación de diastereómeros de 135 mg del compuesto del Ejemplo 63 según el procedimiento 15b.
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: T_r = 1,50 min.

Ejemplo 65

Carbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero II*)

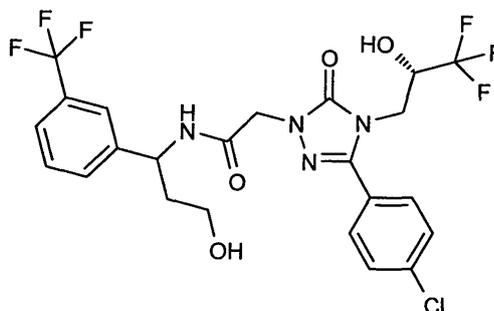


Enantiómero que eluyó último (62 mg) en la separación de diastereómeros de 135 mg del compuesto del Ejemplo 63 según el procedimiento 15b.

HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 1,90$ min.

Ejemplo de referencia R-66

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



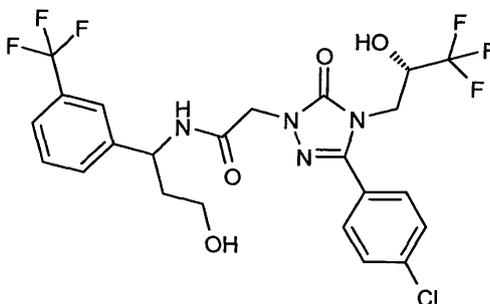
De modo análogo al Ejemplo 24, partiendo de 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 84 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 78A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 112 mg (72 % d.t.).

- 10 CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,22$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 567$ (M+H)⁺.

Los diastereómeros del Ejemplo 66 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 8): véanse el Ejemplo 67 y el Ejemplo 68.

Ejemplo de referencia R-67

- 15 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{3-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*diastereómero I*)



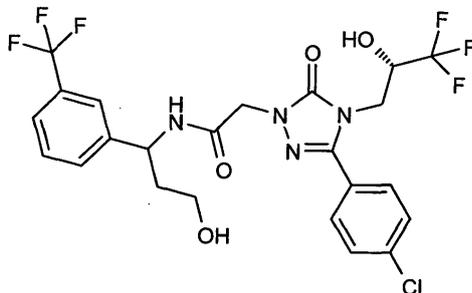
Diastereómero que eluyó primero (50 mg) en la separación de diastereómeros de 112 mg del compuesto del Ejemplo 66 según el procedimiento 8.

HPLC analítica quiral [procedimiento 9]: $T_r = 3,25$ min.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,71$ (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,54 – 7,66 (m, 6H), 6,90 (d, 1H), 4,97 – 5,05 (m, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,42 – 4,56 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,32 – 3,47 (m, 2H), 1,77 – 1,96 (m, 2H).

Ejemplo de referencia R-68

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



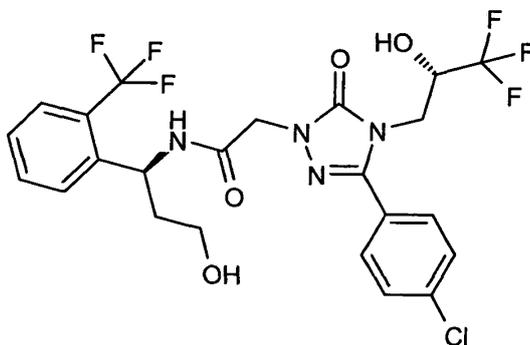
- 5 Diastereómero que eluyó primero (47 mg) en la separación de diastereómeros de 112 mg del compuesto del Ejemplo 66 según el procedimiento 8.

HPLC analítica quiral [procedimiento 9]: $T_r = 4,41$ min.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,70$ (d, 1H), 7,74 (dd, 2H), 7,53 – 7,66 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 4,98 – 5,08 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,32 – 3,47 (m, 2H), 1,77 – 1,96 (m, 2H).

Ejemplo de referencia R-69

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



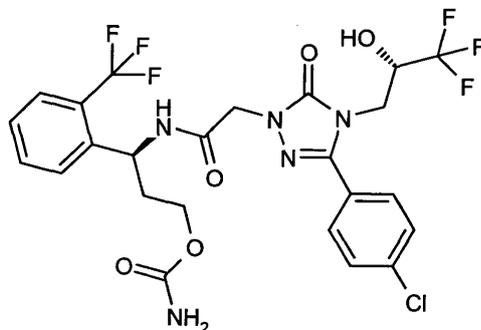
- 15 De modo análogo al Ejemplo 49, partiendo de 167 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 140 mg (0,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 80A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 152 mg (58 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,21$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 567$ (M+H) $^+$

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8,75$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,64 – 7,70 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,41 – 7,50 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,20 – 5,28 (m, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,40 – 4,55 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,32 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,41 – 3,56 (m, 2H), 1,69 – 1,87 (m, 2H).

Ejemplo 70

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



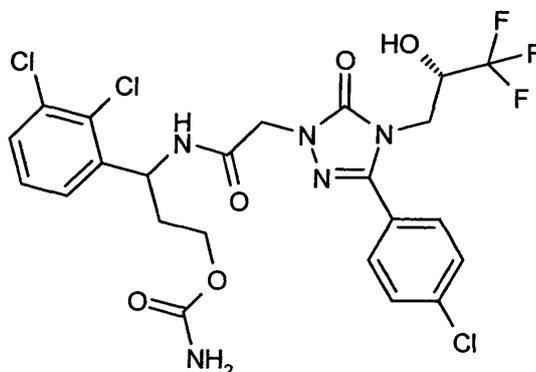
- 5 De modo análogo al Ejemplo 49, partiendo de 194 mg (0,53 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 190 mg (0,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 138 mg (43 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,04 min; EM [ESIpos]: m/z = 610 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,84 (d, 1H), 7,65 – 7,76 (m, 5H), 7,62 (d, 2H), 7,42 – 7,51 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,33 – 6,58 (sa., 2H), 5,20 – 5,28 (m, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,42 – 4,59 (m [AB], 2H), 4,01 – 4,08 (m, 1H), 3,86 – 3,99 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 1,83 – 1,99 (m, 2H).

Ejemplo 71

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



- 15 De modo análogo al Ejemplo 1, partiendo de 630 mg (1,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 568 mg (1,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 88A, se obtuvo el compuesto del epígrafe: 809 mg (77 % d.t.).

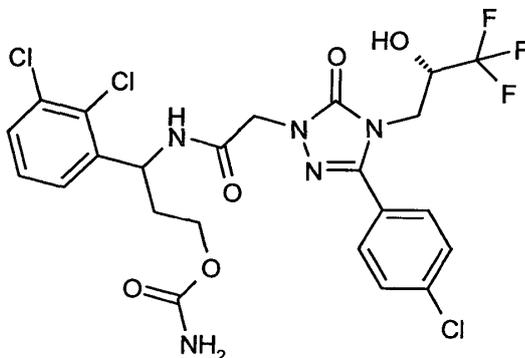
CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,22 + 1,23 min; EM [ESIpos]: m/z = 610 (M+H)⁺.

Los diastereómeros del Ejemplo 71 pudieron separarse mediante cromatografía preparativa en fase quiral (procedimiento 13): véanse el Ejemplo 72 y el Ejemplo 73.

20

Ejemplo 72

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero (270 mg) en la separación de diastereómeros de 800 mg del compuesto del Ejemplo 71 según el procedimiento 13.

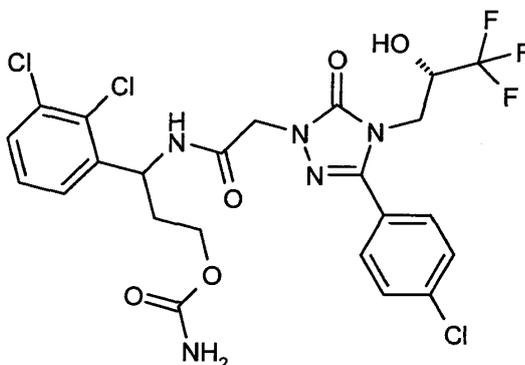
CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 14]: $T_r = 5,61$ min.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,83 - 8,90$ (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,32 - 6,70 (sa., 2H), 5,25 - 5,33 (m, 1H), 4,47 - 4,60 (m [AB], 2H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 3,88 - 4,04 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 73

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



- 15 Diastereómero que eluyó primero (270 mg) en la separación de diastereómeros de 800 mg del compuesto del Ejemplo 71 según el procedimiento 13.

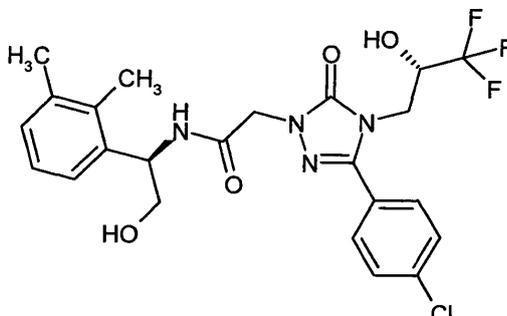
CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral [procedimiento 14]: $T_r = 14,96$ min.

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,87$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,34 - 6,69 (sa., 2H), 5,24 - 5,32 (m, 1H), 4,44 - 4,62 (m [AB], 2H), 4,21 - 4,32 (m, 1H), 3,88 - 4,05 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 2H)

Ejemplo de referencia R-74

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



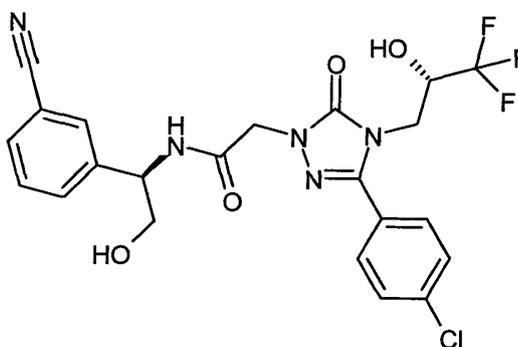
- 5 Se agitaron 50 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,14 mmol), 39 mg (0,21 mmol) de EDC y 28 mg (0,21 mmol) de HOBT en 1,2 ml de DMF durante 20 min a TA, después se añadieron 30 mg de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-(2,3-dimetilfenil)etanol (0,15 mmol) y 31 μ l (0,18 mmol) de N,N-diisopropilamina. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. A continuación se purificó la mezcla de reacción completa mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 58 mg (81 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

10 CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,04$ min; $m/z = 513$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,60$ (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,01 – 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,08 – 5,16 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,41 – 4,56 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,32 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,41 – 3,56 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo de referencia R-75

- 15 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-[(1R)-1-(3-cianofenil)-2-hidroxi-etil]acetamida



- 20 De modo análogo al Ejemplo 74, partiendo de 50 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,14 mmol) y 30 mg de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-(3-cianofenil)etanol (0,15 mmol), se obtuvieron 42 mg (60 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

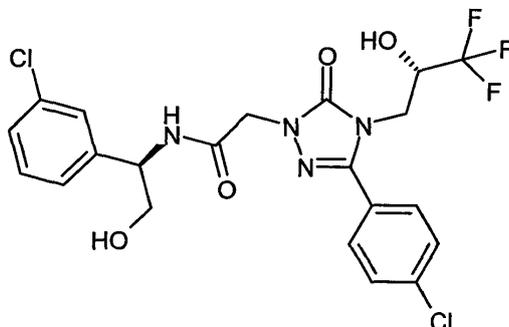
CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 0,95$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 510$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,68$ (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 4,87 – 4,94 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 – 4,33 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,58 – 3,64 (m, 2H)

25

Ejemplo de referencia R-76

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



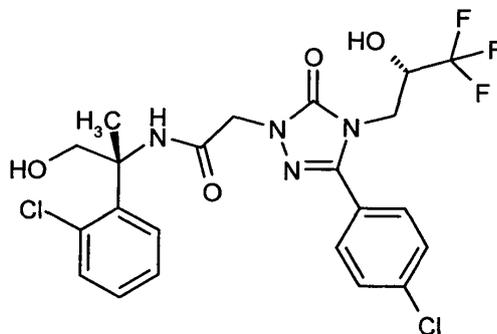
- 5 De modo análogo al Ejemplo 74, partiendo de 50 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,14 mmol) y 31 mg de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-(3-clorofenil)etanol (0,15 mmol), se obtuvieron 54 mg (76 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,03$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,62$ (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,26 – 7,38 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,82 – 4,90 (m, 1H), 4,47 – 4,59 (m [AB], 2H), 4,21 – 4,35 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,55 – 3,63 (m, 2H).

Ejemplo de referencia R-77

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



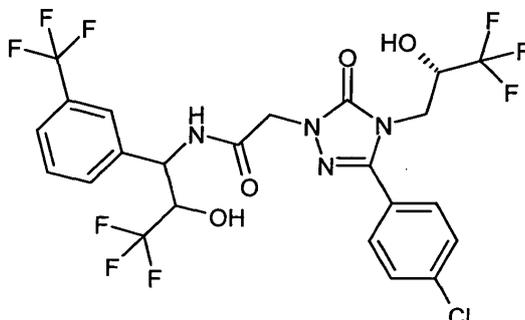
- 15 De modo análogo al Ejemplo 1, partiendo de 62 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 49 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 74A, se obtuvieron 33 mg del compuesto del epígrafe (36 % d.t.).

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 533$ (M+H-BOC)⁺

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): $\delta = 8,27$ (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,18 – 7,28 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 – 4,33 (m, 1H), 3,86 – 3,97 (m, 2H), 3,73 – 3,85 (m, 2H), 1,68 (s, 3H).

Ejemplo de referencia R-78

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



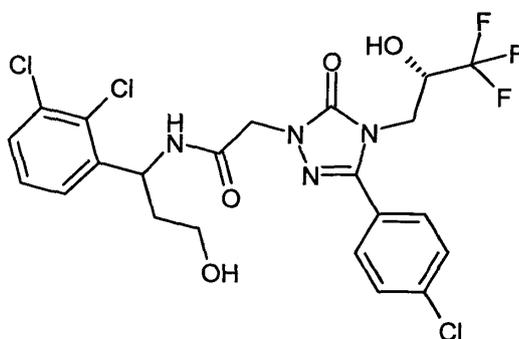
- 5 Se agitaron a TA 113 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,31 mmol), 93 mg (0,34 mmol) del aminoalcohol del Ejemplo 99A, 83 mg (0,43 mmol) de EDC y 59 mg (0,43 mmol) de HOBt en 4,3 ml de DMF durante 2 h. A continuación se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 162 mg (80 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de 4 diastereómeros.

CL-EM [procedimiento 5]: Tr = 1,14 min; EM [ESIpos]: m/z = 621 (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8,97 + 8,93 + 8,92 (3x d, 1H), 7,86 + 7,81 (2x s, 1H), 7,55 – 7,77 (m, 7H), 6,82 – 6,93 (5x d, 1,4H), 6,72 (d, 0,6H), 5,41 (da., 0,4H), 5,15 – 5,21 (m, 0,6H), 4,42 – 4,66 (m, 2H), 4,20 – 4,40 (m, 2H), 3,92 – 4,01 (da., 1H), 3,77 – 3,87 (2x dd, 1H).

Ejemplo de referencia R-79

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



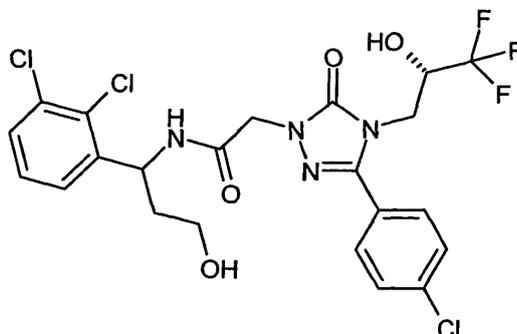
- 20 Se disolvieron 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de DMF, se añadieron 68 mg (0,36 mmol) de EDC y 44 mg (0,33 mmol) de HOBt y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 66 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 44 mg (28 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,24 min; EM [ESIpos]: m/z = 567/569/571 (M+H)⁺.

- 25 La mezcla de diastereómeros del Ejemplo 79 se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 11d] en los diastereómeros: véanse los Ejemplos 80 y 81.

Ejemplo de referencia R-80

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



5 Diastereómero que eluyó primero de la separación del Ejemplo 79.

Rendimiento: 21 mg (14 % d. t.)

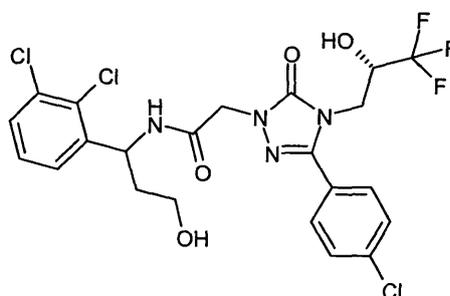
$T_r = 4,04$ min [procedimiento 12c]

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 567/569/571$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,92 - 2,03$ (m, 1H), $2,04 - 2,15$ (m, 1H), $3,02$ (s.a., 1H), $3,55 - 3,66$ (m, 1H), $3,68 - 3,78$ (m, 1H), $3,93 - 4,05$ (m, 2H), $4,47 - 4,60$ (m, 2H), $4,70$ (d, 1H), $5,26$ (d, 1H), $5,49$ (td, 1H), $7,15 - 7,23$ (m, 1H), $7,27 - 7,31$ (m, 1H), $7,35 - 7,42$ (m, 1H), $7,50$ (d, 2H), $7,57 - 7,71$ (m, 3H).

Ejemplo de referencia R-81

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



15

Diastereómero que eluyó en último lugar en la separación del Ejemplo 79.

Rendimiento: 20 mg (13 % d.t.).

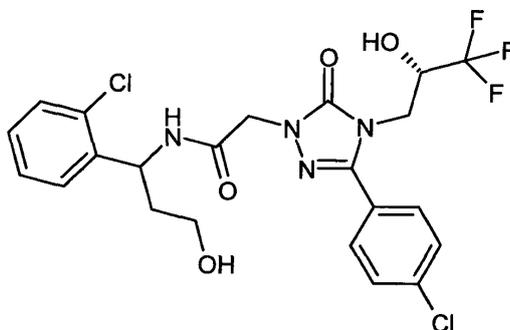
$T_r = 4,48$ min [procedimiento 12c]

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 567$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,88 - 2,00$ (m, 1H), $2,04 - 2,15$ (m, 1H), $3,05$ (sa., 1H), $3,54 - 3,68$ (m, 1H), $3,70 - 3,81$ (m, 1H), $3,91 - 4,06$ (m, 2H), $4,51$ (d, 1H), $4,54 - 4,62$ (m, 1H), $4,69$ (d, 1H), $5,22$ (d, 1H), $5,49$ (td, 1H), $7,10 - 7,23$ (m, 2H), $7,37$ (dd, 1H), $7,45$ (d, 1H), $7,52$ (d, 2H), $7,65$ (d, 2H).

Ejemplo de referencia R-82

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

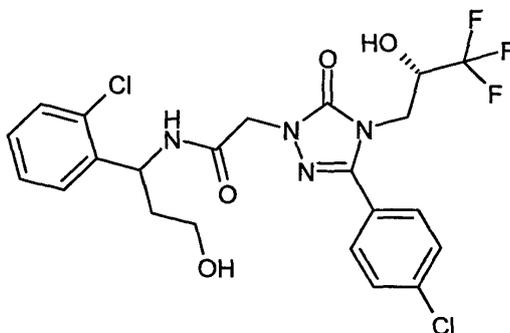


- 5 Se disolvieron 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1 ml de DMF, se añadieron 79 mg (0,41 mmol) de EDC y 55 mg (0,41 mmol) de HOBt y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 67 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de 3-amino-3-(2-clorofenil)propan-1-ol y 63 μ l (0,38 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto
- 10 bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 93 mg (64 % d.t.) del compuesto objetivo. CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,16$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 533/535$ (M+H)⁺.

La mezcla de diastereómeros del Ejemplo 82 se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 8a] en los diastereómeros: véanse los Ejemplos 83 y 84.

15 Ejemplo de referencia R-83

N-[1-(2-Clorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} (diastereómero I)



Diastereómero que eluyó primero de la separación del Ejemplo 82.

- 20 Rendimiento: 34 mg (23 % d. t.)

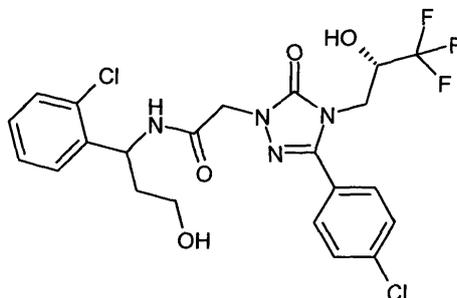
$T_r = 2,00$ min [procedimiento 14]

CL-EM [procedimiento 6] $T_r = 2,21$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 533/535$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,93 - 2,15$ (m, 2H), 3,26 (sa., 1H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,89 - 4,05 (m, 2H), 4,48 - 4,62 (m, 2H), 4,72 (d, 1H), 5,36 - 5,45 (m, 1H), 5,49 (td, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (d, 2H).

Ejemplo de referencia R-84

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



5 Diastereómero que eluyó en último lugar en la separación del Ejemplo 82.

Rendimiento: 38 mg (26 % d. t.)

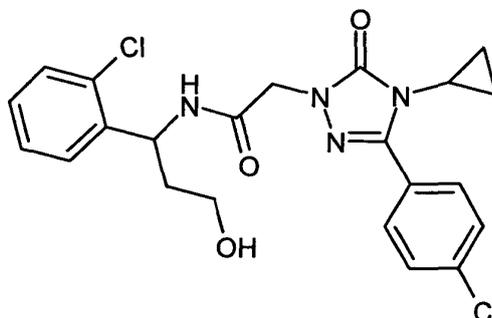
T_r = 2,00 min [procedimiento 14]

CL-EM [procedimiento 1] T_r = 1,86 min; EM [ESIpos]: m/z = 533/535 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 1,90 – 2,15 (m, 2H), 3,56 – 3,68 (m, 1H), 3,69 – 3,79 (m, 1H), 3,87 – 4,06 (m, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,53 – 4,63 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,48 (td, 1H), 7,16 – 7,23 (m, 2H), 7,30 – 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

Ejemplo de referencia R-85

2-[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-(2-clorofenil)-3-hidroxiopropil]acetamida (*racemato*)



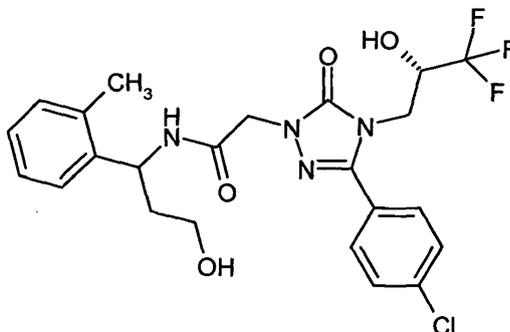
15 En analogía con el compuesto del Ejemplo 82, se hicieron reaccionar 30 mg (0,10 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para preparación véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A). Se obtuvieron 14 mg (30 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,12 min; EM [ESIpos]: m/z = 461/463 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 0,67 – 0,79 (m, 2H), 0,97 – 1,09 (m, 2H), 1,92 – 2,15 (m, 2H), 2,67 (sa., 1H), 2,99 (tt, 1H), 3,57 – 3,79 (m, 2H), 4,45 – 4,65 (m, 2H), 5,51 (td, 1H), 7,17 – 7,25 (m, 2H), 7,30 – 7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

Ejemplo de referencia R-86

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

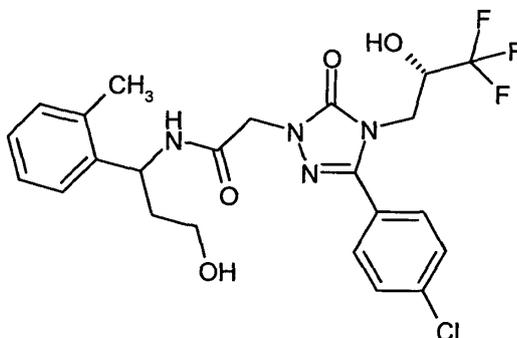


- 5 Se disolvieron 250 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 5 ml de DMF, se añadieron 170 mg (0,89 mmol) de EDC y 111 mg (0,82 mmol) de HOBT y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 124 mg (0,75 mmol) de 3-amino-3-(2-metilfenil)propan-1-ol y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 181 mg (52 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM [procedimiento 1] Tr = 1,84 y 1,86 min; EM [ESIpos]: m/z = 513 (M+H)⁺.

La mezcla de diastereómeros del Ejemplo 86 se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 8a] en los diastereómeros: véanse los Ejemplos 87 y 88.

15 Ejemplo de referencia R-87

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-[3-hidroxi-1-(2-metilfenil)propil]acetamida (*diastereómero I*)



Diastereómero que eluyó primero de la separación del Ejemplo 86.

- 20 Rendimiento: 86 mg (25 % d. t.)

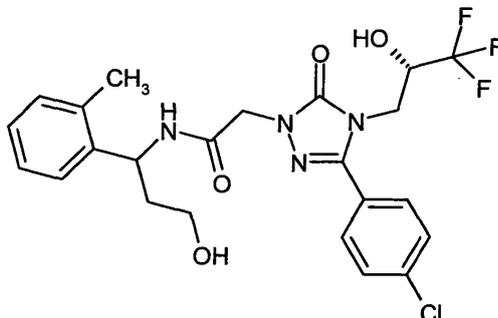
Tr = 1,80 min [procedimiento 14]

CL-EM [procedimiento 6] Tr = 2,19 min; EM [ESIpos]: m/z = 513 (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,65 – 1,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,33 – 3,48 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,20 – 4,34 (m, 1H), 4,35 – 4,57 (m, 3H), 5,06 – 5,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,14 – 7,21 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,59 (d, 1H).

Ejemplo de referencia R-88

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{3-hidroxi-1-(2-metilfenil)propil}acetamida (*diastereómero II*)



5 Diastereómero que eluyó en último lugar en la separación del Ejemplo 86.

Rendimiento: 87 mg (25 % d. t.)

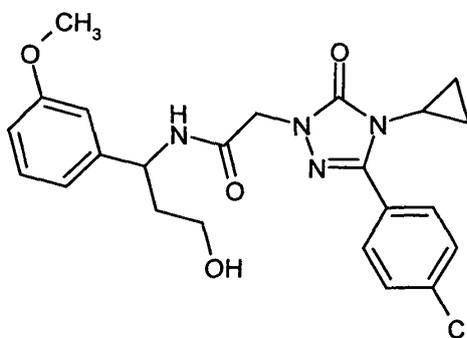
T_r = 2,76 min [procedimiento 14]

CL-EM [procedimiento 6] T_r = 2,21; EM [ESIpos]: m/z = 513 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,68 – 1,89 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,34 – 3,49 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 4,45 (dd, 2H), 4,53 (t, 1H), 5,08 – 5,18 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,14 – 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,59 – 7,65 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo de referencia R-89

2-[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil]acetamida (*racemato*)



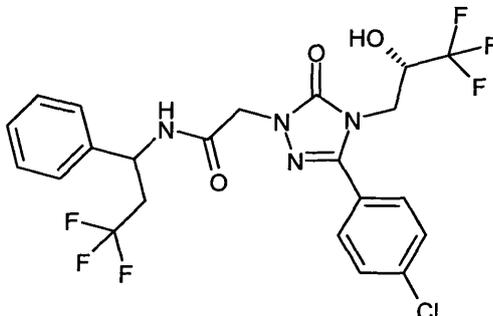
15 En analogía con el compuesto del Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 30 mg (0,10 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para preparación véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A) y 20 mg (0,11 mmol) de 3-amino-3-(3-metoxifenil)propan-1-ol. Se obtuvieron 30 mg (63 % d.t.) del compuesto objetivo.

20 CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 456 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 0,69 – 0,80 (m, 2H), 0,97 – 1,08 (m, 2H), 1,78 – 1,90 (m, 1H), 2,05 – 2,17 (m, 1H), 2,86 (sa., 1H), 2,98 (tt, 1H), 3,57 – 3,74 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,55 (c, 2H), 5,20 (td, 1H), 6,75 – 6,84 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,21 – 7,25 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ejemplo de referencia R-90

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



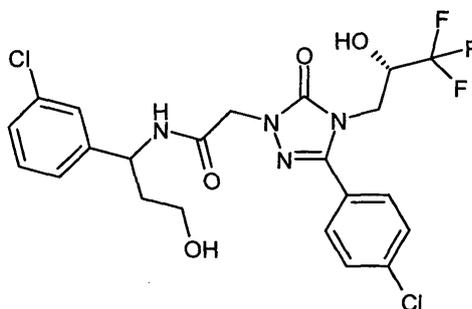
- 5 En analogía con el compuesto del Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 28 mg (0,15 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-fenilpropan-1-amina. Se obtuvieron 44 mg (59 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,30$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 537$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 2,53 - 2,81$ (m, 2H), $3,92 - 4,07$ (m, 2H), $4,43 - 4,67$ (m, 4H), $5,28 - 5,37$ (m, 1H), $6,70$ (dd, 1H), $7,27 - 7,40$ (m, 5H), $7,46 - 7,56$ (m, 4H).

Ejemplo de referencia R-91

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



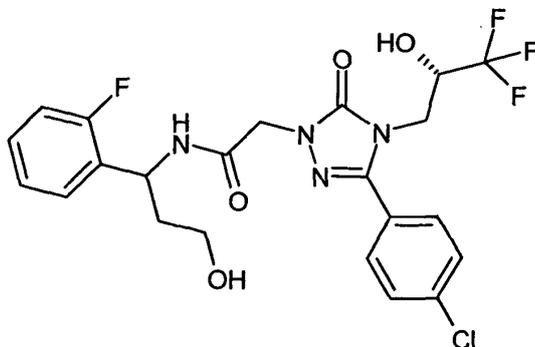
- 15 De modo análogo al compuesto del Ejemplo 79, partiendo de 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 28 mg (0,15 mmol) de 3-amino-3-(3-clorofenil)propan-1-ol, se obtuvieron 48 mg (65 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 1] $T_r = 1,89$ y $1,90$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 533$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,78 - 1,91$ (m, 1H), $2,00 - 2,15$ (m, 1H), $3,14$ (sa., 0,5H), $3,25$ (s.a, 0,5H), $3,54 - 3,74$ (m, 2H), $3,89 - 4,06$ (m, 2H), $4,43 - 4,74$ (m, 3H), $5,10 - 5,22$ (m, 1H), $5,28 - 5,40$ (m, 1H), $7,10 - 7,30$ (m, 4,5H), $7,42$ (d, 0,5H), $7,46 - 7,53$ (m, 2H), $7,64$ (m, 2H) (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros).

Ejemplo de referencia R-92

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



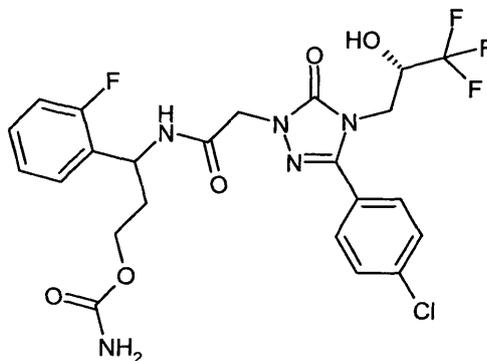
- 5 Se disolvieron 39 mg (0,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 93A en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y a temperatura ambiente se añadieron sucesivamente 4,1 mg (0,11 mmol) de borohidruro de sodio y 0,6 mg (0,014 mmol) de cloruro de litio. A continuación se agitó la mezcla durante 16 h a 85°C. Para el procesamiento se añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y se extrajo tres veces con respectivamente 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 19 mg (49 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 6] Tr = 2,13 min; EM [ESIpos]: m/z = 517 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 1,92 – 2,11 (m, 2H), 3,55 – 3,76 (m, 2H), 3,89 – 4,07 (m, 2H), 4,43 – 4,77 (m, 3H), 5,31 – 5,44 (m, 1H), 6,98 – 7,15 (m, 2H), 7,17 – 7,39 (m, 2H), 7,46 – 7,54 (m, 2H), 7,59 – 7,68 (m, 2H).

15 Ejemplo 93

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



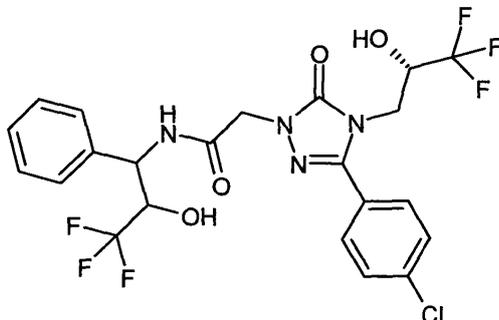
- 20 Se disolvieron 354 mg (0,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 3 ml de DMF, se añadieron 260 mg (1,36 mmol) de EDC y 183 mg (1,36 mmol) de HOBt y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 265 mg (1,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 89A y 192 μl (1,16 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluyó con 5 ml de DMF y el producto bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 19). Se obtuvieron 420 mg (77 % d.t.) del compuesto objetivo.

- 25 CL-EM [procedimiento 5] Tr = 0,99 min; EM [ESIpos]: m/z = 560 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,74 – 2,09 (m, 2H), 3,36 – 3,47 (m, 1H), 3,72 – 4,03 (m, 3H), 4,19 – 4,36 (m, 1H), 4,38 – 4,60 (m, 2H), 5,10 – 5,25 (m, 1H), 6,50 (sa., 2H), 6,86 – 6,95 (m, 1H), 7,09 – 7,23 (m, 2H), 7,24 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,46 (m, 1H), 7,56 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,78 (m, 2H), 8,57 – 8,77 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R-94

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



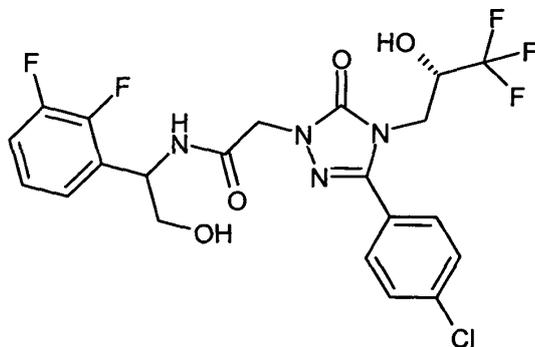
- 5 En analogía con el compuesto del Ejemplo 93, se hicieron reaccionar 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 73 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-ol. Se obtuvieron 102 mg (63 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros.

CL-EM [procedimiento 2] Tr = 2,29 min; EM [ESIpos]: m/z = 552 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 3,88 – 4,07 (m, 2H), 4,15 – 4,26 (m, 1H), 4,42 – 4,75 (m, 5H), 4,97 – 5,09 (m, 1H), 5,37 (dd, 1H), 7,15 – 7,41 (m, 5H), 7,44 – 7,53 (m, 2H), 7,56 – 7,65 (m, 2H).

Ejemplo de referencia R-95

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



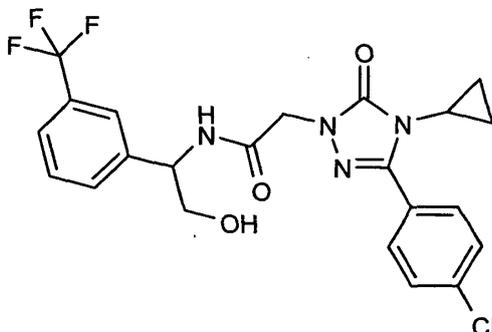
- 15 Se disolvieron 128 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1 ml de DMF, se añadieron 83 mg (0,43 mmol) de EDC y 58 mg (0,43 mmol) de HOBt y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 79 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 92A y 51 μl (0,37 mmol) de trietilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 19]. Se obtuvieron 118 mg (68 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 4] Tr = 0,99 min; EM [ESIpos]: m/z = 521 (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 3,13 – 3,25 (m, H), 3,45 – 3,52 (m, H), 3,58 – 3,70 (m, H), 3,74 – 3,83 (m, H), 3,83 – 4,10 (m, H), 4,46 – 4,57 (m, H), 4,58 – 4,78 (m, H), 5,25 (d, H), 5,29 – 5,40 (m, H), 5,62 (d, H), 6,95 (d, H), 6,99 – 7,16 (m, H), 7,48 (dd, H), 7,54 (d, H), 7,62 (d, H), 7,68 (d, H). (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros).

Ejemplo de referencia R-96

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



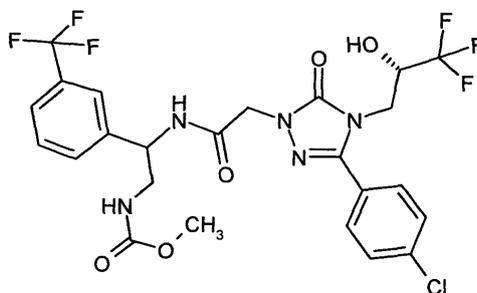
- 5 En analogía con el compuesto del Ejemplo 95, se hicieron reaccionar 48 mg (0,16 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (para preparación véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A) y 58 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A. Se obtuvieron 61 mg (77 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,02$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 481$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0,72 - 0,82$ (m, 2H), $0,99 - 1,09$ (m, 2H), $2,36 - 2,45$ (m, 1H), $3,00$ (spt, 1H), $3,83 - 4,00$ (m, 2H), $4,53 - 4,67$ (m, 2H), $5,13 - 5,20$ (m, 1H), $7,43 - 7,50$ (m, 3H), $7,50 - 7,58$ (m, 3H), $7,69$ (d, 2H).

Ejemplo 97

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



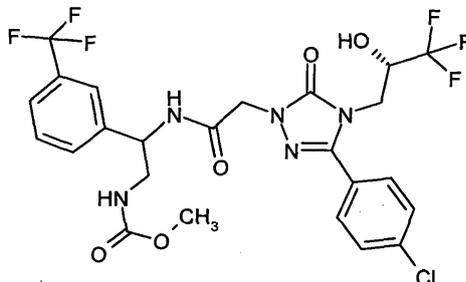
- 20 Se agitaron 393 mg (1,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 353 mg (1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 138A, 247 mg (1,29 mmol) de EDC, 174 mg (1,29 mmol) de HOBt y 225 μ l (1,29 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 13 ml de DMF durante una hora a TA. Después la solución de reacción al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 23). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 416 mg (64 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros (proporción 20: 78 según HPLC analítica [procedimiento 22]).

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,09$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

- 25 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 21a] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 98 y el Ejemplo 99.

Ejemplo 98

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero (51 mg, e.d. > 99,5 %) de la separación cromatográfica de 416 mg del compuesto del Ejemplo 97 [procedimiento 21a].

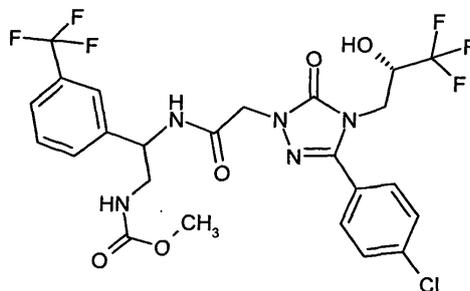
HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 3,52$ min.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,11$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,22 - 3,40$ (m, 2H), 3,47 (s, 3 H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22 - 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,02 (c, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 99

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



- 15 Diastereómero que eluyó último (47 mg) en la separación cromatográfica de 416 mg del compuesto del Ejemplo 97 según el procedimiento 21a. El producto así obtenido (238 mg, e.d. > 99,5 %) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Se obtuvieron 180 mg del compuesto del epígrafe.

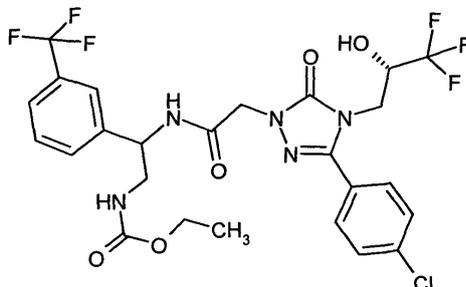
HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 4,81$ min.

- 20 CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,11$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,23 - 3,39$ (m, 2H), 3,47 (s, 3 H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,21 - 4,33 (m, 1H), 4,44 - 4,57 (m, 2H [AB]), 5,01 (c, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 5H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 8,69 (d, 1H).

Ejemplo 100

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

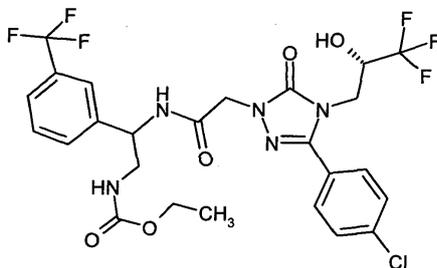


- 5 Se agitaron 465 mg (1,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 437 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 137A, 292 mg (1,52 mmol) de EDC, 206 mg (1,52 mmol) de HOBT y 266 μ l (1,52 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 15 ml de DMF durante una hora a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 23). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 524 mg (66 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros (proporción 23: 74).
- 10 CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,15$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 21a] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 101 y el Ejemplo 102.

Ejemplo 101

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



Diastereómero que eluyó primero (109 mg) en la separación de diastereómeros de 520 mg del compuesto del Ejemplo 100 según el procedimiento 21a.

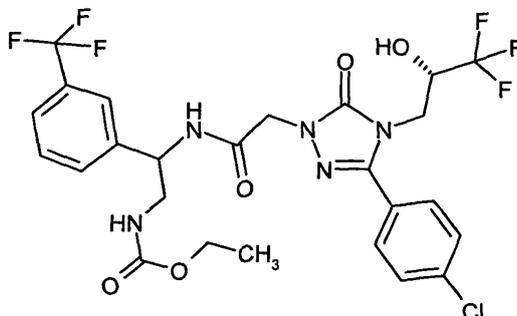
- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 3,42$ min.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,15$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,08$ (t, 3H), 3,23 – 3,40 (m, 2H), 3,79 – 3,99 (m, 4H), 4,22 – 4,33 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,02 (c, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,53 – 7,68 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 102

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



- 5 Diastereómero que eluyó último (47 mg) en la separación cromatográfica de 520 mg del compuesto del Ejemplo 100 según el procedimiento 21a. El producto así obtenido (356 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Se obtuvieron 297 mg del compuesto del epígrafe.

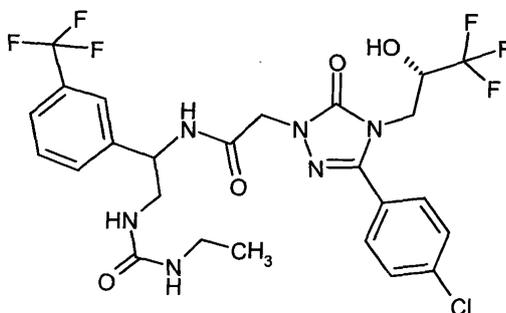
HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 4,31$ min.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,15$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,08$ (t, 3H), 3,23 – 3,37 (m, 2H), 3,28 – 4,01 (m, 4H), 4,22 – 4,33 (m, 1H), 4,42 – 4,60 (m[AB], 2H), 5,01 (c, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,50 – 7,68 (m, 6H), 7,73 (d, 2H), 8,69 (d, 1H).

Ejemplo 103

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

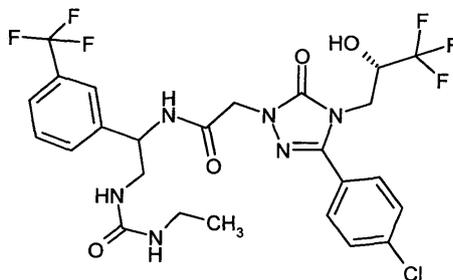


- 15 Se agitaron 483 mg (1,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 453 mg (1,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 139A, 304 mg (1,59 mmol) de EDC, 214 mg (1,59 mmol) de HOBt y 276 μ l (1,59 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 15,5 ml de DMF durante la noche a TA. Ya que la reacción no fue completa, se añadieron 0,8 mmol de EDC, de HOBt y de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante una hora adicional. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 23). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 428 mg (52 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros (proporción 3,5: 1 según RMN).
- 20 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,09$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 623$ (M+H)⁺.

- 25 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 13 a] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 104 y el Ejemplo 105.

Ejemplo 104

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



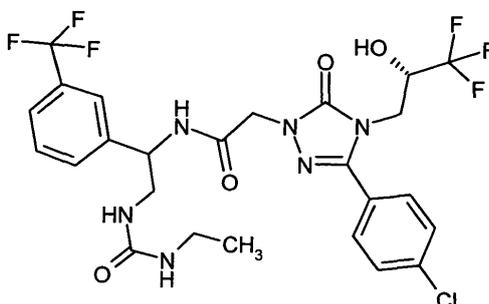
- 5 Diastereómero que eluyó primero (333 mg) en la separación de diastereómeros de 428 mg del compuesto del Ejemplo 103 según el procedimiento 13a.

HPLC analítica quiral [procedimiento 14]: $T_r = 1,62$ min.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0,92$ (t, 3H), 2,88 – 3,00 (m, 2 H), 3,21 – 3,39 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,24 – 4,38 (m, 1H), 4,44 – 4,54 (m[AB], 2H), 4,87 – 4,98 (m, 1H), 5,95 (c, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,53 – 7,66 (m, 6H), 7,76 (d, 2H), 8,79 (d, 1H).

Ejemplo 105

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



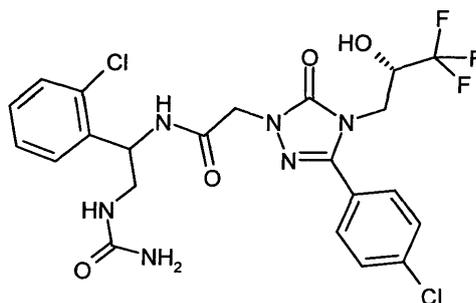
- 15 Diastereómero que eluyó primero (100 mg) en la separación de diastereómeros de 428 mg del compuesto del Ejemplo 103 según el procedimiento 13a.

HPLC analítica quiral [procedimiento 14]: $T_r = 2,60$ min.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0,91$ (t, 3H), 2,83 – 3,00 (m, 2 H), 3,21 – 3,39 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,24 – 4,38 (m, 1H), 4,44 – 4,54 (m[AB], 2H), 4,89 – 8 (m, 1H), 5,95 (c, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,53 – 7,66 (m, 6H), 7,77 (d, 2H), 8,79 (d, 1H).

Ejemplo 106

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

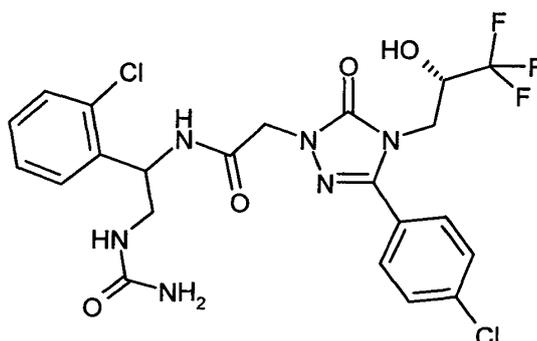


- 5 Se agitaron 311 mg (0,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 279 mg (0,94 mmol) del compuesto del Ejemplo 143A, 245 mg (1,28 mmol) de EDC, 173 mg (1,28 mmol) de HOBt y 193 μ l (1,11 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 8 ml de DMF durante 2 horas a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 182 mg (36 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de diastereómeros. CL-EM [procedimiento 4] Tr = 0,97 y 0,98 min; EM [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)⁺

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 17d] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 107 y el Ejemplo 108.

Ejemplo 107

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



- 15 Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de 120 mg del compuesto del Ejemplo 106 según el procedimiento 17d. El producto así obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtuvieron 40 mg del compuesto del epígrafe.

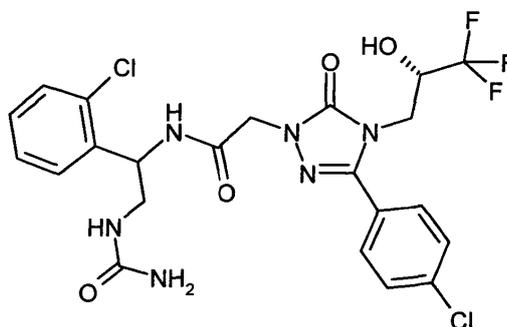
HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: T_r = 1,81 min.

CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,12 min; EM [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,15 – 3,25 (m, 1H), 3,26 – 3,36 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,24 – 4,37 (m, 1H), 4,39 – 4,55 (m[AB], 2H), 5,09 – 5,18 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,17 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,25 – 7,37 (m, 2H), 7,39 – 7,45 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 108

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



- 25 Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de 120 mg del compuesto del Ejemplo 106 según el procedimiento 17d. El producto así obtenido (51 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtuvieron 40 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: T_r = 2,77 min.

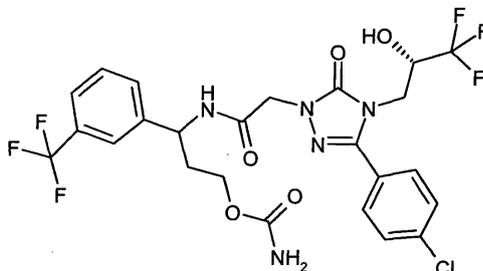
CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,13 min; EM [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)⁺.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,15 – 3,25 (m, 1H), 3,26 – 3,36 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,26 – 4,38 (m, 1H), 4,42 – 4,53 (m [AB], 2H), 5,09- 5,17 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,18 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,25 – 7,37

(m, 2H), 7,38 – 7,45 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 109

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



5

Se agitaron 945 mg (2,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 743 mg (3,88 mmol) de EDC y 552 mg (3,88 mmol) de HOBT en 25 ml de DMF durante 20 min a TA. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de 678 mg (2,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 129A en 75 ml de acetonitrilo. Después de 30 min a TA se retiró el acetonitrilo en el evaporador rotatorio. A la solución restante se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1M y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 1,18 g (75 % d.t.) del compuesto objetivo.

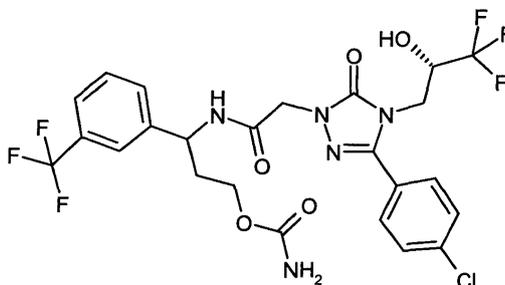
10

CL-EM [procedimiento 2] $T_r = 2$, min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

Partiendo de 180 mg del compuesto obtenido se separaron ambos diastereómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 15a]: véanse el Ejemplo 110 y el Ejemplo 111.

15 Ejemplo 110

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



20

Diastereómero que eluyó primero en la separación de 180 mg del compuesto del Ejemplo 109 según el procedimiento 15a. El producto aislado se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtuvieron 81 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 2,40$ min.

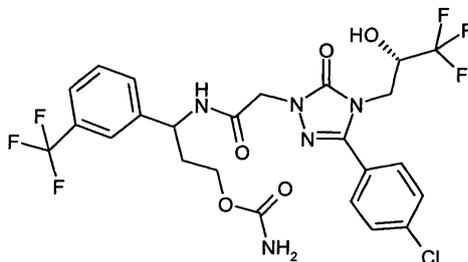
CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

25

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,91 - 2,07$ (m, 2H), 3,77 – 3,87 (m, 2H), 3,88 – 3,99 (m, 2H), 4,22 – 4,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,95 – 5,04 (m, 1H), 6,51 (sa., 2H), 6,93 (d, 1H), 7,55 – 7,68 (m, 6H), 7,71 – 7,78 (m, 2H), 8,78 (d, 1H).

Ejemplo 111

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



- 5 Diastereómero que eluyó en último lugar en la separación cromatográfica de diastereómeros de 180 mg del compuesto del Ejemplo 109 según el procedimiento 15a. El producto aislado se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtuvieron 68 mg del compuesto del epígrafe.

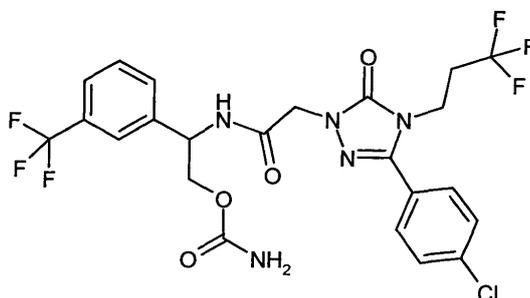
HPLC analítica quiral [procedimiento 16]: $T_r = 3,28$ min.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,05$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,90 - 2,07$ (m, 2H), 3,76 – 4,03 (m, 4H), 4,20 – 4,34 (m, 1H), 4,41 – 4,60 (m [AB], 2H), 4,93 – 5,05 (m, 1H), 6,52 (sa., 2H), 6,91 (d, 1H), 7,55 – 7,68 (m, 6H), 7,74 (d, 2H), 8,79 (d, 1H).

Ejemplo 112

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



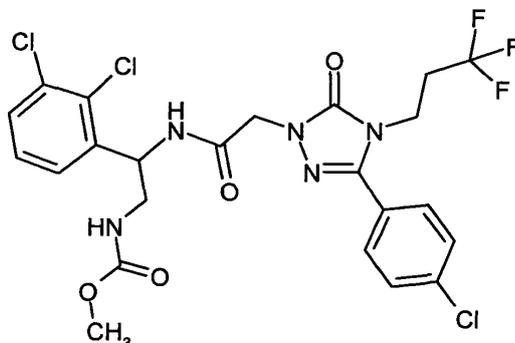
- 15 Se hidrogenaron 250 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 65 en 37 ml de metanol en presencia de platino (5 % sobre carbón, 104 mg) a TA durante la noche con hidrógeno (presión = 1 atm(101325 Pa)). A continuación se retiró el catalizador por filtración y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Se obtuvieron 161 mg (64 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

- 20 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 2,34$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,56 - 2,69$ (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,03 – 4,20 (m, 2H), 4,43 – 4,59 (m [AB], 2H), 5,06 – 5,22 (m, 1H), 6,57 (sa., 2H), 7,55 – 7,75 (m, 8H), 8,85 (d, 1H).

Ejemplo 113

[2-({[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de metilo (*racemato*)



- 5 Se agitaron 144 mg (0,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 177A, 136 mg (0,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 151A, 94 mg (0,50 mmol) de EDC, 67 mg (0,50 mmol) de HOBT y 86 μ l (0,50 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 4,9 ml de DMF durante 1 h a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 173 mg (70 % d.t.) del compuesto objetivo.

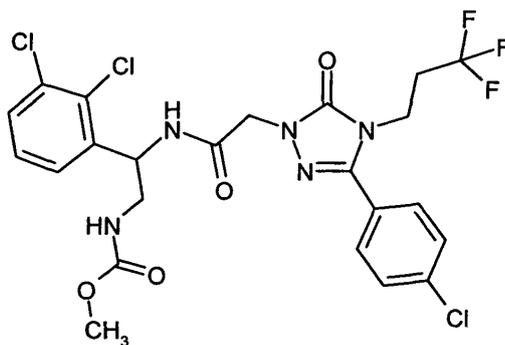
- 10 CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,15$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 594$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,54 - 2,68$ (m, 2H), 3,21 - 3,36 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,44 - 4,56 (m [AB], 2H), 5,31 (c, 1H), 7,31 (ta., 1H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (dd, 1 H), 7,56 (dd, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 4H), 8,67 (d, 1H).

- 15 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 21b] se separaron ambos enantiómeros: véanse el Ejemplo 114 y el Ejemplo 115.

Ejemplo 114

[2-({[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de metilo (*enantiómero I*)



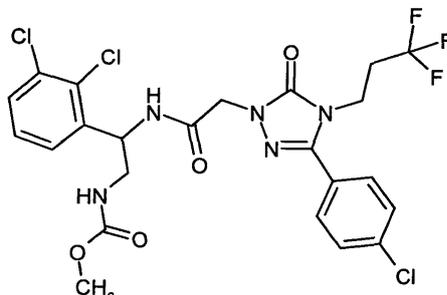
- 20 Enantiómero que eluyó primero (77 mg) en la separación cromatográfica de enantiómeros de 173 mg del compuesto del Ejemplo 113 según el procedimiento 21b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 62 mg del compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco.

HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 6,48$ min.

25

Ejemplo 115

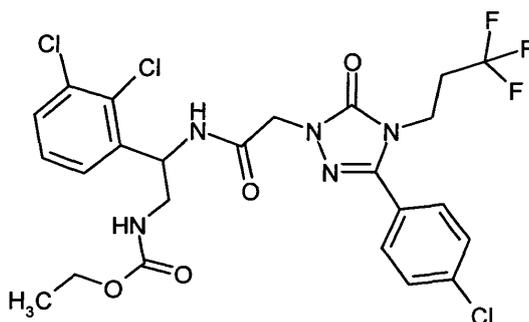
[2-({[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de metilo (*enantiómero 2*)



- 5 Enantiómero que eluyó último (71 mg) en la separación cromatográfica de enantiómeros de 173 mg del compuesto del Ejemplo 113 según el procedimiento 21b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 60 mg del compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco.
HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 11,02$ min.

10 Ejemplo 116

[2-({[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de etilo (*racemato*)



- 15 Se agitaron 155 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 177A, 153 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 152A, 102 mg (0,53 mmol) de EDC, 72 mg (0,53 mmol) de HOBt y 93 μ l (0,53 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 5 ml de DMF durante 1 h a TA. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 168 mg (62 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,20$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 608$ (M+H)⁺.

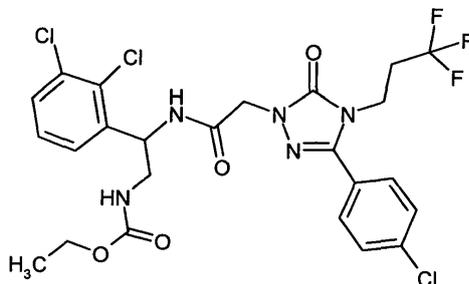
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,11$ (t, 3H), 2,53 – 2,69 (m, 2H), 3,21 – 3,35 (m, 1H), 3,89 – 4,01 (m, 4H), 4,44 – 4,57 (m [AB], 2H), 5,31 (ca., 1H), 7,26 (ta., 1H), 7,36 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,60 – 7,68 (m, 4H), 8,67 (d, 1H).

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 21b] se separaron ambos enantiómeros: véanse el Ejemplo 117 y el Ejemplo 118.

25

Ejemplo 117

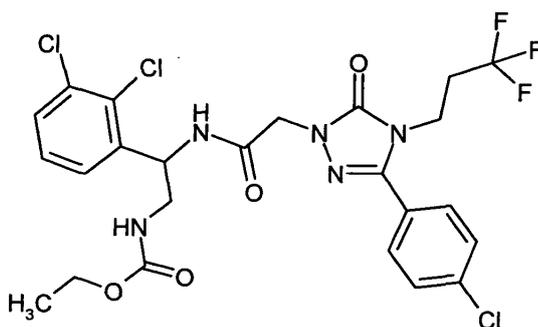
[2-({[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de etilo (*enantiómero 1*)



- 5 Enantiómero que eluyó primero (67 mg) en la separación cromatográfica de enantiómeros de 168 mg del compuesto del Ejemplo 116 según el procedimiento 21b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 54 mg del compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco.
HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 5,36$ min.

10 Ejemplo 118

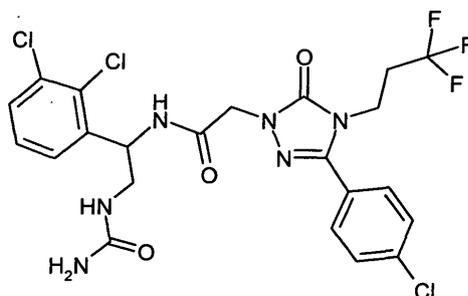
[2-({[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato de etilo (*enantiómero 2*)



- 15 Enantiómero que eluyó último (71 mg) en la separación cromatográfica de enantiómeros de 168 mg del compuesto del Ejemplo 116 según el procedimiento 21b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 60 mg del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.
HPLC analítica quiral [procedimiento 22]: $T_r = 9,85$ min.

Ejemplo 119

- 20 N-[2-(Carbamoilamino)-1-(2,3-diclorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[3,3,3-trifluoropropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*racemato*)



- 25 Se agitaron 162 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 177A, 145 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A, 107 mg (0,56 mmol) de EDC, 75 mg (0,56 mmol) de HOBt y 97 μ l (0,56 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 5,4 ml de DMF durante la noche a TA. La solución se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y se extrajo de modo sucesivo respectivamente dos veces con 1M de ácido clorhídrico y una vez con solución de hidrogenocarbonato de

sodio 1M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 163 mg (61 % d.t.) del compuesto objetivo.

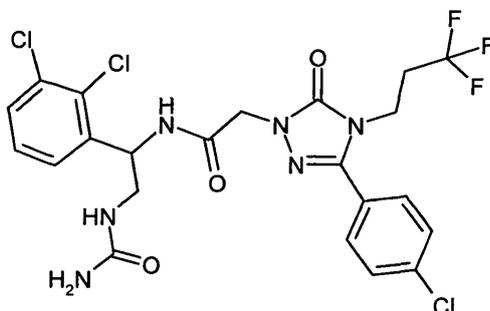
5 CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,04 min ; EM [ES]pos: m/z = 579 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,56 – 2,72 (m, 2H), 3,17 – 3,37 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,40 – 4,52 (m [AB], 2H), 5,11 – 5,18 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 6,14 (t, 1H), 7,32 – 7,39 (m, 2H), 7,52 – 7,57 (m, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,71 (m, 2H), 8,93 (d, 1H).

10 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 24a] se separaron ambos enantiómeros: véanse el Ejemplo 120 y el Ejemplo 121.

Ejemplo 120

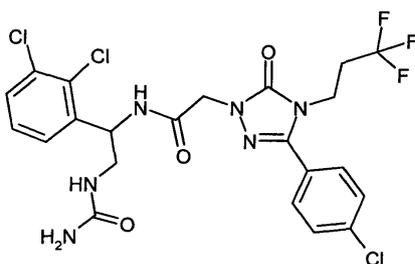
N-[2-Carbamoilamino-1-(2,3-diclorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[3,3,3-trifluoropropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*enantiómero 1*)



15 Enantiómero que eluyó primero (61 mg) en la separación cromatográfica de enantiómeros de 160 mg del compuesto del Ejemplo 119 según el procedimiento 24a. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 34 mg del compuesto del epígrafe. HPLC analítica quiral [procedimiento 25a]: T_r = 4,28 min.

Ejemplo 121

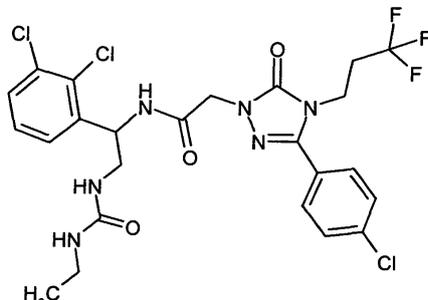
20 N-[2-Carbamoilamino-1-(2,3-diclorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[3,3,3-trifluoropropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*enantiómero 2*)



25 Enantiómero que eluyó último (81 mg) en la separación cromatográfica de enantiómeros de 160 mg del compuesto del Ejemplo 119 según el procedimiento 24a. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 39 mg del compuesto del epígrafe. HPLC analítica quiral [procedimiento 25a]: T_r = 9,50 min.

Ejemplo 122

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-(2,3-diclorofenil)-2-[(etilcarbamoil)amino]etil}acetamida (*racemato*)

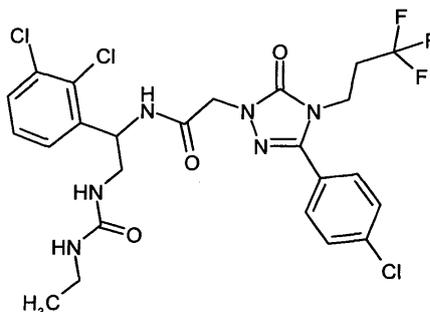


- 5 Se agitaron 145 mg (0,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 177A, 143 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 154A, 96 mg (0,50 mmol) de EDC, 67 mg (0,50 mmol) de HOBT y 87 μ l (0,50 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 4,9 ml de DMF durante 1 h a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 150 mg (58 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,12 min; EM [ESIpos]: m/z = 607 (M+H)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,92 (t, 3H), 2,57 – 2,71 (m, 2H), 2,86 – 2,99 (m, 2H), 3,19 – 3,38 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,40 – 4,53 (m [AB], 2H), 5,13 – 5,20 (m, 1H), 5,93 (t, 1H), 6,02 (t, 1H), 7,32 – 7,39 (m, 2H), 7,50 – 7,58 (m, 1H), 7,61 – 7,72 (m, 4H), 8,91 (d, 1H).

- 15 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 24b] se separaron ambos enantiómeros: véanse el Ejemplo 123 y el Ejemplo 124.

Ejemplo 123

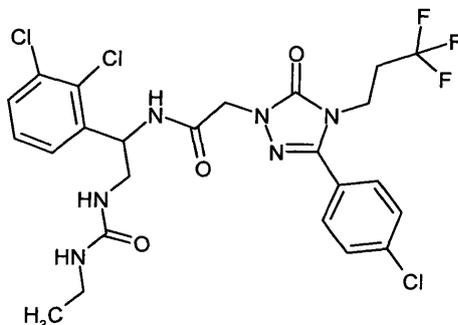
2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-(2,3-diclorofenil)-2-[(etilcarbamoil)amino]etil}acetamida (*enantiómero 1*)



- 20 Enantiómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de enantiómeros de 160 mg del compuesto del Ejemplo 122 según el procedimiento 24b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 55 mg del compuesto del epígrafe. HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: T_r = 4,69 min.

Ejemplo 124

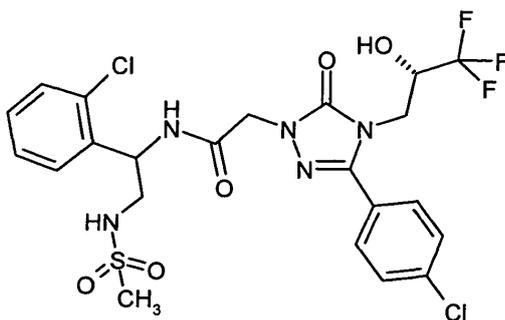
2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2-(2,3-diclorofenil)-2-[(etilcarbamoil)amino]etil)acetamida (*enantiómero 2*)



- 5 Enantiómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de enantiómeros de 160 mg del compuesto del Ejemplo 122 según el procedimiento 24b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 51 mg del compuesto del epígrafe. HPLC analítica quiral [procedimiento 18b]: $T_r = 9,41$ min.

Ejemplo 125

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

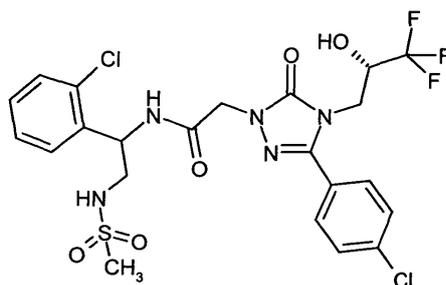


- 15 Se agitaron 298 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 304 mg (0,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 144A, 234 mg (1,22 mmol) de EDC, 165 mg (1,22 mmol) de HOBt y 184 μ l (1,06 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 7,7 ml de DMF durante 2 horas a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 448 mg (90 % d.t.) del compuesto objetivo. CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,02$ min; EM [ESlpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

- 20 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 17h] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 126 y el Ejemplo 127.

Ejemplo 126

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



Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de 440 mg del compuesto del Ejemplo 125 según el procedimiento 17h. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 141 mg del compuesto del epígrafe.

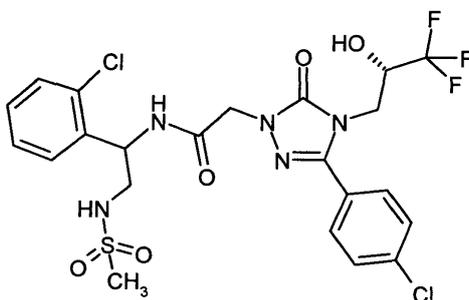
HPLC analítica quiral [procedimiento 18e]: $T_r = 2,81$ min.

5 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,01$; EM [ESIpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,87$ (s, 3H), 3,11 -3,20 (m, 1H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22 - 4,34 (m, 1H), 4,46 - 4,64 (m[AB], 2H), 5,31 - 5,39 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 3H), 7,44 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,61 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 127

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



Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de 440 mg del compuesto del Ejemplo 125 según el procedimiento 17h. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 102 mg del compuesto del epígrafe.

15 HPLC analítica quiral [procedimiento 18e]: $T_r = 4,14$ min.

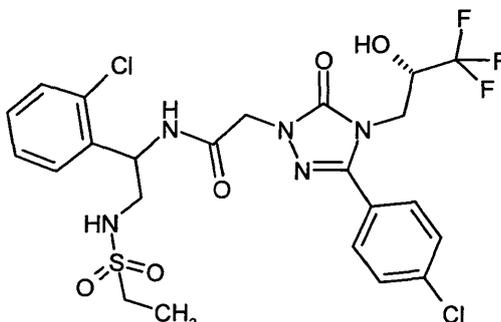
HPLC analítica quiral [procedimiento 18e]: $T_r = 4,14$ min.

CL-EM [procedimiento 2] $T_r = 2,20$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 596$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,88$ (s, 3H), 3,11 - 3,19 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (da., 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 4,55 (c, 2H), 5,32 - 5,40 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (ta., 2H), 7,37 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 128

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



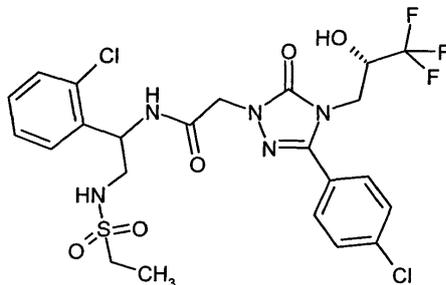
25 Se agitaron 241 mg (0,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 249 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 145A, 189 mg (0,99 mmol) de EDC, 133 mg (0,99 mmol) de HOBt y 149 μ l (0,99 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 6,2 ml de DMF durante 2 horas a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 375 mg (91 % d.t.) del compuesto objetivo.

30 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,05$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 17g] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 129 y el Ejemplo 130.

Ejemplo 129

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de 370 mg del compuesto del Ejemplo 128 según el procedimiento 17g. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 96 mg del compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco.

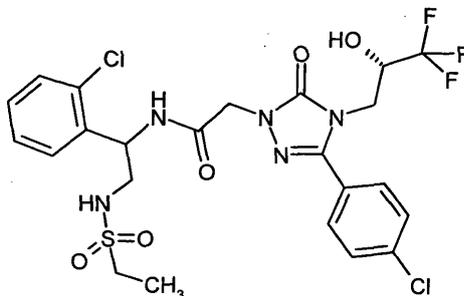
HPLC analítica quiral [procedimiento 18d]: $T_r = 3,87$ min.

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

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 2,88 – 3,02 (m, 2H), 3,11 – 3,19 (m, 1H), 3,24 – 3,33 (m, 1H, oculto bajo señal de agua), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22 – 4,33 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 5,28 – 5,37 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,29 – 7,40 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,64 (d, 1H).

Ejemplo 130

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



Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de 370 mg del compuesto del Ejemplo 128 según el procedimiento 17g. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 134 mg del compuesto del epígrafe.

- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 18d]: $T_r = 5,08$ min.

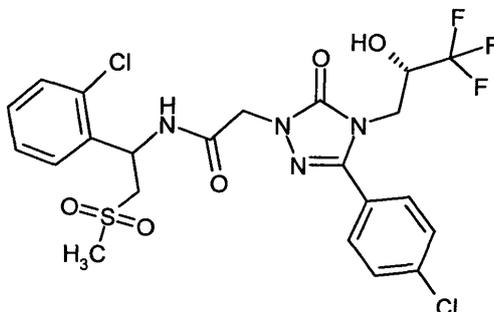
CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,05$; EM [ESIpos]: $m/z = 610$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,16$ (t, 3H), 2,90 – 3,02 (m, 2H), 3,10 – 3,19 (m, 1H), 3,24 – 3,33 (m, 1H, oculto bajo señal de agua), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (da., 1H), 4,23 – 4,34 (m, 1H), 4,48 – 4,61 (m [AB], 2H), 5,30 – 5,37 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,28 – 7,39 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,62 (d, 1H).

25

Ejemplo 131

N-[1-(2-Clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil]-2-(hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (mezcla de diastereómeros)

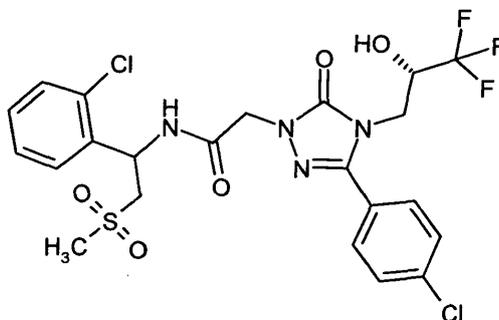


- 5 Se agitaron 327 mg (0,89 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 266 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 146A, 206 mg (1,28 mmol) de EDC, 145 mg (1,28 mmol) de HOBt y 187 μ l (1,11 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 10,5 ml de DMF durante 2 horas a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 354 mg (68 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,16; EM [ESIpos]: m/z = 581 (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 26a] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 132 y el Ejemplo 133.

Ejemplo 132

- 15 N-[1-(2-Clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil]-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (diastereómero I)



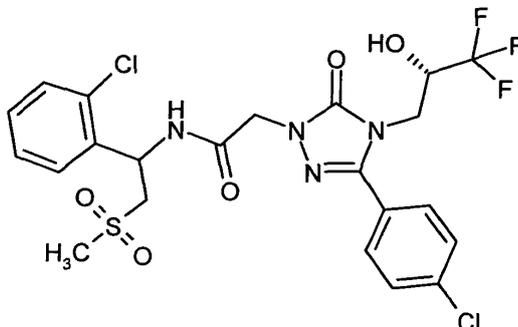
Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de 354 mg del compuesto del Ejemplo 131 según el procedimiento 26a. El producto obtenido (163 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 116 mg del compuesto del epígrafe.

- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: T_r = 4,06 min.
- CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,03 min; EM [ESIpos]: m/z = 581 (M+H)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,02 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,72 – 5,80 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,71 – 7,77 (m, 2H), 9,03 (d, 1H).

25

Ejemplo 133

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



- 5 Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de 354 mg del compuesto del Ejemplo 131 según el procedimiento 26a. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 131 mg del compuesto del epígrafe.

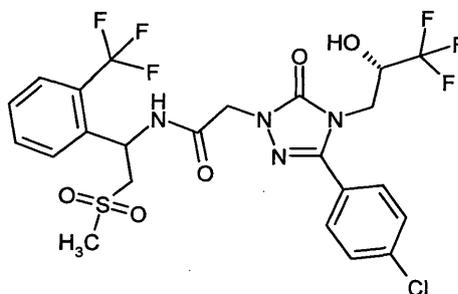
HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: $T_r = 4,71$ min.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,03$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 581$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,02$ (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 – 4,35 (m, 1H), 4,46 – 4,57 (m [AB], 2H), 5,74 – 5,81 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,60 – 7,66 (m, 2H), 7,72 – 7,78 (m, 2H), 9,03 (d, 1H).

Ejemplo 134

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



- 20 Se agitaron 438 mg (1,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 400 mg (1,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A, 275 mg (1,44 mmol) de EDC, 194 mg (1,44 mmol) de HOBt y 250 μ l (1,44 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 10,5 ml de DMF durante 1 h a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 594 mg (79 % d.t.) del compuesto objetivo.

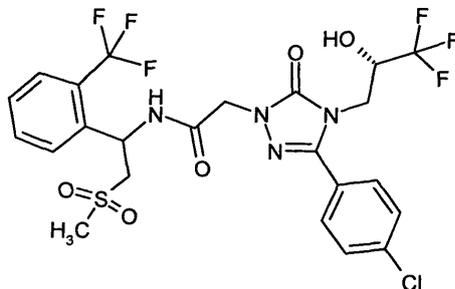
CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,19$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 615$ (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 11e] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 135 y el Ejemplo 136.

25

Ejemplo 135

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero (245 mg) en la separación cromatográfica de diastereómeros de 594 mg del compuesto del Ejemplo 134 según el procedimiento 11e. El producto obtenido se mezcló con 10 ml de acetonitrilo y 20 ml de agua y a continuación se liofilizó.

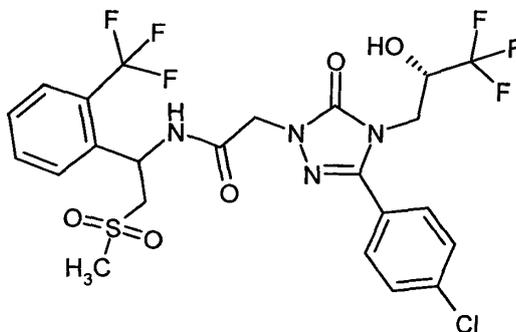
HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 5,11$ min.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,04$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 615$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,01$ (s, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,74 – 5,84 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59 – 7,65 (m, 2H), 7,70 – 7,82 (m, 5H), 9,08 (d, 1H).

Ejemplo 136

- 15 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-(metilsulfonyl)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*diastereómero II*)



Diastereómero que eluyó primero (225 mg) en la separación cromatográfica de diastereómeros de 594 mg del compuesto del Ejemplo 134 según el procedimiento 11e. El producto obtenido se mezcló con 10 ml de acetonitrilo y 20 ml de agua y a continuación se liofilizó.

- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 8,30$ min.

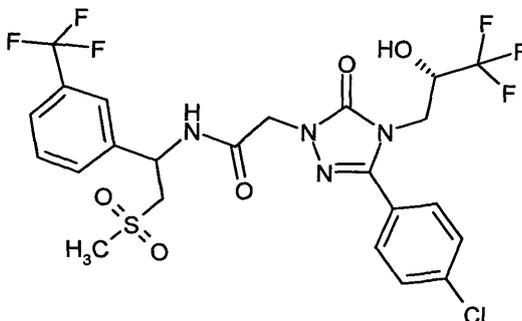
CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,03$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 615$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,01$ (s, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 – 4,31 (m, 1H), 4,44 – 4,53 (m[AB], 2H), 5,73 – 5,82 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59 – 7,64 (m, 2H), 7,70 – 7,82 (m, 5H), 9,08 (d, 1H).

25

Ejemplo 137

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

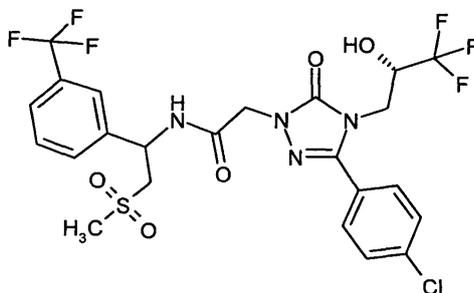


- 5 Se agitaron 416 mg (1,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 380 mg (1,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 149A, 262 mg (1,37 mmol) de EDC, 184 mg (1,37 mmol) de HOBt y 238 μ l (1,37 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 13,4 ml de DMF durante 1 h a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 23). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 458 mg (65 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,06$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 615$ (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 26b] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 138 y el Ejemplo 139.

Ejemplo 138

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

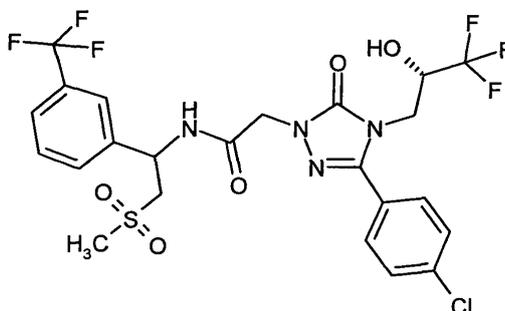


Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de diastereómeros de 450 mg del compuesto del Ejemplo 137 según el procedimiento 26b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 151 mg del compuesto del epígrafe.

- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: $T_r = 3,61$ min.
- CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,07$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 615$ (M+H)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,99$ (s, 3H), 3,69 (d, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 – 4,31 (m, 1H), 4,45 – 4,55 (m [AB], 2H), 5,48 (c, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,57 – 7,80 (m, 8H), 8,99 (d, 1H).

Ejemplo 139

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



- 5 Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de diastereómeros de 450 mg del compuesto del Ejemplo 137 según el procedimiento 26b. El producto obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 145 mg del compuesto del epígrafe.

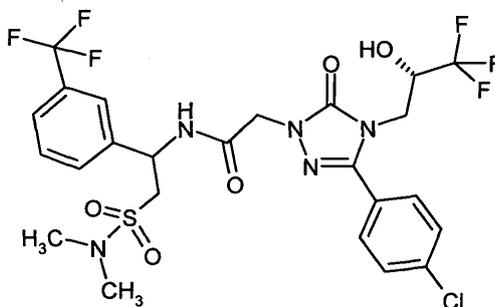
HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: $T_r = 4,40$ min.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,08$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 615$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,99$ (s, 3H), 3,64 – 3,74 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,22 – 4,34 (m, 1H), 4,44 – 4,56 (m [AB], 2H), 5,45 – 5,53 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,57 – 7,80 (m, 8H), 8,98 (d, 1H).

Ejemplo 140

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



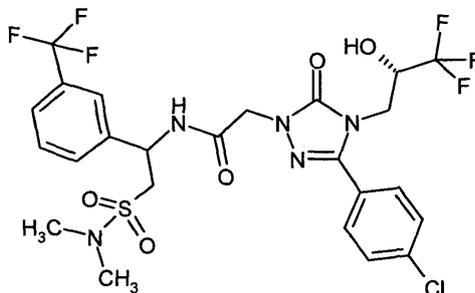
- 15 Se agitaron 221 mg (0,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 221 mg (0,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 150A, 174 mg (0,91 mmol) de EDC, 122 mg (0,91 mmol) de HOBt y 137 μ l (0,79 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 5,7 ml de DMF durante 2 horas a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 337 mg (87 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 2] $T_r = 2,41$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 28] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 141 y el Ejemplo 142.

Ejemplo 141

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de diastereómeros de 337 mg del compuesto del Ejemplo 140 según el procedimiento 28. El producto obtenido (153 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 120 mg del compuesto del epígrafe.

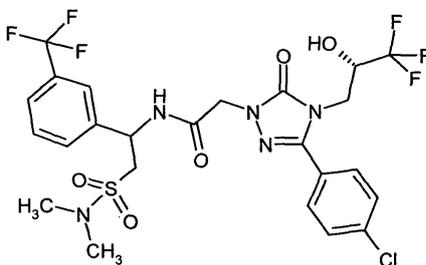
HPLC analítica quiral [procedimiento 18d]: $T_r = 2,56$ min.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,13$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,75$ (s, 6H), 3,48 – 3,63 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,33 – 5,41 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,58 – 7,79 (m, 8H), 8,92 (d, 1H).

Ejemplo 142

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



- 15 Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de diastereómeros de 337 mg del compuesto del Ejemplo 140 según el procedimiento 28. El producto obtenido (160 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Después de secar a AV se obtuvieron 129 mg del compuesto del epígrafe.

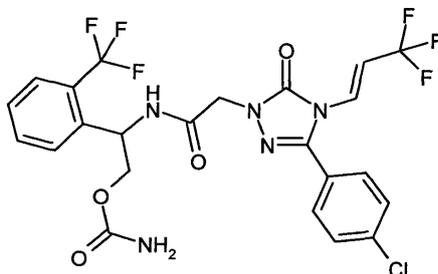
HPLC analítica quiral [procedimiento 18d]: $T_r = 2,56$ min.

- 20 CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,13$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,76$ (s, 6H), 3,48 – 3,63 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 – 4,34 (m, 1H), 4,42 – 4,55 (m [AB], 2H), 5,34 – 5,44 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,58 – 7,79 (m, 8H), 8,91 (d, 1H).

Ejemplo 143

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



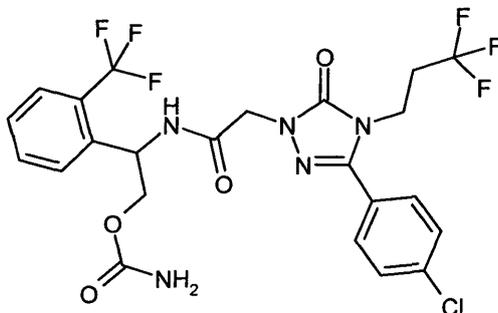
- 5 A una solución de 135 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 y 33 mg (0,27 mmol) de DMAP en 1,6 ml de piridina se añadieron gota a gota 95 μ l (0,57 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanoico y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a TA. A continuación se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1N y los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en un poco de DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. La fracción que contenía el producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 118 mg (90 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,13$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 578$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,98$ (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,48 – 4,58 (m [AB], 2H), 5,36 – 5,45 (m, 1H), 6,40 – 6,77 (sa., 2H), 6,84 (dc, 1H), 7,17 (dc, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 7H), 8,98 (d, 1H).

Ejemplo 144

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



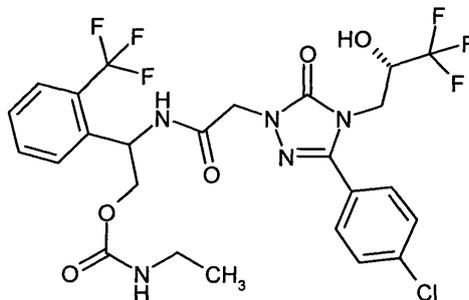
- 20 Se hidrogenó a presión normal una solución de 118 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 143 en 20 ml de metanol mediante un aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube, empresa Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS), equipado con un cartucho de catalizador de Pt al 5 %/C, a 45 °C y un caudal de 1 ml/min. El metanol se retiró en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtuvieron 31 mg (26 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 2] $T_r = 2,30$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 580$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,51$ – 2,69 (m, 2H), 3,93 – 4,01 (m, 3H), 4,12 (dd, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,34 – 5,42 (m, 1H), 6,40-6,78 (sa., 2H), 7,49 – 7,55 (m, 1H), 7,60 – 7,76 (m, 7H), 8,94 (d, 1H).

Ejemplo 145

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



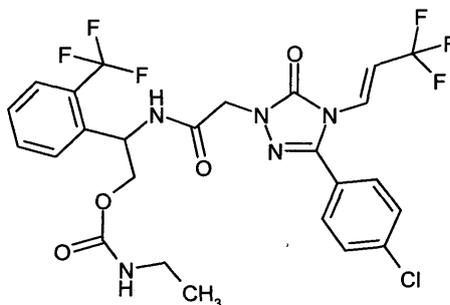
- 5 Se agitaron 298 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 187 mg (0,98 mmol) de EDC y 132 mg (0,98 mmol) de HOBt en 5 ml de DMF durante 10 min. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución preparada de 280 mg (0,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 187A y 156 μ l (0,90 mmol) N,N'-diisopropiletilamina en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla total se dejó en agitación durante 20 min a TA, después se añadieron 3 ml de ácido clorhídrico 1N y se purificó mediante cromatografía preparativa [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 420 mg (83 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,11$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 624$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,98$ (t, 3H), 2,90 – 3,04 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,92- 4,03 (m, 2H), 4,11 – 4,20 (m, 1H), 4,20- 4,32 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,35 – 5,44 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,58 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,79 (m, 5H), 8,96 (d, 1H).

Ejemplo 146

Etilcarbamato de 2-[[{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*enatiómero puro*)



- 20 A una solución de 230 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 145 y 54 mg (0,44 mmol) de DMAP en 5 ml de piridina se añadieron gota a gota 155 μ l (0,92 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanoico y la mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. A continuación se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1N y los componentes volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en un poco de DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. La fracción que contenía el producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 168 mg (75 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

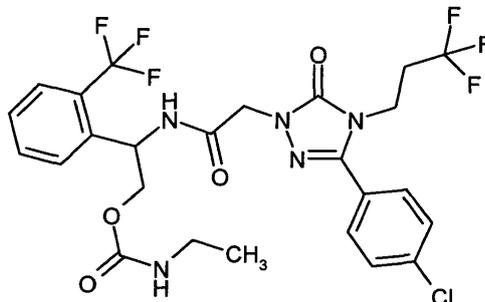
CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,22$; EM [ESIpos]: $m/z = 606$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,98$ (t, 3H), 2,92 – 3,04 (m, 2H), 3,99 (dd, 1H), 4,13 – 4,20 (m, 1H), 4,48 – 4,59 (m[AB], 2H), 5,37 – 5,45 (m, 1H), 6,85 (dc, 1H), 7,17 (dc, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,50 – 7,56 (m, 1H), 7,60 – 7,77 (m, 7H), 8,99 (d, 1H).

30

Ejemplo 147

Etilcarbamato de 2-({[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-[2-(trifluorometil)fenilo]etilo (*enantiómero puro*)



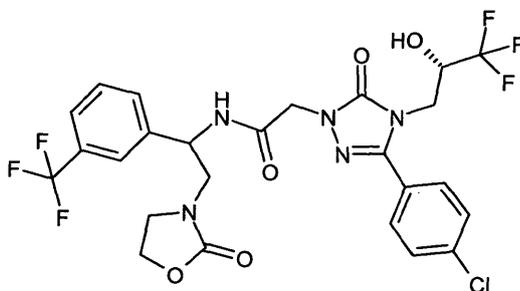
5 Se hidrogenó a presión normal una solución de 168 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 146 en 30 ml de metanol mediante un aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube, empresa Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS), equipado con un cartucho de catalizador de Pt al 5 %/C, a 70 °C y un caudal de 1 ml/min. El metanol se retiró en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Se obtuvieron 96 mg (55 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

10 CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,16$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 608$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,98$ (t, 3 H), 2,55 – 2,65 (m, 2H), 2,91 – 3,03 (m, 2H), 3,94 – 4,02 (m, 3H), 4,10 – 4,19 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,35 – 5,43 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,59 – 7,68 (m, 4H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 8,94 (d, 1H).

Ejemplo 148

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



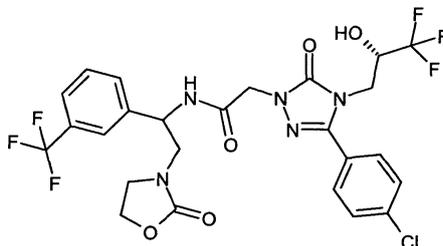
20 Se agitaron 187 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 118 mg (0,61 mmol) de EDC y 87 mg (0,61 mmol) de HOBT en 5 ml de DMF durante 5 min. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución preparada de 175 mg (0,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 140A y 89 μ l (0,51 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina en 5 ml de DMF. La mezcla total se agitó durante 2 h a TA y después se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 1N. Se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía preparativa [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. SE obtuvieron 265 mg (83 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de diastereómeros (proporción aprox. 3:1 según RMN, 77:23 según HPLC quiral [procedimiento 27a]).

25 CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,09$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 622$ (M+H)⁺.

30 Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 26c] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 149 y el Ejemplo 150.

Ejemplo 149

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de diastereómeros de 265 mg del compuesto del Ejemplo 148 según el procedimiento 26c. El producto obtenido (192 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 126 mg del compuesto del epígrafe.

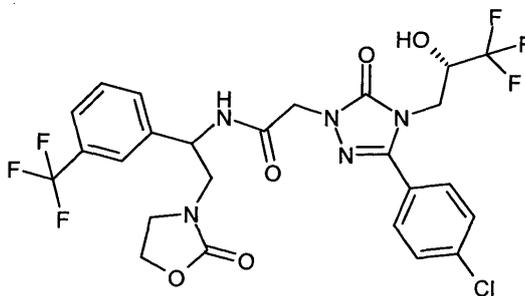
HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: $T_r = 3,75$ min.

CL-EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,09$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 622$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,42 - 3,52$ (m, 3H), 3,57 (c, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,21 - 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 3H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 150

- 15 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*diastereómero II*)



Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de diastereómeros de 265 mg del compuesto del Ejemplo 148 según el procedimiento 26c. Se obtuvieron 65 mg del compuesto del epígrafe con aprox. el 90 % de pureza.

- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: $T_r = 6,01$ min.

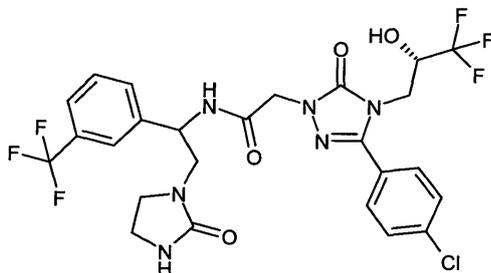
CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,08$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 622$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,43 - 3,53$ (m, 3H), 3,57 (c, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 4,43 - 4,58 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 4H), 7,69 - 7,78 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,80 (d, 1H).

25

Ejemplo 151

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

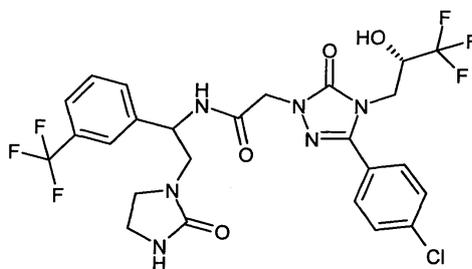


- 5 Se agitaron 182 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 115 mg (0,60 mmol) de EDC y 85 mg (0,60 mmol) de HOBT en 5 ml de DMF durante 5 min. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución preparada de 170 mg (0,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A y 87 μ l (0,50 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina en 5 ml de DMF. La mezcla total se agitó durante 2 h a TA y después se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 1N. Se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía preparativa [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. SE obtuvieron 168 mg (54 % d.t.) del compuesto del epígrafe en forma de mezcla de diastereómeros (proporción 72:25 según HPLC quiral [procedimiento 27a]).
- 10
- 15 CL-EM [procedimiento 4] Tr = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 621 (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 26c] se aisló la forma pura del diastereómero principal (véase el Ejemplo 152). El diastereómero secundario (*diastereómero 2*) (T_r [procedimiento 27a] = 4,66 min) no se aisló.

Ejemplo 152

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

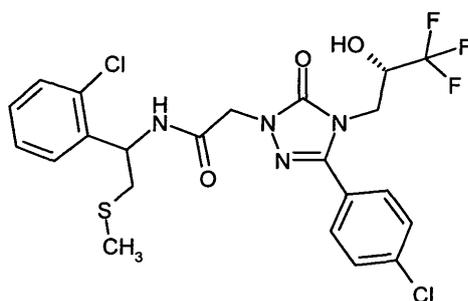


Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de 168 mg del compuesto del Ejemplo 151 según el procedimiento 26a. Después de secar a AV se obtuvieron 107 mg del compuesto del epígrafe.

- 25 HPLC analítica quiral [procedimiento 27a]: T_r = 3,87 min.
- CL-EM [procedimiento 4] Tr = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 621 (M+H)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,07 – 3,19 (m, 2H), 3,20 – 3,43 (m, 4H), 3,82 (dd, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,25 – 4,36 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,08 – 5,15 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,56 – 7,70 (m, 5H), 7,72 – 7,78 (m, 3H), 8,70 (d, 1H).

Ejemplo 153

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



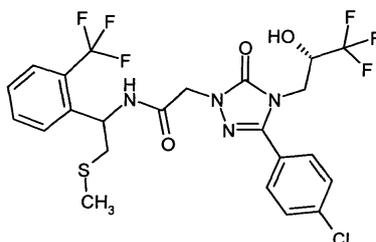
Se agitaron 53 mg (0,14mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 38mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 33 mg, 262 mg (0,17 mmol) de EDC, 24 mg (0,17 mmol) de HOBt y 30 μ l (0,17 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,7 ml de DMF durante 1 h a TA. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico 1N y la solución total se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 70 mg (87 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,16$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,09$ (2s cada 1s por diastereómero, 3H), 2,71 – 2,85 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (da., 1H), 4,20 – 4,33 (m, 1H), 4,47 – 4,58 (m, 2H), 5,35 – 5,44 (m, 1H), 6,87 – 6,92 (m, interpretado como cada 1d por diastereómero (6,89 + 6,90), 1H), 7,27 – 7,40 (m, 2H), 7,43 (da., 1H), 7,52 (da., 1H), 7,63 (2d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 154

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



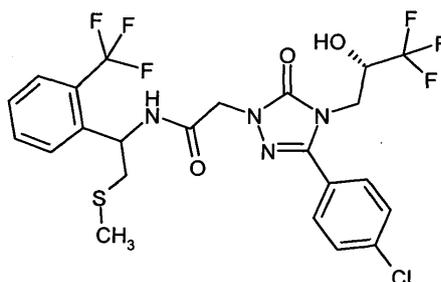
Se agitaron 303 mg (0,83 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 248 mg (0,91 mmol) del compuesto del Ejemplo 142A, 191 mg (1,00 mmol) de EDC, 135 mg (1,00 mmol) de HOBt y 173 μ l (1,00 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 9,8 ml de DMF durante 2 horas a TA. La solución al completo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 362 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,33$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 583$ (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 29] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 155 y el Ejemplo 156.

Ejemplo 155

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



Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de diastereómeros de 360 mg del compuesto del Ejemplo 154 según el procedimiento 29. El producto obtenido (148 mg) se purificó aún más mediante HPLC

preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 119 mg del compuesto del epígrafe.

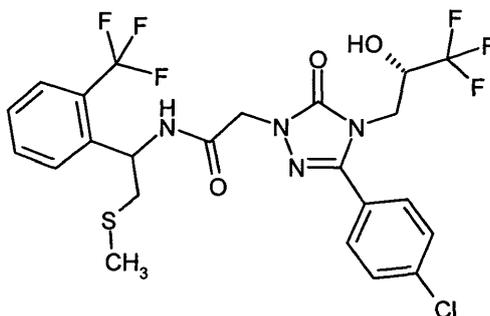
HPLC analítica quiral [procedimiento 30]: $T_r = 4,40$ min.

CL-EM [procedimiento 31] $T_r = 2,53$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 583$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,06$ (s, 3H), 2,74 – 2,83 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,20 – 4,34 (m, 1H), 4,44 – 4,55 (m [AB], 2H), 5,32 – 5,41 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,67 – 7,78 (m, 5H), 8,86 (d, 1H).

Ejemplo 156

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



10 Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de diastereómeros de 360 mg del compuesto del Ejemplo 154 según el procedimiento 29. El producto obtenido (157 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 108 mg del compuesto del epígrafe.

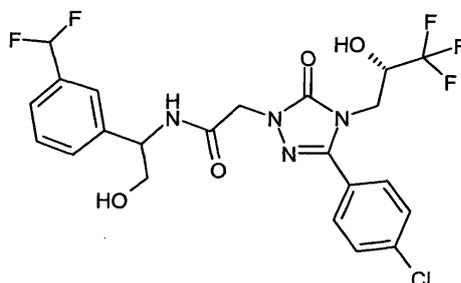
HPLC analítica quiral [procedimiento 30]: $T_r = 5,97$ min.

15 CL-EM [procedimiento 31] $T_r = 2,54$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 583$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,06$ (s, 3H), 2,73 – 2,84 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 – 4,32 (m, 1H), 4,43 – 4,56 (m [AB], 2H), 5,36 (c, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,59 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 5H), 8,87 (d, 1H).

Ejemplo de referencia R-157

20 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-[3-(difluorometil)fenil]-2-hidroxi]etil]acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



25 Se agitaron 53 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 39 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 155A, 33 mg (0,17 mmol) de EDC, 24 mg (0,17 mmol) de HOBT y 30 μ l (0,17 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,7 ml de DMF durante la noche a TA. Debido a la esterificación parcial del producto con el educto 8A, se añadieron 0,5 ml de solución acuosa 1N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico 1N y la solución total se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 362 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

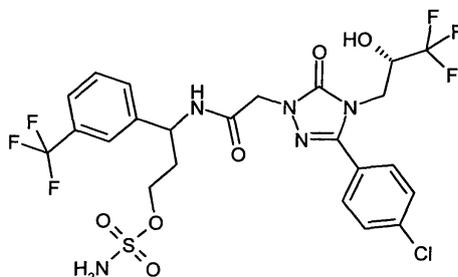
30 CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,01$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 535$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,61$ (t, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 4,47 – 4,59 (m, 2H), 4,86 – 4,95 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 6,89 (t, 1H interpretado como cada 1d por diastereómero), 7,00 (dt, J =

3 Hz, 56 Hz, 1H), 7,42 – 7,55 (m, 4H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,74 (dd, 2H, interpretado como cada 1d por diastereómero), 8,66 (dd, 1H, interpretado como cada 1d por diastereómero).

Ejemplo de referencia R-158

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



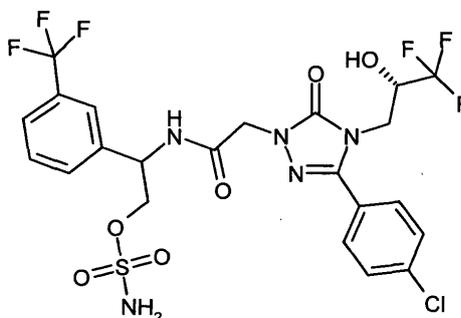
10 A una solución de 27 mg (48 μ mol) del compuesto del Ejemplo 66 en 0,5 ml de DMF seco y 100 μ l de trietilamina se añadió gota a gota lentamente una solución de 83 mg cloruro de sulfamilo en 2 ml de DMF. Después de que un control de reacción sólo mostrara una reacción del 20 %, se añadieron 200 g de cloruro de sulfamilo en forma sólida. Después de 10 min se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción total se purificó mediante HPLC [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 12 mg (36 % d.t.) del compuesto del epígrafe con aprox. el 92 % de pureza.

CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,25 y 1,26 min; EM [ESIpos]: m/z = 646 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,12 (c, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,92 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 4,13 (m, 1H), 4,22 – 4,32 (m, 1H), 4,44 – 4,59 (m, 2H), 4,98 – 5,07 (m, 1H), 6,91 (t, 1H interpretado como cada 1d por diastereómero), 7,48 (s, 2H), 7,56 – 7,78 (m, 9H), 8,84 (dd, 1H, interpretado como cada 1d por diastereómero).

Ejemplo de referencia R-159

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



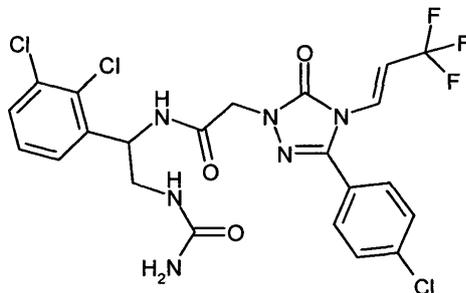
20 Se agitaron 187 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 200 mg (aprox. 90 % de pureza, 0,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 157A, 117 mg (0,61 mmol) de EDC, 83 mg (0,61 mmol) de HOBt y 107 μ l (0,61 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 5,9 ml de DMF durante 1 h a TA. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico 1N y la solución total se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 215 mg (60 % d.t.) del compuesto del epígrafe con una pureza de aproximadamente el 90 %.

CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,26 y 1,27 min; EM [ESIpos]: m/z = 632 (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,83 (dd, 1H), 3,97 (da., 1H), 4,18 – 4,34 (m, 3H), 4,51 – 4,63 (m, 2H), 5,28 – 5,35 (m, 1H), 6,91 (t (interpretado como cada 1d por diastereómero, 1H), 7,53 – 7,83 (m, 10H), 8,95 + 8,97 (cada 1d por diastereómero, 1H).

Ejemplo 160

N-[2-Carbamoilamino-1-(2,3-diclorofenil)etil]-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*enantiómero puro*)



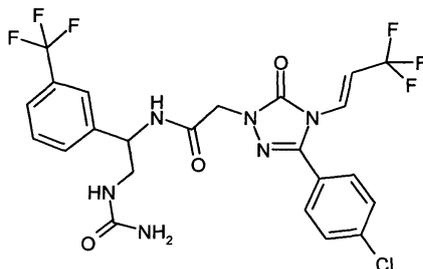
- 5 De forma análoga al Ejemplo 146, partiendo de 110 mg (185 μ mol) del compuesto del Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del epígrafe (22 mg, 21 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,28$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 577$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,19 - 3,38$ (m, 2H), 4,45 – 4,60 (m, 2H), 5,14 – 5,23 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 6,14 (t, 1H), 6,85 (dc, 1H), 7,19 (dc, 1H), 7,33 – 7,42 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,63 – 7,71 (m, 4H), 8,99 (d, 1H).

10 Ejemplo 161

N-{2-(Carbamoilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida (*enantiómero puro*)



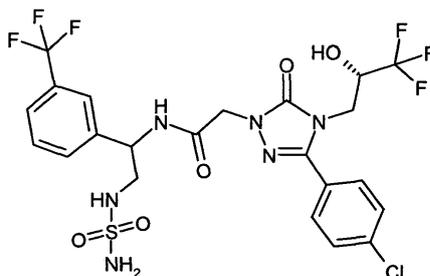
- 15 De forma análoga al Ejemplo 146, partiendo de 87 mg (146 μ mol) del compuesto del Ejemplo 57, se obtuvo el compuesto del epígrafe (15 mg, 18 % d.t.).

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,09$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 577$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,18 - 3,40$ (m, 2H), 4,46 – 4,60 (m, 2H), 4,89 – 4,97 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,05 (t, 1H), 6,86 (dc, 1H), 7,19 (dc, 1H), 7,54 – 7,69 (m, 8H), 8,86 (d, 1H).

Ejemplo 162

- 20 2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{2-(sulfamoilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*mezcla de diastereómeros*)



- 25 Se agitaron durante la noche a TA 62,2 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 53 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 134A, 39 mg (0,20 mmol) de EDC y 20 mg (0,20 mmol) de HOBt en 2 ml de DMF. A continuación se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la solución total se purificó mediante HPLC preparativa

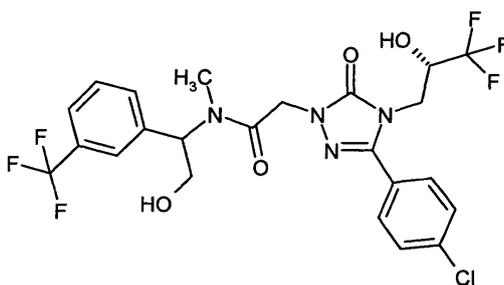
[procedimiento 20]. La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 84 mg (78 % d.t.) del compuesto del epígrafe.

CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,03 min; EM [ESIpos]: m/z = 631 (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,20 (ta., 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (dt, interpretado como cada 1 dd por diastereómero, 1H), 4,21 – 4,34 (m., 1H), 4,45 – 4,62 (m, 2H), 5,05 – 5,14 (m, 1H), 6,61 – 6,65 (m, 2H), 6,70 – 6,78 (m, 1H), 6,91 (dd, interpretado como cada 1 d por diastereómero, 2H), 7,56 – 7,64 (m, 5H), 7,70 (sa., 1H), 7,74 – 7,78 (m, 2H), 8,62 – 8,70 (t, 1H, interpretado como cada 1 d por diastereómero).

Ejemplo de referencia R-163

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



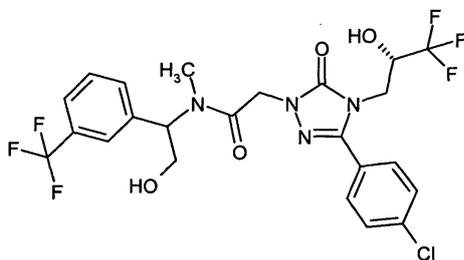
15 Se agitaron 1,87 g (5,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 1,18 mg (6,14 mmol) de EDC y 874 mg (6,14 mmol) de HOBT en 100 ml de DMF durante 5 min. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución preparada de 1,44 g (5,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A y 892 μl (5,12 mmol) de N,N'-diisopropiletilamina en 50 ml de DMF. La mezcla total se agitó durante 1 h a TA y después se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 1N. Se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se liberó de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (procedimiento 20 y a continuación aún más según el procedimiento 32). La fracción del producto se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 637 mg (22 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros.

20 CL-EM [procedimiento 4] T_r = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 567 (M+H)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 26d] se separaron ambos diastereómeros: véanse el Ejemplo 164 y el Ejemplo 165.

25 Ejemplo de referencia R-164

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



30 Diastereómero que eluyó primero en la separación cromatográfica de diastereómeros de 200 mg del compuesto del Ejemplo 163 según el procedimiento 26d. El producto obtenido (93 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 80 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 27b]: T_r = 4,82 min.

CL-EM [procedimiento 4] Tr = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 567 (M+H)⁺.

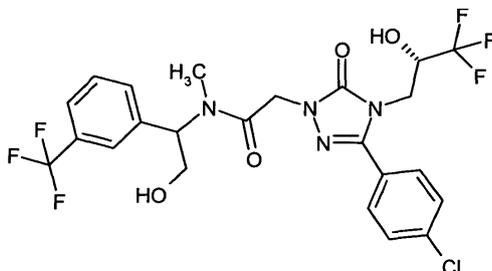
La RMN muestra dos rotámeros A yB en una proporción de aproximadamente 2:1:

35

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,64 (s, 3H_B), 2,94 (s, 3H_A), 3,77 – 4,04 (m, 4H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 4,78 (d, 1H_A), 4,90 (d, 1H_B), 4,91 (d, 1H_A), 5,00 (d, 1H_B), 5,05 (t, 1H_A), 5,18 – 5,25 (m, 1H_B), 5,28 – 5,33 (m, 1H_B), 5,57 (t, 1H_A), 6,89 (d, 1H_A), 6,92 (d, 1H_B), 7,55 – 7,72 (m, 6H), 7,76 (d, 2H).

Ejemplo de referencia R-165

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



- 10 Diastereómero que eluyó último en la separación cromatográfica de diastereómeros de 200 mg del compuesto del Ejemplo 163 según el procedimiento 26d. El producto obtenido (96 mg) se purificó aún más mediante HPLC preparativa [procedimiento 20]. Después de secar a AV se obtuvieron 63 mg del compuesto del epígrafe.

HPLC analítica quiral [procedimiento 27b]: T_r = 6,60 min.

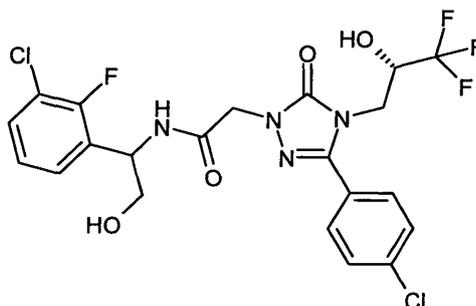
CL-EM [procedimiento 4] T_r = 2,54 min; EM [ESIpos]: m/z = 567 (M+H)⁺.

La RMN (en D_6 -DMSO) muestra dos rotámeros A y B en una proporción de aproximadamente 2:1:

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,63 (s, 3H_B), 2,94 (s, 3H_A), 3,81- 4,03 (m, 4H), 4,21 – 4,33 (m, 1H), 4,78 (d, 1H_A), 4,91 (d, 1H_A), 4,90 – 5,03 (m [AB], 2H_B), 5,05 (t, 1H_A), 5,21 (t, 1H_B), 5,31 (t, 1H_B), 5,57 (t, 1H_A), 6,89 (d, 1H_B), 6,91 (d, 1H_A), 7,55 – 7,73 (m, 6H), 7,758 (d, 2H_B), 7,764 (d, 2H_A).

Ejemplo de referencia R-166

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

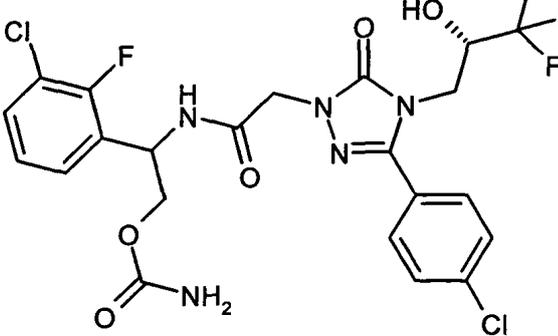
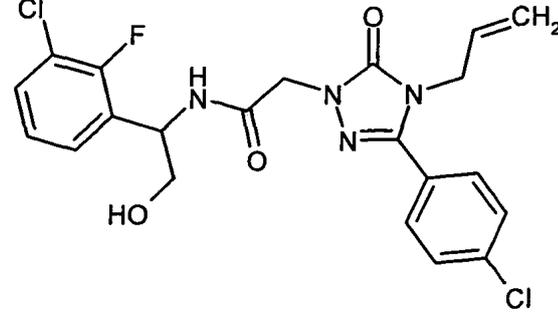
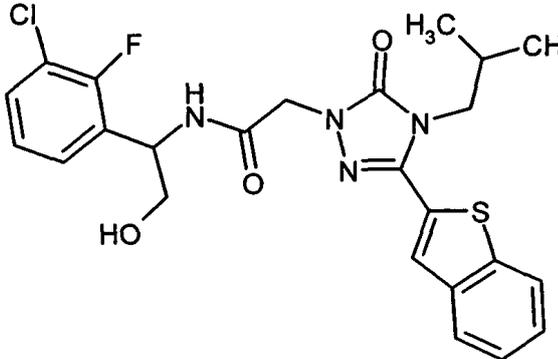
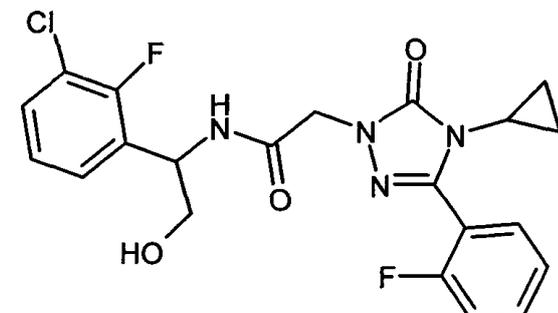


- 20 Se disolvieron 150 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1 ml de DMF, se añadieron 87 mg (0,51 mmol) de EDC y 68 mg (0,51 mmol) de HOBt y se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 115 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 161A y 60 μl (0,43 mmol) de trietilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 100 μl de ácido clorhídrico 1N y el producto bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 19). Se obtuvieron 171 mg (82 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros.

CL-EM [procedimiento 3] T_r = 1,18 y 1,19 min; EM [ESIpos]: m/z = 537 (M+H)⁺.

- 30 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 3,24 y 3,48 (2m, 1H), 3,58 – 3,68 (m, 1H), 3,73 – 3,81(2m, 1H), 3,83 – 4,16 (m, 3H), 4,47 – 4,77 (m, 3H), 5,28 y 5,62 (2d, 1H), 5,27 – 5,37 (m, 1H), 6,98 y 7,56 (2d, 1H), 7,01 – 7,10 (m, 1H), 7,12 – 7,22 (m, 1H), 7,29 – 7,37 (m, 1H), 7,46 y 7,49 (2d, 2H), 7,62 y 7,68 (2d, 2H). (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros).

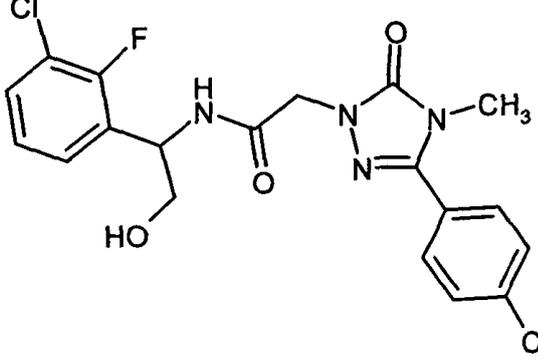
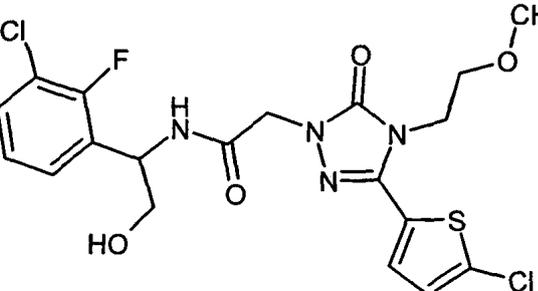
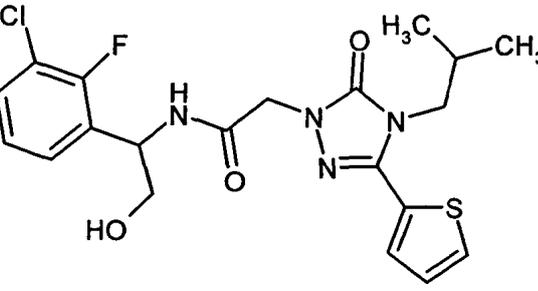
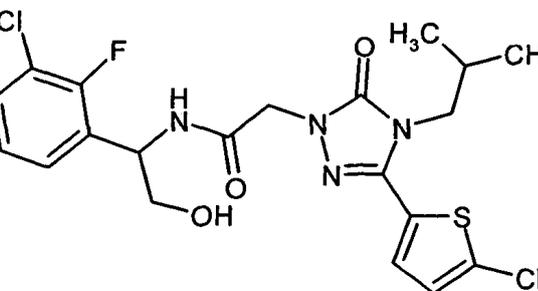
De modo análogo se obtuvieron los compuestos siguientes:

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr [procedimiento]
167		8A;162A 76 %	(CDCl ₃): δ = 3,93 -4,19 (m, 3H), 4,36 - 4,84 (m, 4H), 4,84 - 5,00 (m, 2H), 5,36 - 5,48 (m, 1H), 5,74 y 6,04 (d, 1H), 7,06 y 7,61 (d, 1H), 7,08 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,70 - 7,79 (m, 2H), Tr = 1,04 min; EM [ESIpos]: m/z = 580 (M+H) ⁺ [5]
R-168		W02007/ 134862 Ejemplo 218A; 161A 48 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,60 (t, 2H), 4,33 - 4,40 (m, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 2H), 4,95 (dd, 1H), 5,07-5,17 (m, 3H), 5,78 - 5,91 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 4H), 8,74 (d, 1H), Tr = 1,00 min; EM [ESIpos]: m/z = 467 (M+H) ⁺ [4]
R-169		W02007/ 134862 Ejemplo 102A; 161A 69 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,85 (d, 6H), 1,96 (spt, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (d, 2H), 4,49 -4,61 (m, 2H), 5,07 - 5,18 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,36 - 7,53 (m, 4H), 7,94 - 8,06 (m, 3H), 8,75 (d, 1H), Tr = 1,13 min; EM [ESIpos]: m/z = 503 (M+H) ⁺ [5]
R-170		W02007/ 134862 Ejemplo 92A; 161A 53 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,47 - 0,53 (m, 2H), 0,70 - 0,77 (m, 2H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 4,42 - 4,52 (m, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 7,19 (t,1H), 7,33-7,51 (m, 4H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 8,69 (d, 1H), Tr = 1,03 min; EM [ESIpos]: m/z = 449 (M+H) ⁺ [3]

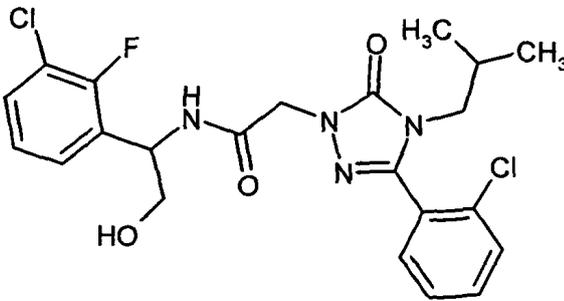
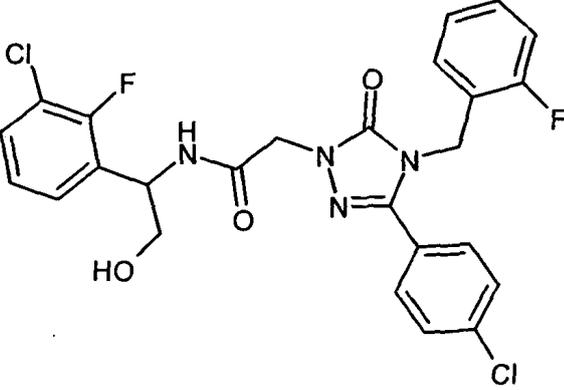
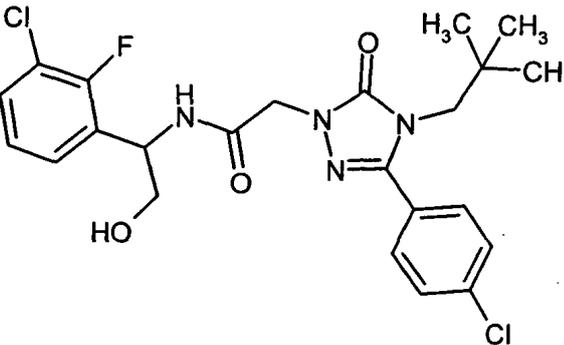
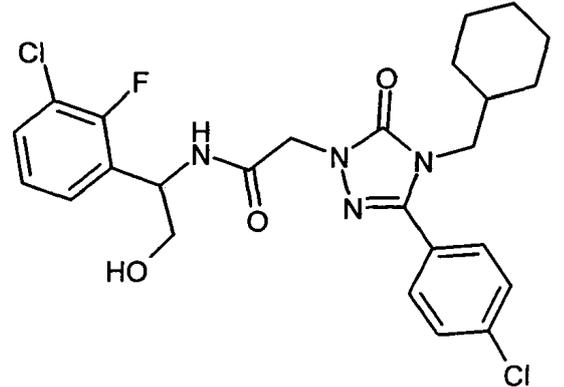
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr [procedimiento]
R-171		166A; 161A 13 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,59 (t, 2H), 4,06- 4,12 (m, 2H), 4,49 - 4,58 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,08- 5,17 (m,2H), 5,60 - 5,71 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), T _r = 1,05 min; EM [ESIpos]: m/z = 543 (M+H) ⁺ [4]
R-172		W02007/ 134862 Ejemplo 249A; 161A 53 %	(DMSO-ds): δ = 0,71 (d, 6H), 1,77 (spt, 1H), 2,22 (s, 3H), 3,37 - 3,48 (m, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 2H), 5,07-5,15 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), T _r = 2,26 min; EM [ESIpos]: m/z = 503 y 505 (M+H) ⁺ ,
R-173		W02007/ 134862 Ejemplo 101A; 161A 55 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,76 (d, 6H), 1,78 (spt, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,66 (d, 2H), 4,43 - 4,54 (m, 2H), 5,06 - 5,16 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), T _r = 1,11 min; EM [ESIpos]: m/z = 453 (M+H) ⁺ [3]
R-174		W02007/ 134862 Ejemplo 154A; 161A 65 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,56 - 3,64 (m, 2H), 4,51 - 4,61 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 4H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 7,12- 7,26 (m, 5H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), T _r = 1,10 min; EM [ESIpos]: m/z = 538 y 540 (M+H) ⁺ [4]

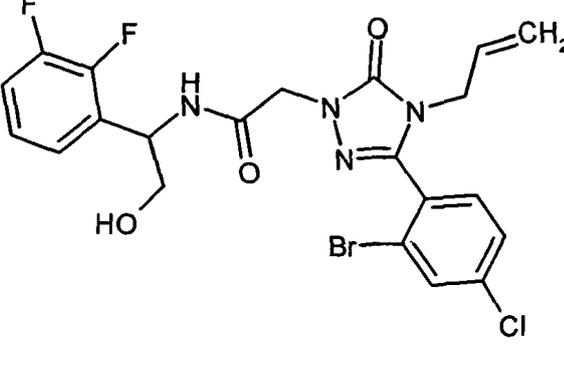
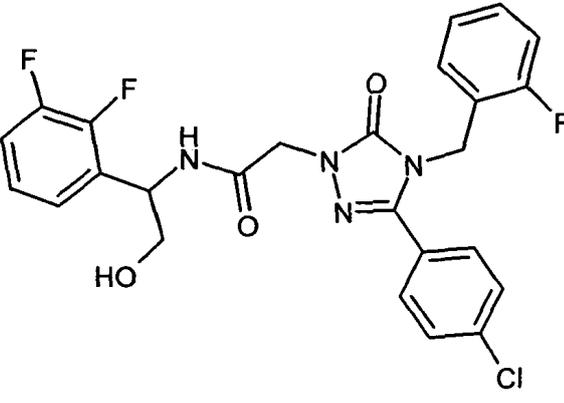
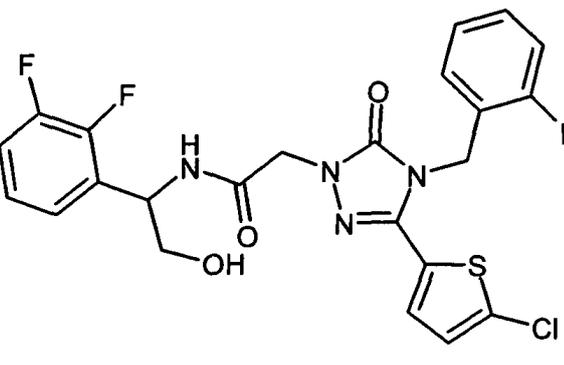
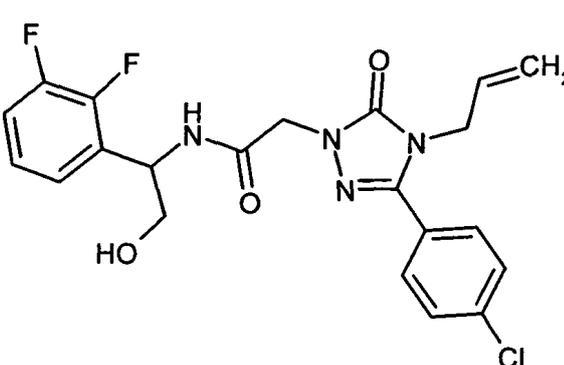
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM T _r [procedimiento]
R-175		W02007/ 134862 Ejemplo 97A; 161A 37 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,30 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,06- 5,17 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,71 (d, 1H), T _r = 1,99 min; EM [ESIpos]: m/z = 439 y 441 (M+H) ⁺ [2]
R-176		170A; 161A 76 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,19 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,44 - 4,54 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), T _r = 2,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 489 y 491 (M+H) ⁺ [2]
R-177		W02007/ 134862 Ejemplo 99A; 161A 50 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,81 (d, 6H), 1,87 (spt, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,68 (d, 2H), 4,44 - 4,55 (m, 2H), 5,05 - 5,16 (m, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), T _r = 0,99 min; EM [ESIpos]: m/z = 453 (M+H) ⁺ [5]
R-178		W02007/ 134862 Ejemplo 100A; 161A 67 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,81 (d, 6H), 1,87 (spt, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,67 (d, 2H), 4,44 - 4,55 (m, 2H), 5,07 - 5,16 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 8,73 (d, 1H), T _r = 1,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 487 y 489 (M+H) ⁺ [4]

(continuación)

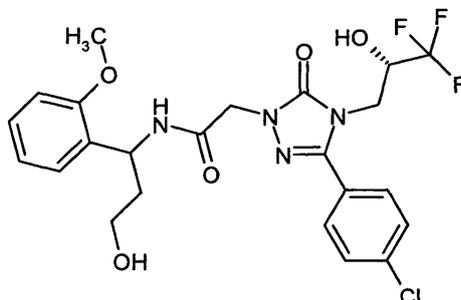
Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr [procedimiento]
R-179		W02007/ 134862 Ejemplo 89A; 161A 62 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,66 (d, 6H), 1,66 (spt, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,59 (t, 2H), 4,47 - 4,57 (m, 2H), 5,07 - 5,16 (m, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 3H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), Tr = 1,04 min; EM [ESIpos]: m/z = 481 y 483 (M+H) ⁺ [5]
R-180		W02007/ 134862 Ejemplo 156A; 161A 63 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,60 (t, 2H), 4,51 - 4,62 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 7,01 - 7,25 (m, 5H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 4H), 8,77 (d, 1H), Tr = 1,09 min; EM [ESIpos]: m/z = 533 y 535 (M+H) ⁺ [4]
R-181		W02007/ 134862 Ejemplo 220A; 161A 62 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,62 (s, 9H), 3,59 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,47 - 4,57 (m, 2H), 5,08- 5,16 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,71 (d, 1H), Tr = 1,11 min; EM [ESIpos]: m/z = 495 (M+H) ⁺ [4]
R-182		W02007/ 134862 Ejemplo 91A, 161A 71 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,66 - 0,80 (m, 2H), 0,91 - 1,09 (m, 3H), 1,33-1,61 (m, 6H), 3,55 -3,66 (m, 4H), 4,45 - 4,56 (m, 2H), 5,07 - 5,16 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), Tr = 1,36 min; EM [ESIpos]: m/z = 521 y 523 (M+H) ⁺ [3]

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr [procedimiento]
R-183		166A; 92A 48 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,60 (t, 2H), 4,10 (d, 2H), 4,48 - 4,59 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,07 - 5,19 (m, 2H), 5,60 - 5,71 (m, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,32 (c, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), Tr = 1,16 min; EM [ES]pos: m/z = 529 (M+H) ⁺ [3]
R-184		W02007/ 134862 Ejemplo 156A; 92A 70 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,60 (t, 2H), 4,51 - 4,61 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,10 (t, 1H), 5,13 - 5,19 (m, 1H), 7,01 - 7,26 (m, 5H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,52 (s, 4H), 8,74 (d, 1H), Tr = 1,21 min; EM [ES]pos: m/z = 517 (M+H) ⁺ [3]
R-185		W02007/ 134862 Ejemplo 154A; 92A 70 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,60 (t, 2H), 4,51 - 4,61 (in, 2H), 5,08 - 5,20 (m, 4H), 7,04 (t, 1H), 7,12-7,27 (m, 6H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), Tr = 1,22 min; EM [ES]pos: m/z = 523 (M+H) ⁺ [3]
R-186		W02007/ 134862 Ejemplo 218A, 92A 70 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,60 (t, 2H), 4,34 - 4,39 (m, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,06-5,19 (m, 3H), 5,79 - 5,91 (m, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 4H), 8,71 (d, 1H), Tr = 0,96 min; EM [ES]pos: m/z = 449 (M+H) ⁺ [4]

Ejemplo de referencia R-187

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



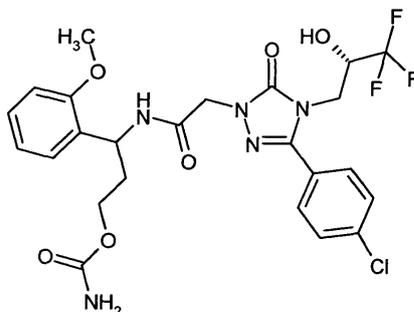
- 5 Se disolvieron 134 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1 ml de DMF, se añadieron 106 mg (0,55 mmol) de EDC y 74 mg (0,55 mmol) de HOBt y se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 88 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 172A y 85 μ l (0,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 100 μ l de ácido clorhídrico 1N y el producto bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 19). Se
- 10 obtuvieron 77 mg (40 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 0,99$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 529$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,70 - 1,87$ (m, 2 H), 3,35 – 3,45 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,80 – 3,86 (m, 1 H), 3,92 – 4,01 (m, 1 H), 4,22 – 4,33 (m, 1 H), 4,40 – 4,56 (m, 3 H), 5,16 – 5,26 (m, 1 H), 6,86 – 6,99 (m, 3 H), 7,16 – 7,31 (m, 2 H), 7,59 – 7,68 (m, 2 H), 7,71 – 7,79 (m, 2 H), 8,42 (d, 1 H). (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 188

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



- 20 Se disolvieron 237 mg (0,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 2 ml de DMF, se añadieron 174 mg (0,91 mmol) de EDC y 123 mg (0,91 mmol) de HOBt y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 186 mg (0,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 174A y 129 μ l (0,78 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 100 μ l de ácido clorhídrico 1N y el producto bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa
- 25 (procedimiento 19). Se obtuvieron 123 mg (33 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de mezcla de diastereómeros.

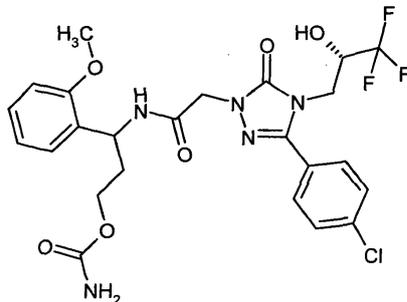
CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,01$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 572$ (M+H)⁺.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,71 - 1,99$ (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,80 – 4,00 (m, 4 H), 4,22 – 4,34 (m, 1 H), 4,40 – 4,60 (m, 2 H), 5,14 – 5,31 (m, 1 H), 6,46 (sa., 2 H), 6,85 – 7,01 (m, 3 H), 7,16 – 7,33 (m, 2 H), 7,59 – 7,67 (m, 2 H), 7,69 – 7,80 (m, 2 H), 8,38 – 8,54 (m, 1 H). (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros).

La mezcla de diastereómeros se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 13 a]: véanse los Ejemplos 189 y 190.

Ejemplo 189

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



5 Diastereómero que eluyó primero de la separación del Ejemplo 188.

Rendimiento: 33 mg (9 % d.t.).

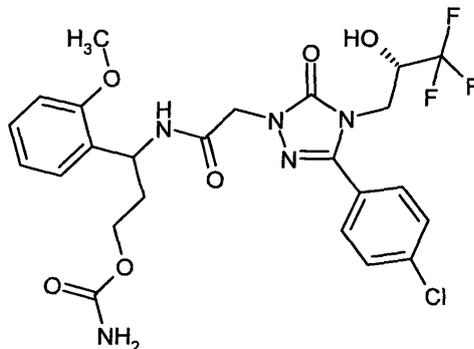
HPLC analítica quiral [procedimiento 9]: $T_r = 3,46$ min.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,01$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 572$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,81 - 2,00$ (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,81 – 4,07 (m, 4 H), 4,22 – 4,35 (m, 1 H), 4,44 – 4,56 (m, 2 H), 5,17 – 5,29 (m, 1 H), 6,47 (sa., 2 H), 6,87 – 7,01 (m, 3 H), 7,19 – 7,33 (m, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 7,76 (d, 2 H), 8,50 (d, 1 H).

Ejemplo 190

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



15

Diastereómero que eluyó último en la separación del Ejemplo 188.

CL-EM [procedimiento 5] $T_r = 1,00$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 572$ (M+H)⁺.

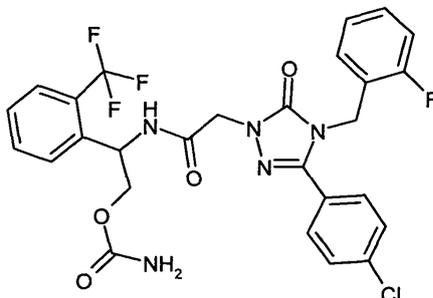
HPLC analítica quiral [procedimiento 9]: $T_r = 3,83$ min.

Rendimiento: 47 mg (12 % d.t.).

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,81 - 1,98$ (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,81 – 4,00 (m, 4 H), 4,21 – 4,34 (m, 1 H), 4,42 – 4,58 (m, 2 H), 5,17 – 5,26 (m, 1 H), 6,44 (sa., 2 H), 6,87 – 7,00 (m, 3 H), 7,20 – 7,30 (m, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,76 (d, 2 H), 8,48 (d, 1 H).

Ejemplo de referencia R-191

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



- 5 Se disolvieron 30 mg (0,08 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (preparación según el documento WO2007/134862, Ejemplo 154A) en 1 ml de DMF, se añadieron 21 mg (0,11 mmol) de EDC y 15 mg (0,11 mmol) de HOBT y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 23 mg (0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 180A y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 50 μ l de ácido clorhídrico 1N y el producto bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 19). Se obtuvieron 34 mg (69 % d.t.) del compuesto objetivo.

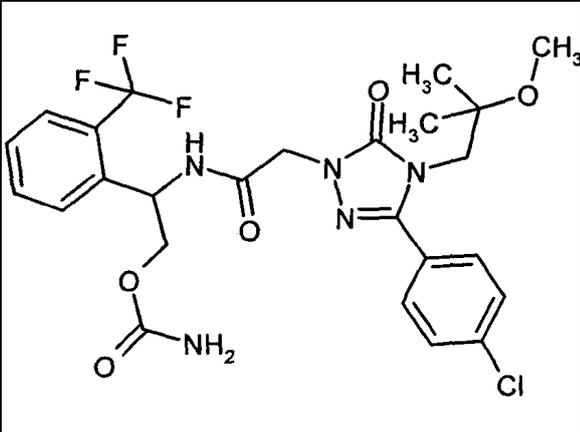
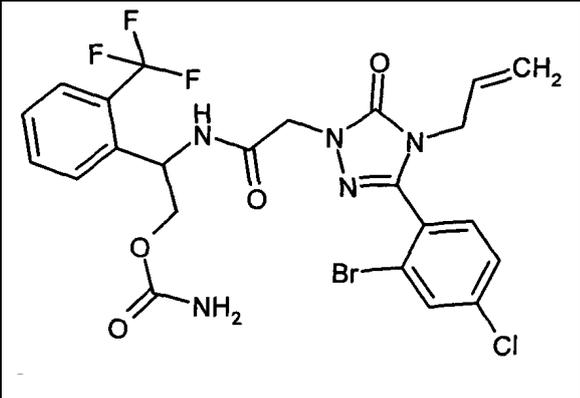
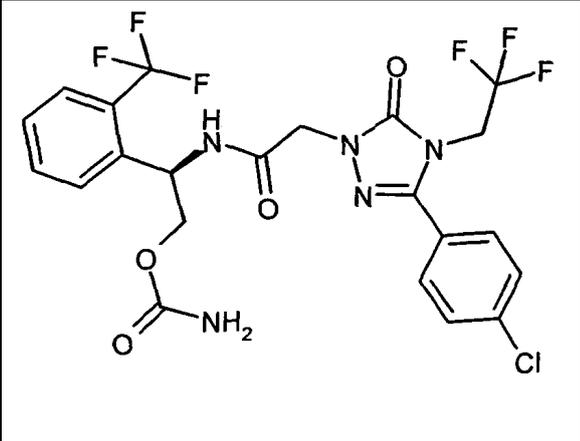
CL-EM [procedimiento 4] Tr = 1,09 min; EM [ESIpos]: m/z = 592 (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,98 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,47 – 4,57 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,37 – 5,44 (m, 1H), 6,59 (sa., 2H), 7,02 – 7,17 (m, 3H), 7,26 – 7,34 (m, 1H), 7,48 – 7,55 (m, 5H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 8,98 (d, 1H).

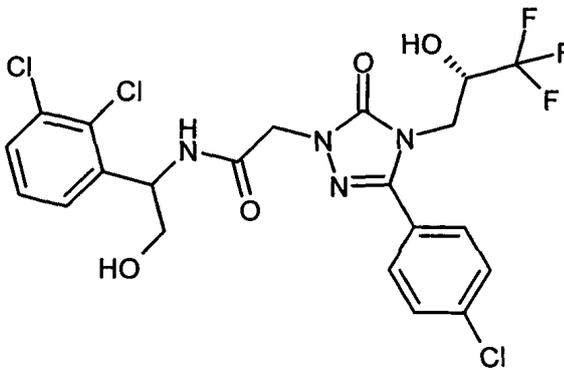
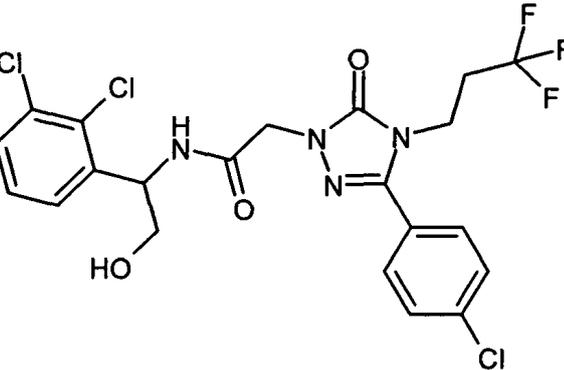
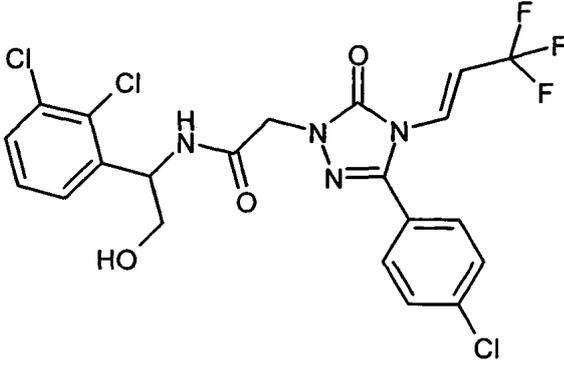
De un modo análogo se obtuvieron los compuestos siguientes:

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr [procedimiento]
R-192		W02007/ 134862 Ejemplo 220A; 180A 60 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,62 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 3,98 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,34 - 5,42 (m, 1H), 6,60 (sa, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,62 - 7,75 (m, 5H), 8,93 (d, 1H), Tr = 1,11 min; EM [ESIpos]: m/z = 554 (M+H) ⁺ [4]

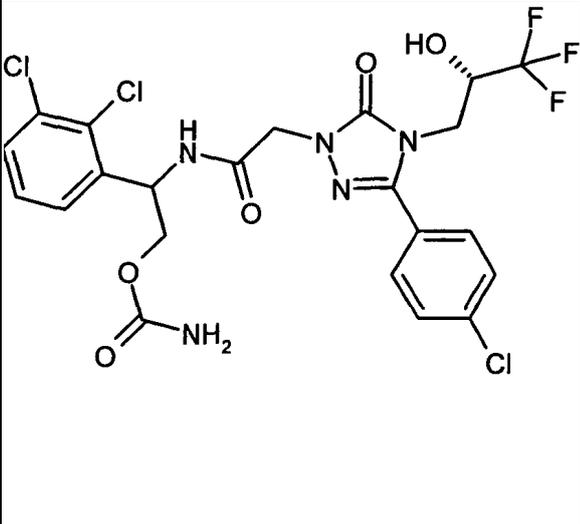
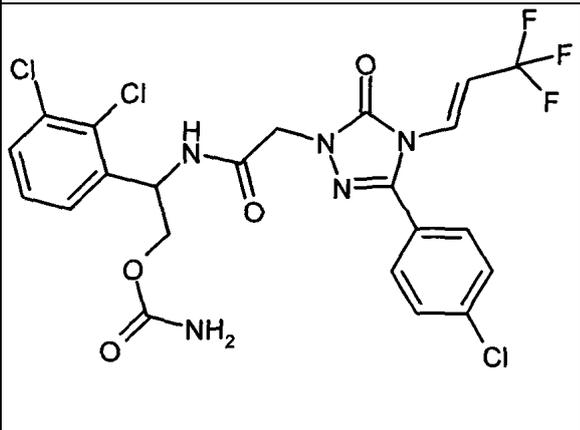
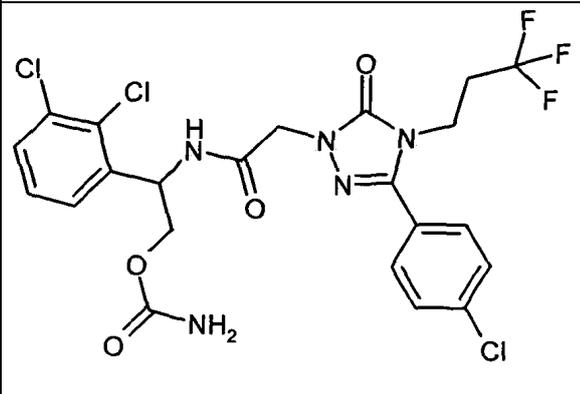
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr [procedimiento]
R-193		W02007/ 134862 Ejemplo 221A; 180A 60 %	(DMSO-d ₆): δ = 0,93 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,97 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,35 - 5,42 (m, 1H), 6,60 (sa, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,66 - 7,75 (m, 3H), 8,93 (d, 1H), T _r = 1,03 min; EM [ESIpos]: m/z = 570 (M+H) ⁺ [4]
R-194		166A; 180A 61 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,99 (dd, 1H), 4,07-4,15 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,82 - 4,90 (m, 1H), 4,98 - 5,03 (m, 1H), 5,36 - 5,44 (m, 1H), 5,59 - 5,70 (m, 1H), 6,57 (sa, 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 3H), 7,98 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), T _r = 1,05 min; EM [ESIpos]: m/z = 602 y 604 (M+H) ⁺ [4]
195		W02007/ 134862 Ejemplo 21 219A; 180A 72 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,98 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,69 (c, 2H), 5,35 - 5,42 (m, 1H), 6,60 (sa, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,65 - 7,76 (m, 5H), 9,00 (d, 1H), T _r = 1,04 min; EM [ESIpos]: m/z = 566 (M+H) ⁺ [4]

(continuación)

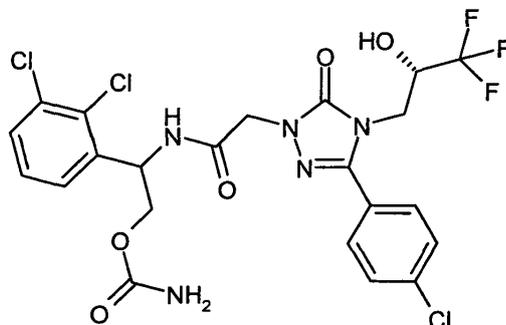
Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM T _r [procedimiento]
R-196		8A;175A 39 %	<p>(DMSO-d₆): δ = 3,49 - 3,57 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,91 -3,99 (m, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 1H), 4,47 - 4,61 (m, 2H), 5,09-5,14 (m, 1H), 5,22 - 5,30 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (ra, 2H), 8,78 - 8,83 (m, 1H), (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros),</p> <p>T_r = 1,20 min; EM [ESIpos]: m/z = 553 y 555 (M+H)⁺ [3]</p>
R-197		177A; 175A 51 %	<p>(DMSO-d₆): δ = 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,48 -3,57 (m, 1H), 3,58- 3,66 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 2H), 5,11 (t, 1H), 5,25 (td, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 4H), 8,79 (d, 1H),</p> <p>R_t = 1,09 min; MS [ESIpos]: m/z = 537 y 539 (M+H)⁺ [5]</p>
R-198		11A-, 175A 45 %	<p>(DMSO-d₆): δ = 3,49 - 3,57 (m, 1H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,12 (t, 1H), 5,27 (td, 1H), 6,79 - 6,89 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 4H), 8,84 (d, 1H),</p> <p>T_r = 1,18 min; EM [ESIpos]: m/z = 533 y 537 (M+H)⁺ [5]</p>

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Educto; Rendimiento [% d.t.]	RMN de ¹ H (400 MHz): CL/EM Tr. [procedimiento]
<u>199</u>		8A; 183A 45 %	(DMSO-d ₆): δ = 3,82 (dd, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 4,00-4,16 (m, 2H), 4,21 - 4,32 (m, 1H), 4,46 - 4,58 (m, 2H), 5,40 - 5,49 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 3H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 8,95 - 9,01 (m, 1H), (resolución parcial del conjunto de señales dobles de la mezcla de diastereómeros), T _r = 1,20 min; EM [ESIpos]: m/z = 596 y 598 (M+H) ⁺ [3]
<u>200</u>		77A; 183A 47 %	(DMSO-d ₆): δ = 4,00 - 4,16 (m, 2H), 4,50 - 4,62 (m, 2H), 5,46 (td, 1H), 6,60 (sa, 2H), 6,85 (sxt, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 5H), 9,00 (d, 1H), T _r = 1,23 min; EM [ESIpos]: m/z = 578 y 580 (M+H) ⁺ [3]
<u>201</u>		177A; 183A 53 %	(DMSO-d ₆): δ = 2,52 - 2,68 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,02 - 4,15 (m, 2H), 4,46 - 4,55 (m, 2H), 5,40 - 5,47 (m, 1H), 6,40- 6,80 (ma, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 5H), 8,97 (d, 1H), T _r = 1,33 min; EM [ESIpos]: m/z = 580 y 582 (M+H) ⁺ [3]

Ejemplo 202

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



- 5 Diastereómero que eluyó primero en la separación de la mezcla de diastereómeros según el procedimiento 11b del ejemplo 199.

Rendimiento: 43 mg (32 % d.t.).

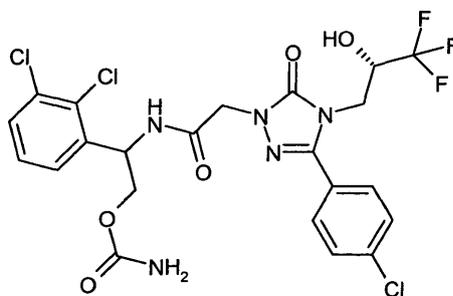
HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 4,50$ min.

CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,05$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 596$ y 598 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), $3,95$ (dd, 1H), $4,02 - 4,15$ (m, 2H), $4,22 - 4,33$ (m, 1H), $4,46 - 4,58$ (m, 2H), $5,41 - 5,48$ (m, 1H), $6,60$ (sa., 2H), $6,91$ (d, 1H), $7,39$ (t, 1H), $7,45 - 7,50$ (m, 1H), $7,56 - 7,66$ (m, 3H), $7,74$ (d, 2H), $8,99$ (d, 1H).

Ejemplo 203

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



Diastereómero que eluyó en último lugar en la separación de la mezcla de diastereómeros según el procedimiento 11b del ejemplo 199.

Rendimiento: 50 mg (41 % d.t.).

- 20 HPLC analítica quiral [procedimiento 12a]: $T_r = 6,55$ min.

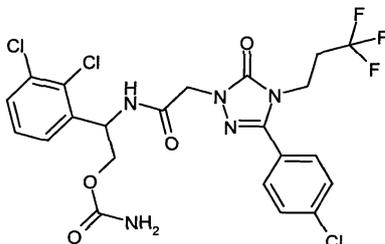
CL-EM [procedimiento 4] $T_r = 1,05$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 596$ y 598 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), $3,96$ (dd, 1H), $4,02 - 4,16$ (m, 2H), $4,22 - 4,29$ (m, 1H), $4,47 - 4,57$ (m, 2H), $5,40 - 5,48$ (m, 1H), $6,60$ (sa., 2H), $6,89$ (d, 1H), $7,40$ (t, 1H), $7,46 - 7,50$ (m, 1H), $7,57 - 7,65$ (m, 3H), $7,74$ (d, 0H), $9,00$ (d, 1H).

25

Ejemplo 204

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



- 5 Enantiómero que eluyó primero en la separación de la mezcla de enantiómeros según el procedimiento 25 del Ejemplo 201.

Rendimiento: 128 mg (36 % d.t.).

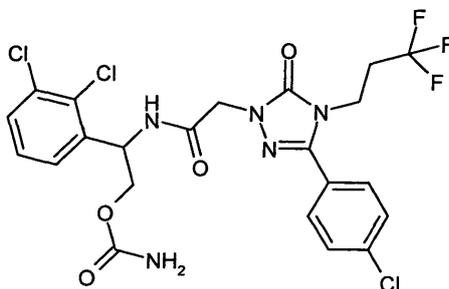
HPLC analítica quiral [procedimiento 27d]: $T_r = 4,35$ min.

CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,24$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 580$ y 582 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,52 - 2,68$ (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,02 – 4,15 (m, 2H), 4,46 – 4,55 (m, 2H), 5,40 – 5,47 (m, 1H), 6,40 – 6,80 (ma., 2H), 7,38 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 – 7,68 (m, 5H), 8,97 (d, 1H).

Ejemplo 205

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



- 15 Enantiómero que eluyó primero en la separación de la mezcla de enantiómeros según el procedimiento 25 del Ejemplo 201.

Rendimiento: 135 mg (40 % d.t.).

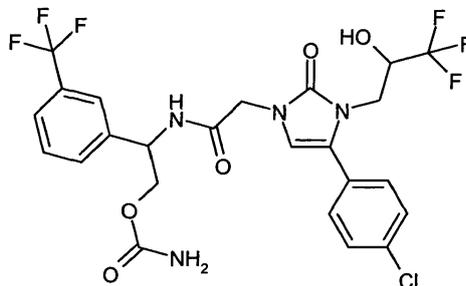
HPLC analítica quiral [procedimiento 27d]: $T_r = 5,04$ min.

- 20 CL-EM [procedimiento 3] $T_r = 1,24$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 580$ y 582 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,52 - 2,68$ (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,02 – 4,15 (m, 2H), 4,46 – 4,55 (m, 2H), 5,40 – 5,47 (m, 1H), 6,40 – 6,80 (ma., 2H), 7,38 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 – 7,68 (m, 5H), 8,97 (d, 1H).

Ejemplo 206

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



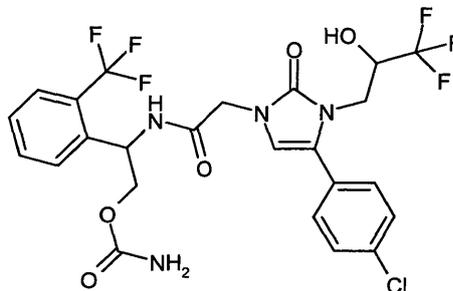
- 5 Se disolvieron 58 mg (0,11 mmol) de ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del Ejemplo 184A en 2 ml de DMF, se añadieron 28 mg (0,15 mmol) de EDC y 20 mg (0,15 mmol) de HOBt y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 42 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 183A y se dejó la mezcla en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadieron 100 μ l de ácido clorhídrico 1N y el producto bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 19). Se obtuvieron 13 mg (18 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3] Tr = 1,23 min; EM [ESIpos]: m/z = 595 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,74 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 4,05 – 4,15 (m, 2H), 4,19 – 4,28 (m, 1H), 4,32 – 4,39 (m, 2H), 5,12 – 5,21 (m, 1H), 6,59 (sa., 2H), 6,68 – 6,74 (m, 2H), 7,47 – 7,77 (m, 8H), 8,87 (d, 1H).

Ejemplo 207

- 15 Carbamato de 2-([4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acetil)amino)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*mezcla de diastereómeros*)



- 20 De modo análogo al Ejemplo 206, se hicieron reaccionar 58 mg (0,11 mmol) de ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del Ejemplo 185A con 42 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 180A+. Se obtuvieron 12 mg (18 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 5] Tr = 1,06 min; EM [ESIpos]: m/z = 595 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,73 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,19 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,38 (m, 2H), 5,37 – 5,45 (m, 1H), 6,59 (sa., 2H), 6,68 – 6,74 (m, 2H), 7,47 – 7,56 (m, 6H), 7,69 – 7,77 (m, 4H), 8,95 (d, 1H).

25 B. Valoración de la actividad farmacológica**Abreviaturas:**

EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
DMEM	Medio Eagle modificado Dulbecco
FCS	Suero de ternero fetal
30 HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
SmGM	Medio de cultivo de células de músculo liso
Tris-HCl	Clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
UtSMC	Células de músculo liso uterino

La actividad farmacológica de los compuestos según la invención puede demostrarse en los ensayos siguientes:

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

La identificación de agonistas y antagonistas de los receptores V1 y V2 de vasopresina en seres humanos y en ratas y la cuantificación de la actividad de las sustancias descritas en el presente documento se realizó usando líneas celulares recombinantes. Estas células se derivan originariamente de células del epitelio del ovario de hámsteres (ovario de hámster chino, CHO K1, ATCC: Colección estadounidense de cultivos tipo, Manassas, VA 20108, Estados Unidos). Las líneas celulares expresan constitutivamente una forma modificada de la fotoproteína aequorin sensible al calcio, que tras reconstitución con el cofactor coelenterazina emite luz en caso de aumento de la concentración de calcio libre (Rizzuto R., Simpson A.W., Brini M., Pozzan T.; *Nature* 358 (1992) 325-327). Las células se transfieren adicionalmente de modo estable con los receptores V1a o V2 del ser humano o de la rata. En caso de receptores V2 que acoplados a Gs, las células se transfieren de modo estable con otro gen que codifica promiscuamente la proteína G α_{16} (Amatruda T.T., Steele Da., Slepak V.Z., Simon M.I., *Proc. Na. Acad. Sci. USA* 88 (1991), 5587--5591), bien independientemente o bien como gen de fusión. Las células de ensayo del receptor de vasopresina resultantes reaccionan a la estimulación de receptores de vasopresina expresados de forma recombinante liberando iones calcio intracelularmente, lo que se puede cuantificar mediante luminiscencia de aequorin usando un luminómetro adecuado (Milligan G., Marshall F., Rees S., *Trends in Pharmacol. Sci.* 17 (1996) 235-237).

Desarrollo del ensayo: Las células se siembran el día del ensayo en medio de cultivo (DMEM, 10 % FCS, 2 mM de glutamina, 10 mM de HEPES) en microplacas de 384 pocillos y se llevan a una incubadora de células (96 % de humedad del aire, 5 % v/v de dióxido de carbono, 37 °C). El día del ensayo se sustituye el medio de cultivo por una solución de Tyrode (140 mM de cloruro de sodio, 5 mM de cloruro de potasio, 1 mM de cloruro de magnesio, 2 mM de cloruro de calcio, 20 mM de glucosa, 20 mM de HEPES), que contiene adicionalmente cofactor coelenterazina (50 μ M) y a continuación se cultiva la placa de microvaloración durante 3-4 horas. Las sustancias de ensayo se disponen en diversas concentraciones durante 10 a 20 minutos en los pocillos de la placa de microvaloración antes de añadir el agonista vasopresina [Arg8] y la señal lumínica resultante se mide de inmediato en el luminómetro. La determinación de los valores de CI₅₀ se realiza usando el programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

En las tablas siguientes se indican los valores de CI₅₀ representativos de los compuestos según la invención así como de los compuestos de los ejemplos de referencia en las líneas celulares transfectadas con los receptores V1a o V2 humanos:

Tabla 1

Ejemplo N°	CI ₅₀ hV1a [μ M]	CI ₅₀ hV2 [μ M]
R-2	0,0076	0,0026
10	0,0104	0,0063
14	0,001	0,0089
20	0,0015	0,0063
24	0,0045	0,0013
26	0,0009	0,0032
34	0,003	0,0015
R-39	0,0014	0,0078
R-44	0,044	0,0017
45	0,0055	0,0025
48	0,0052	0,0044
51	0,001	0,0085
53	0,0015	0,0049
57	0,0029	0,0022
60	0,0005	0,0045
62	0,0036	0,001
65	0,0168	0,0168
R-69	0,0016	0,0097
70	0,0016	0,0099
73	0,0108	0,0016
R-74	0,0216	0,0024
R-75	0,513	0,0592
R-78	0,0211	0,0304
R-87	0,0038	0,0058
R-89	2,88	0,29
R-90	0,0886	0,231
R-94	0,251	0,0723
R-95	0,0573	0,0192
R-96	0,0713	0,0402
112	0,0024	0,006

(continuación)

Ejemplo Nº	CI ₅₀ hV1a [μ M]	CI ₅₀ hV2 [μ M]
115	0,0035	0,0076
121	0,0009	0,0014
126	0,0018	0,0018
136	0,0039	0,024
141	0,036	0,0048
144	0,0014	0,0139
149	0,002	0,015
152	0,0022	0,0071
156	0,0019	0,01
R-157	0,0124	0,0051
R-159	0,0043	0,0018
R-163	0,594	0,0077
167	0,003	0,0054
R-168	0,087	0,076
R-172	0,091	0,136
R-182	0,304	0,028
R-184	0,072	0,0266
R-185	0,055	0,045
188	0,0082	0,0099
R-191	0,0023	0,0248
203	0,0027	0,0044
207	0,0033	0,101

B-2. Ensayo celular *in vitro* para la comprobación de la actividad del antagonista del receptor V1a vasopresina sobre la regulación de genes profibróticos

- 5 La línea celular H9C2 descrita como tipo cardiomiocítico (colección estadounidense de cultivos tipo ATCC-Nº CRL-1446) aislada a partir de tejido cardíaco de rata, expresa de forma endógena el receptor V1A de vasopresina AVPR1A en un número elevado de copias, mientras que la expresión de AVPR2 no está demostrada. Los ensayos celulares para inhibir la regulación dependiente del receptor AVPR1A de la expresión génica mediante antagonistas del receptor se llevaron a cabo como sigue :
- 10 Se llevaron células H9C2 en 1,0 ml de medio Opti-MEM (Invitrogen Corp. Carlsbad CA, Estados Unidos, Nº. de cat. 11058-021) con FCS al 2 % y solución de penicilina/estreptomina al 1 % (Invitrogen Nº. de cat. 10378-016) con una densidad celular de 100.000 células/pocillo en placas de microvaloración de doce pocillos y se llevaron a la incubadora de células (96 % de humedad del aire, 5 % v/v de dióxido de carbono, 37 °C). Después de 24 horas se añade a cada tres pocillos (triplicado) solución vehicular (control negativo), solución de vasopresina acetato de vasopresina [Arg8] (Sigma Nº de cat. V9879) o sustancia de ensayo (disuelta en agua vehicular con etano al 20 % en volumen) y solución de vasopresina. En el cultivo celular la concentración final de vasopresina es 0,05 μ M. La solución de sustancia de ensayo se añade en un pequeño volumen al cultivo celular, de modo que no se supere la concentración de 0,1 % de etanol en el ensayo celular. Después de un periodo de incubación de 6 horas se separa por filtración con succión el exceso de cultivo, las células adherentes se lisan en 250 μ l de tampón RLT(Qiagen, Ratingen, Nº de cat. 79216), y el ARN se aísla de este lisado con el kit RNeasy (Qiagen, Nº de cat. 74104). A continuación se realiza la digestión de la ADNasa (Invitrogen Nº de cat. 18068-015), la síntesis de ADNc (Promega ImProm-II Reverse Transcription System No de cat. A3800) y la RTPCR con el pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075 deEurogentec, Seraing, Bélgica. Todos los procedimientos se realizan según el protocolo de trabajo del fabricante de reactivos de ensayo. Los conjuntos de cebadores para la RTPCR se seleccionaron mediante secuencias génicas de ARNm (NCBI Genbank Entrez Nucleotide Data Base) usando el programa Primer3Plus con sondas marcadas con 6-FAM – TAMRA. La RTPCR para la determinación de la expresión de ARNm relativa en las células de los distintos preparados de ensayo se realiza con el detector de secuencias Applied Biosystems ABI Prism 7700 en el formato de placas de microensayo de 96 pocillos o de 3 pocillos según las instrucciones de uso del aparato. La expresión génica relativa se representa mediante el valor Ct delta-delta [Applied Biosystems, folleto del usuario Nº 2 ABI Prism 7700 SDS diciembre 11, 1997 (actualizado 10/2001)] con referencia a la fuerza de expresión de la proteína ribosómica L-32 del gen (Genbank Nº de cuenta NM_013226) y los umbrales del valor de Ct Ct = 35.

B-3. Ensayo *in vivo* para la demostración de la actividad cardiovascular: Medida de la tensión arterial en ratas narcotizadas (vasopresina, modelo de tolerancia)

- 35 En ratas macho Sprague-Dawley (250-350 g de peso corporal) se introduce en las venas yugular y femoral en mangueras de polietileno (PE-50; Intramedic®), que se han prellenado con solución isotónica de cloruro de sodio (500 U.I./ml) que contiene heparina, inyección anestésica de quetamina/xilacina/pentobarbital y a continuación se atan. A través de una entrada a la vena se inyecta arginina-vasopresina usando una jeringa, a través de una

segunda entrada a la vena se aplican las sustancias de ensayo. Para determinar la tensión arterial sistólica se conecta un catéter de presión (Millar SPR 320 2F) a la arteria carótida. El catéter arterial se asegura a un transformador de presión que almacena sus señales en un ordenador de medición provisto de un programa de registro adecuado. En un experimento típico, se administran a los animales de ensayo 3-4 inyecciones de bolo sucesivamente en intervalos de 10-15 minutos con una cantidad definida de arginina-vasopresina (30 ng/kg) en solución isotónica de cloruro de sodio y, una vez la tensión arterial alcanzado de nuevo el valor inicial, la sustancia a ensayar se aplica como bolo con infusión permanente posterior en una solución adecuada. A continuación se administra en intervalos definidos (10-15 min) de nuevo la misma cantidad de vasopresina que la principio. Por medio de los valores de la tensión arterial se determina hasta que punto la sustancia de ensayo contrarresta la actividad de aumento de la tensión arterial de la vasopresina. Los animales de ensayo reciben sólo disolvente en vez de sustancia de ensayo.

Los compuestos según la invención provocan tras aplicación intravenosa, en comparación con los controles de disolvente, una inhibición del aumento de la tensión arterial causada mediante arginina-vasopresina .

B-4. Ensayo *in vivo* para la demostración de la actividad cardiovascular: Experimentos diuréticos en ratas despiertas en jaulas de metabolismo

Se mantuvieron ratas Wistar (220-400 g de peso corporal) con acceso libre a comida (altromina) y agua potable. Durante el ensayo se mantuvieron los animales durante 4 a 8 horas en solitario en jaulas de metabolismo adecuadas para ratas de este tipo de peso (Tecniplast Deutschland GmbH, D82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre a agua potable. Al comienzo del ensayo, se administró a los animales sustancia a probar en un volumen de 1 a 3 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado, por medio de una sonda a través de la garganta, en el estómago. Como control recibieron los animales de ensayo sólo disolvente. Los controles y los ensayos de sustancias se realizaron el mismo día de forma paralela. Los grupos de control y los grupos de dosis de sustancias constan respectivamente de 4 a 8 animales. Durante el ensayo se recogió continuamente la orina excretada por los animales en un recipiente de recogida situado en el suelo de la jaula. Para cada animal se determina por separado el volumen de orina por unidad de tiempo y se mide la concentración de iones sodio y potasio excretados por la orina por medio de procedimientos estándar de fotometría de llama. Para obtener una cantidad de orina suficiente, se suministra a los animales mediante sonda a través de la garganta, al comienzo del ensayo, una cantidad definida de agua (normalmente 10 ml por kilogramo de peso corporal). Antes del comienzo del ensayo y tras el final del mismo se determina el peso corporal de los animales individuales.

Los compuestos según la invención provocan tras la administración oral, en comparación con los animales de control, un aumento en la excreción de orina, que en esencia depende de un aumento en la excreción de agua (aquarese).

B-5. Ensayo *in vivo* para la demostración de la actividad cardiovascular: Ensayos hemodinámicos en perros narcotizados

Se anestesian perros macho o hembra mestizos (Mongrels, Marshall BioResources, Estados Unidos) con un peso corporal de entre 20 y 30 kg con pentobarbital (30 mg/kg iv, Narcoren®, Merial, Alemania) para la intervención operativa y para las pruebas de ensayo hemodinámicas y funcionales respectivamente. El cloruro de alcuronio (Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Alemania, 3 mg/animal iv) actúa a este respecto adicionalmente como relajante muscular. Se entubó a los perros y se les insufló con una mezcla de oxígeno y aire ambiental (40/60 %) (aproximadamente 5-6 l/min). La insuflación se realizó con un aparato de insuflación de la empresa Draeger (Sulla 808) y se supervisó con un analizador de dióxido de carbono (Engström).

La anestesia se mantiene mediante una infusión continua de pentobarbital (50µg/kg/min); como analgésico se usa fentanilo (10 µg/kg/h). Una alternativa al pentobarbital consiste en el uso de isoflurano (1-2 5 en volumen)

Los perros se equipan en intervenciones preparadas con un marcapasos.

- En el punto temporal de 21 días antes del primer ensayo de los medicamentos =(comienzo del ensayo) se implanta un marcapasos de la empresa Biotronik (Logos®) en una bolsa dérmica subcutánea que se desplaza a través de la yugular externa con radioscopia hasta introducirla en el ventrículo derecho, poniéndola en contacto con el corazón.
- Simultáneamente a la implantación del marcapasos se realiza mediante empuje retrógrado un fórceps de biopsia 7F (empresa Cordis) a través de una exclusiva (Avanti+®; empresa Cordis) en la arteria femoral e introducción no traumática de la válvula de la aorta una lesión definida de la válvula mitral mediante controles ecocardiográficos y radioscópicos. A continuación se retiran todos los accesos y el perro se despierta espontáneamente de la anestesia.
- Después de otros 7 días (=14 días antes del ensayo del primer medicamento) se activa el marcapasos mencionado anteriormente y el corazón se estimula con una frecuencia de 220 pulsaciones por minuto.

Los verdaderos experimentos en el ensayo de medicamentos se realizaron 14 y 28 días después del comienzo de la estimulación del marcapasos con la instrumentación siguiente:

- Catéter de vejiga para descargar la vejiga o para medir el flujo de orina
- Derivaciones de ECG en las extremidades (para medida del ECG)
- 5 • Introducción de una manguera Fluidmedic-PE-300 rellena de NaCl en la arteria femoral. Ésta está unida a un sensor de presión (Braun Melsungen, Melsungen, Alemania) para medir la tensión arterial sistémica
- Introducción de un catéter de punta Millar (tipo 350 PC, Millar Instruments, Houston, Estados Unidos) a través de la aurícula izquierda o a través de una abertura que conecta a la arteria carótida para medir la hemodinámica cardíaca.
- 10 • Introducción de un catéter de Swan-Ganz (CCOmbio 7.5F, Edwards, Irvine, Estados Unidos) a través de la arteria pulmonar para medir el gasto cardíaco, saturación de oxígeno, tensión arterial pulmonar y tensión venosa central.
- Colocar una bránula en la vena cefálica para la infusión de pentobarbital, la sustitución de líquidos y la retirada de sangre (determinación de los niveles en plasma de la sustancia o de otros valores clínicos sanguíneos)
- Colocar una bránula en la vena safena para la infusión de fentanilo y para aplicación de la sustancia
- 15 • Infusión de vasopresina (empresa Sigma) en dosis crecientes hasta una dosis de 4 mU/kg/min. Con esta dosificación se realiza después el ensayo de sustancias farmacológicas.

Las señales primarias se amplifican (amplificador Gould, Gould Instrument Systems, Valley View, Estados Unidos) o monitor de vigilancia Edwards (Edwards, Irvine, Estados Unidos) y a continuación se almacena la valoración en el sistema Ponemah (DataSciences Inc, Minneapolis, Estados Unidos). Las señales se registran continuamente durante todo el periodo de ensayo, se procesan por este programa digital y se hace la media durante 30 s.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

- 30 La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se usa una fuerza de presión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

- 35 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponden a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 40 El Rhodigel se suspende en etanol y a la suspensión se añade el compuesto según la invención. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar la hinchazón del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponden a 20 g de solución oral.

5 Preparación:

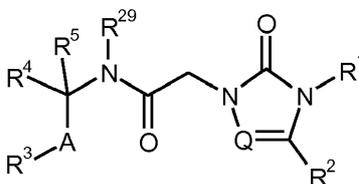
El compuesto según la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se prosigue el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

10 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente digerible (por ejemplo, solución isotónica de sal común, solución al 5 % de glucosa y/o solución al 30 % de PEG 400). La solución se filtra de manera estéril y se rellenan con ella recipientes de inyección estériles y exentos de pirógeno.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



en la que

5 A representa $-C(R^{6A}R^{6B})-*$ o $-C(R^{6A}R^{6B})-C(R^{7A}R^{7B})-*$,
en las que

* representa el sitio de unión a R^3 ,
 R^{6A} representa hidrógeno o trifluorometilo,
 R^{6B} representa hidrógeno,
 R^{7A} representa hidrógeno,
 R^{7B} representa hidrógeno,

10 Q representa N,
 R^1 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o ciclopropilo,
 pudiendo estar sustituidos el alquilo (C_2-C_4) y el alquenilo (C_2-C_4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente unos de otros del grupo de flúor, oxo, hidroxilo y trifluorometilo,
 R^2 representa fenilo,
 pudiendo estar sustituido el fenilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor o cloro,
 R^3 representa amino, $-NR^8-C(=O)-R^9$, $-NR^{10}-SO_2-R^{11}$, $-SO_2-NR^{12}R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-NR^{17}R^{18}$,
 $-NR^{19}-C(=O)-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{21}$ o $-NR^{26}-SO_2-NR^{27}R^{28}$,
 en las que

20 R^8 representa hidrógeno,
 R^9 representa metilo,
 R^{10} representa hidrógeno,
 R^{11} representa metilo o etilo,
 R^{12} representa metilo,
 R^{13} representa metilo,
 R^{14} representa hidrógeno o metilo,
 R^{15} representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^{16} representa hidrógeno,
 R^{17} representa hidrógeno o metilo,
 R^{18} representa hidrógeno, metilo o etilo,

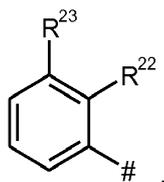
o

35 R^{16} y R^{17} conjuntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de 2-
 oxoimidazolidin-1-ilo o un anillo de 2-oxotetrahidropirimidin-1 (2H)-ilo,
 R^{19} representa hidrógeno,
 R^{20} representa metilo o etilo,

o

40 R^{19} y R^{20} conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
 o 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo,
 n representa los números 0 o 2,
 R^{21} representa metilo,
 R^{26} representa hidrógeno,
 R^{27} representa hidrógeno,

45 R^{28} representa hidrógeno,
 R^4 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión a -C(R⁵)(AR³)N-,
 R²² representa hidrógeno, ciano, metilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxilo,
 R²³ representa hidrógeno, ciano, metilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, trifluorometilo y metoxilo,

siendo al menos uno de los restos R²² y R²³ distinto de hidrógeno,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R²⁹ representa hidrógeno,

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

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

R³ representa -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸,
 en las que

R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,

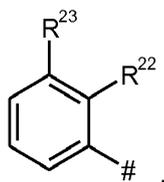
y los sustituyentes restantes tienen los significados indicados en la reivindicación 1
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R¹ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo,
 R³ representa -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR¹⁰-SO₂-R¹¹, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ or -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸,
 en las que

R⁸ representa hidrógeno,
 R⁹ representa metilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa metilo o etilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴ representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión a -C(R⁵)(AR³)N-,
 R²² representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,
 R²³ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

siendo al menos uno de los restos R²² y R²³ distinto de hidrógeno,
 y los sustituyentes restantes tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en la que

R¹ representa 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo,

y los sustituyentes restantes tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto del siguiente grupo

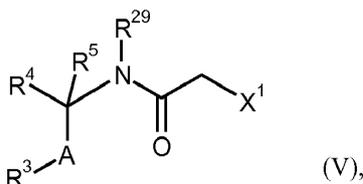
N-(2-(acetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*mezcla de diastereómeros*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-
 10 [(metilsulfonil)amino]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero II*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] -N- {2-
 [(metilsulfonil)amino]-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero II*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-(2,3-
 15 diclorofenil)-2-[(etilsulfonil)amino]etil] acetamida (*diastereómero II*),
 carbamato de (2R)-2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-
 il]acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propilo,
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-
 il]acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero II*),
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-
 20 il]acetil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero II*),
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-
 triazol-1-il]acetil)amino]etilo (*mezcla de diastereómeros*),
 N-(2-(carbamoilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-
 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*diastereómero I*),
 25 N-(2-(carbamoilamino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil)-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-
 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*diastereómero II*),
 N-(2-(carbamoilamino)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-
 dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*diastereómero II*),
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-
 30 il]acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero II*),
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-2-[3-
 (trifluorometil)fenil]etilo (*enantioméricamente puro*),
 [2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-2-(2,3-
 diclorofenil)etil]carbamato de metilo (*enantiómero 2*),
 35 N-(2-(carbamoilamino)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-
 1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*enantiómero 2*),
 N-(1-(2-clorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]etil)-2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-
 dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*diastereómero I*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] -N- {2-
 40 (metilsulfonil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero II*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] -N- {2-
 (dimetilsulfamoil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero I*),
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-2-[2-
 (trifluorometil)fenil]etilo (*enantioméricamente puro*),
 45 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(2-oxo-1,3-
 oxazolidin-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero I*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(2-
 oxoimidazolidin-1-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero I*),
 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] -N- {2-
 50 (metilsulfonil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil] acetamida (*diastereómero II*),
 sulfamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-
 il]acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*mezcla de diastereómeros*),
 carbamato de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-
 1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]etilo,
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobenzil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-2-[2-
 55 (trifluorometil)fenil]etilo (*enantiómero II*),
 carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-
 il]acetil)amino]-2-(2,3-diclorofenil)etilo carbamat (*diastereómero II*),
 carbamato de 2-[[4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]
 60 acetil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*mezcla de diastereómeros*)
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto carbamato de 2-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-

il)acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero II*)
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto
5 carbamato de 2-[[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil)amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etilo (*diastereómero II*)
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

8. Compuesto de fórmula (V)



en la que

10 A representa CH₂,
X¹ representa halógeno, mesilato o tosilato,
R³ representa -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR¹⁰-SO₂-R¹¹, -SO₂-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶-C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁹-
C(=O)-OR²⁰, -S(=O)_nR²¹ o -NR²⁶-SO₂-NR²⁷R²⁸,
en las que

15 R⁸ representa hidrógeno,
R⁹ representa metilo,
R¹⁰ representa hidrógeno,
R¹¹ representa metilo o etilo,
20 R¹² representa metilo,
R¹³ representa metilo,
R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
R¹⁶ representa hidrógeno,
R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
25 R¹⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,

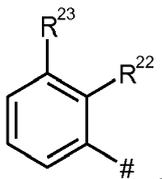
o

30 R¹⁶ y R¹⁷ conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 2-oxoimidazolidin-1-ilo o un
anillo de 2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-ilo,
R¹⁹ representa hidrógeno,
R²⁰ representa metilo o etilo,

o

35 R¹⁹ y R²⁰ conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
o 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo,
n es 0 o 2,
R²¹ representa metilo,
R²⁶ representa hidrógeno,
R²⁷ representa hidrógeno,
R²⁸ representa hidrógeno,

R⁴ representa un grupo de fórmula



40

en la que

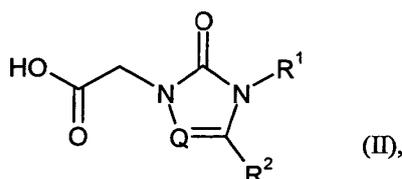
representa el sitio de unión a -C(R⁵)(AR³)N-

R²² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo,
 R²³ representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo,
 siendo al menos uno de los restos R²² y R²³ distinto de hidrógeno,

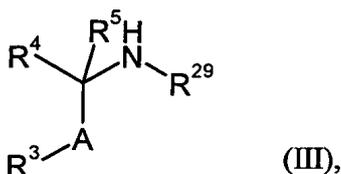
5 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R²⁹ representa hidrógeno.

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), definida como en las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque**

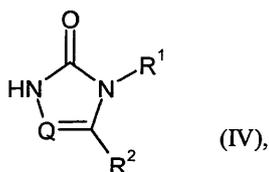
[A] un compuesto de la fórmula (II)



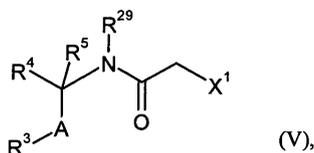
10 en la que Q, R¹ y R² tienen cada uno los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 7, en un disolvente inerte con activación de la función ácido carboxílico se combina con un compuesto de la fórmula (III)



15 en la que A, R³, R⁴, R⁵ y R²⁹ tienen cada uno los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 7,
 o
 [B] un compuesto de la fórmula (IV)



en la que Q, R¹ y R² tienen cada uno los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 7, en un disolvente inerte en presencia de una base se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (V)



20 en la que A, R³, R⁴, R⁵ y R²⁹ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 7,
 y

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

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

10. Compuesto de la fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

11. Compuesto de la fórmula (I), definido como en una de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- 5 12. Uso de un compuesto de la fórmula (I), definido como en una de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- 10 13. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
14. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con uno o varios de otros principios activos seleccionados del grupo constituido por diuréticos, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, nitratos orgánicos, donadores de NO y sustancias con actividad inotrópica positiva.
- 15 15. Medicamento según las reivindicaciones 13 o 14 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).