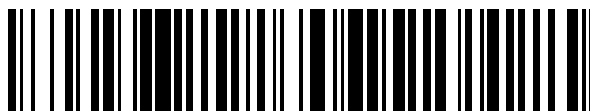


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 850**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2017** **PCT/US2017/030082**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017** **WO17192385**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2017** **E 17722353 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3452460**

54 Título: **Compuestos de heteroaril-1,2,4-triazol y heteroariltetrazol para controlar ectoparásitos**

30 Prioridad:

05.05.2016 US 201662332004 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2020

73 Titular/es:

ELANCO TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Mattenstr. 24A
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

TOSATTI, PAOLO y
WACH, JEAN-YVES

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 776 850 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

Compuestos de heteroaril-1,2,4-triazol y heteroariltetrazol para controlar ectoparásitos

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de heteroaril-1,2,4-triazol y heteroariltetrazol, a formulaciones que comprenden los compuestos y a los compuestos para su uso en el control de ectoparásitos sobre animales.

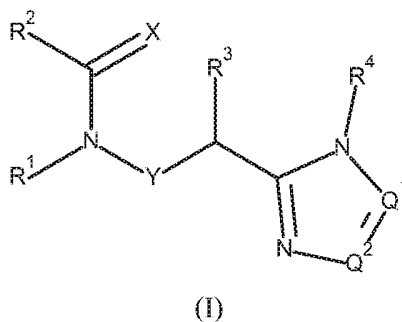
5 La presente invención pertenece al campo del control de plagas, en particular al control de ectoparásitos sobre animales. Las infecciones parasitarias provocan un sufrimiento significativo al animal, tanto como consecuencia de la propia infección como por las enfermedades transmitidas por los parásitos. Además, la infección parasitaria de ganado puede provocar pérdidas económicas significativas. Esto se observa, por ejemplo, en la industria del ganado vacuno, en la que la infestación por garrapatas, en particular, provoca pérdidas importantes. Cuando un gran
10 número de garrapatas se alimentan, estas consumen grandes cantidades de sangre que puede provocar anemia y pérdida de nutrientes. Además, la irritación provocada por las garrapatas conduce a una reducción en el consumo de alimento del ganado vacuno. Todos estos factores tienen un impacto negativo en la ganancia de peso y la producción de leche (Rajput *et al.*, J. Zhejiang Univ., SCIENCE B, 2006, 7(11):912-921). Además, las garrapatas provocan daños en la piel del animal (Rajput *et al.*) y predisponen al ganado vacuno a infecciones bacterianas y fúngicas. Se sabe que una serie de enfermedades son transmitidas a través de patógenos portados por las garrapatas, y entre estas se encuentran las enfermedades del ganado vacuno babesiosis bovina, también conocida como piroplasmosis o fiebre del agua roja, y la anaplasmosis bovina, también conocida como tristeza (Rajput *et al.*). Estas enfermedades conducen a una menor ganancia de peso, una disminución en la producción de leche y una mayor mortalidad.

20 En el mercado existen muchos compuestos de uso habitual para el control de ectoparásitos. Para el ganado, estos incluyen amitraz; fluazurón; piretroides sintéticos, por ejemplo, permetrina; lactonas macrocíclicas, por ejemplo, ivermectina; y organofosfatos. Para los animales de compañía, estos incluyen fipronil; piretroides sintéticos; e inhibidores del canal de cloruro con apertura por GABA, por ejemplo, fluralaner. A pesar de la amplia gama de productos en el mercado, siguen siendo necesarios compuestos alternativos que sean eficaces en el control de
25 ectoparásitos.

El documento WO 2006/004924 describe una serie de compuestos de heteroarilimidazol que son moduladores del receptor CXCR3. Los moduladores del receptor CXCR3 son útiles en el tratamiento y la prevención de ciertas enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunorregulatorios.

30 La presente invención proporciona nuevos compuestos de heteroaril-1,2,4-triazol y heteroariltetrazol que son útiles en el control de plagas, en especial en el control de ectoparásitos sobre animales.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



en la que:

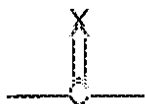
X es O o S;

35 Q¹ y Q² son independientemente CR⁵ o N, con la condición de que al menos uno de Q¹ y Q² es N;

Y es un enlace directo o CH₂;

R¹ es H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: CN, CONH₂, COOH, NO₂ y -Si(CH₃)₃; haloalquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; haloalqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; haloalquino C₂-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en la que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o haloalquilo C₁-C₃;

40 R² es fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en la que el fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



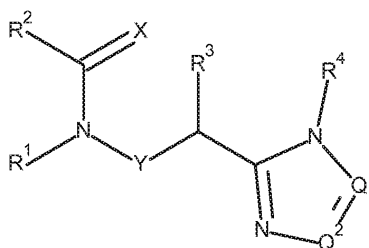
y cada uno se selecciona independientemente de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, COOH y C(S)NH₂;

R³ es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;

- 5 R⁴ es piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en la que la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina están opcionalmente sustituidas con un sustituyente seleccionado de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halógeno o hidroxilo;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, alcoxi C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)C(O)- o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-; o una de sus sales.

- 10 En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



(I)

en la que:

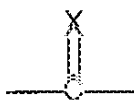
X es O o S;

Q¹ y Q² son independientemente CR⁵ o N, con la condición de que al menos uno de Q¹ y Q² es N;

- 15 Y es un enlace directo o CH₂;

R¹ es H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: CN, CONH₂, COOH y NO₂; haloalquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; haloalqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; haloalquino C₂-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en la que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o haloalquilo C₁-C₃;

- 20 R² es fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en la que el fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



y cada uno se selecciona independientemente de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, NO₂, SF₅, CN, CONH₂ y COOH;

- 25 R³ es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;

R⁴ es piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en la que la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina están opcionalmente sustituidas con un sustituyente seleccionado de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halógeno o hidroxilo;

- 30 R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄ o alcoxi C₁-C₃; o una de sus sales.

La presente invención también proporciona una formulación que comprende un compuesto de la invención, o una de sus sales, y al menos un vehículo aceptable.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una de sus sales, para su uso en terapia. La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una de sus sales, para su uso para controlar ectoparásitos sobre un animal. La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una de sus sales, para su uso para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

- 10 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención, o una de sus sales, para la fabricación de un medicamento para controlar ectoparásitos sobre un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención, o una de sus sales, para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares.

De modo similar, la expresión "alquilo C₁-C₃" incluye metilo, etilo, isopropilo y similares.

- 15 Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un resto alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4-clorobutilo y similares.

De modo similar, la expresión "haloalquilo C₁-C₃" incluye trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares.

- 20 Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquilitio C₁-C₃" se refiere a un resto haloalquilo C₁-C₃ unido a través de un átomo de azufre.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "cicloalquilo C₃-C₄" se refiere a ciclopropilo o ciclobutilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "(cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂" se refiere a un cicloalquilo C₃-C₄ unido a través de una cadena de alquilo C₁-C₂.

- 25 Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquenilo C₂-C₆" se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-2-enilo y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquenilo C₂-C₆" se refiere a un resto alquenilo C₂-C₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

- 30 Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquinilo C₂-C₆" se refiere a una cadena de alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un triple enlace, por ejemplo, etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo y similares.

- 35 Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquinilo C₂-C₆" se refiere a una cadena de alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un triple enlace, por ejemplo, etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquinilo C₂-C₆" se refiere a un resto alquinilo C₂-C₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se emplea en la presente, el término "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

- 40 Tal como se emplea en la presente, la expresión "alcoxi C₁-C₃" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, por ejemplo, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalcoxi C₁-C₃" se refiere a un resto alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4-clorobutoxi y similares.

- 45 Tal como se emplea en la presente, el término "controlar" se refiere a reducir el número de organismos plaga o parásitos, eliminar plagas o parásitos y/o evitar una posterior infestación por plagas o parásitos.

Tal como se emplea en la presente, el término "tratar" se refiere a contener, frenar, detener o revertir el avance o la gravedad de un síntoma o enfermedad existentes.

Tal como se emplea en la presente, el término “prevenir” se refiere a evitar que un síntoma o una enfermedad se desarrolle en el animal.

Tal como se emplea en la presente, el término “animal” puede referirse a un mamífero y a un no mamífero, tal como un ave o un pez. En el caso de un mamífero, este puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a animales de ganado y animales de compañía. Los animales de ganado incluyen, pero no se limitan a ganado vacuno, camélidos, cerdos, oveja, cabras y caballos. Los animales de compañía incluyen, pero no se limitan a perros, gatos y conejos.

Tal como se emplea en la presente, el término “plaga” incluye, pero no se limita a plagas de animales y de vegetales. El término incluye todos los estadios en el ciclo vital de la plaga.

Un “parásito” es un organismo plaga que vive en el animal hospedante o sobre el animal hospedante y se beneficia obteniendo nutrientes a expensas del animal hospedante. Un “endoparásito” es un parásito que vive en el animal hospedante. Un “ectoparásito” es un parásito que vive sobre el animal hospedante. Los ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a ácaros, insectos y crustáceos (por ejemplo, pulgas de mar). La subclase Acari (o Acarina) comprende garrapatas y ácaros. Las garrapatas incluyen, pero no se limitan a los miembros de los siguientes géneros: *Rhipicephalus*, por ejemplo, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* y *Rhipicephalus sanguineus*; *Amblyomma*; *Dermacentor*; *Haemaphysalis*; *Hyalomma*; *Ixodes*; *Rhipicentor*; *Margaropus*; *Argas*; *Otobius*; y *Ornithodoros*. Los ácaros incluyen, pero no se limitan a los miembros de los siguientes géneros: *Chorioptes*, por ejemplo *Chorioptes bovis*; *Psoroptes*, por ejemplo *Psoroptes avis*; *Cheyletiella*; *Dermanyssus*; por ejemplo *Dermanyssus gallinae*; *Ornithonyssus*; *Demodex*, por ejemplo *Demodex canis*; *Sarcoptes*, por ejemplo *Sarcoptes scabiei*; y *Psorergates*. Los insectos incluyen, pero no se limitan a los miembros de los órdenes: Siphonaptera, Diptera, Phthiraptera, Lepidoptera, Coleoptera y Homoptera. Los miembros del orden Siphonaptera incluyen, pero no se limitan a *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*. Los miembros del orden Diptera incluyen, pero no se limitan a *Musca* spp.; éstridos, por ejemplo, *Gasterophilus intestinalis* y *Oestrus ovis*; moscas mordedoras; tábanos, por ejemplo, *Haematopota* spp. y *Tabanus* spp.; *Haematobia*, por ejemplo, *Haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; y mosquitos. Los miembros de la clase Phthiraptera incluyen, pero no se limitan a piojos chupadores de sangre y piojos masticadores, por ejemplo, *Bovicola ovis* y *Bovicola bovis*.

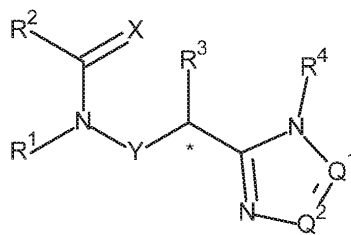
Tal como se emplea en la presente, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una de sus sales, que, tras la administración de una dosis individual o de múltiples dosis al animal, proporciona el efecto deseado en el animal o sobre el animal.

La persona que realiza el diagnóstico, tal como un experto en la técnica, puede determinar con facilidad una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas conocidos y mediante la observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz, la persona que realiza el diagnóstico considera una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el parásito que se va a controlar y el grado de infestación; la enfermedad o el trastorno específico implicado; el grado o la implicación o la gravedad de la enfermedad o el trastorno; la respuesta del individuo; el compuesto concreto administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de una medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

Los compuestos de la invención pueden administrarse al animal mediante cualquier vía que tenga el efecto deseado que incluye, pero no se limita a la vía tópica, oral, parenteral y subcutánea. Se prefiere la administración tópica. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen, por ejemplo, disoluciones, emulsiones y suspensiones, y pueden tomar la forma de un chorro o baño para verter, para rociar o para pulverizar. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse por medio de una etiqueta para la oreja o collar.

Las formas salinas de los compuestos de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales veterinariamente aceptables. Las sales veterinaria y farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas son muy conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P. L., “Salt selection for basic drugs”, *International Journal of Pharmaceutics*, 33:201-217 (1986); Bastin, R. J., *et al.*, “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities”, *Organic Process Research and Development*, 4:427-435 (2000); y Berge, S. M., *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Los expertos en la técnica de la síntesis apreciarán que los compuestos de la invención pueden convertirse con facilidad en sales y pueden aislarse en forma de sales, tales como una sal clorhidrato, usando técnicas y condiciones muy conocidas por los expertos en la técnica. Además, los expertos en la técnica de la síntesis apreciarán que los compuestos de la invención pueden convertirse con facilidad en las correspondientes bases libres y pueden aislarse en forma de las correspondientes bases libres a partir de la correspondiente sal.

Tal como apreciarán los expertos en la técnica, los compuestos de fórmula I contienen un centro estereogénico que se indica con un asterisco en la siguiente estructura:



(I)

La presente invención contempla los racematos y los enantiómeros individuales. A continuación se indican los compuestos que tienen la estereoquímica preferida.

Los compuestos preferidos de fórmula I, o sus sales, incluyen compuestos que tienen una o más de las siguientes características:

- 5 a) Y es un enlace directo;
- b) X es O;
- c) X es S;
- d) R³ es metilo;
- 10 e) Q¹ es N;
- f) Q² es CR⁵ y R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)C(O)-, o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-;
- g) Q² es CR⁵ y R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-;
- h) Q² es CR⁵ y R⁵ es H o alquilo C₁-C₃;
- i) Q² es CR⁵ y R⁵ es H, metilo o (CH₃CH₂O)₂CH-;
- 15 j) Q² es CR⁵ y R⁵ es H o metilo;
- k) Q² es CR⁵ y R⁵ es H;
- l) Q¹ es N, Q² es CR⁵ y R⁵ es H, metilo o (CH₃CH₂O)₂CH-;
- m) Q¹ es N, Q² es CR⁵ y R⁵ es H o metilo;
- n) R⁴ es una 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃ o halógeno;
- 20 o) R⁴ es una 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃;
- p) R⁴ es 2-piridina o 2-pirimidina;
- q) R⁴ es 2-pirimidina;
- r) R¹ es H; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con CN o Si(CH₃)₃; alquino C₃-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en el que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno;
- 25 s) R¹ es H; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con CN o Si(CH₃)₃; alquino C₃-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en el que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno;
- t) R¹ es haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; alquino C₃-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en el que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno;
- 30 u) R¹ es ciclopropil-CH₂-; n-propilo, CH≡C-CH₂, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-, 2,2-diclorociclopropil-CH₂-, H, CH₃-, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂- o CN-CH₂-;
- v) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂- o 2,2-diclorociclopropil-CH₂-;
- 35 w) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-, H, CH₃-, (CH₃)₃SiCH₂- o CH₃CH₂-;

x) R¹ es ciclopropil-CH₂-; n-propilo, CH₃-CH₂-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, o 2,2-difluorociclopropil-CH₂-;

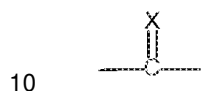
x) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH₃-CH₂-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, o FCH₂CH₂CH₂-;

y) R¹ es CH₃-CH₂-, ciclopropil-CH₂-, H o CH₃;

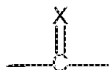
5 z) R¹ es CH₃-CH₂- o ciclopropil-CH₂-;

aa) R¹ es ciclopropil-CH₂-;

bb) R² es fenilo, 3-piridina o 4-piridina sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, CN o C(S)NH₂, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



cc) R² es fenilo, 3-piridina o 4-piridina sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno o CN, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



15 dd) R² es fenilo o 3-piridina sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno o CN, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



20 ee) R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-ciano-5-trifluorometilfenilo o 2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-ilo;

ff) R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo o 3-ciano-5-trifluorometilfenilo;

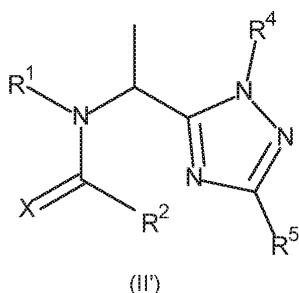
25 gg) R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo;

hh) R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo o 3-ciano-5-trifluorometilfenilo;

30 ii) R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo;

jj) R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula II':



X es O o S;

R¹ es H; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con CN o -Si(CH₃)₃; alquinilo C₃-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en el que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno;

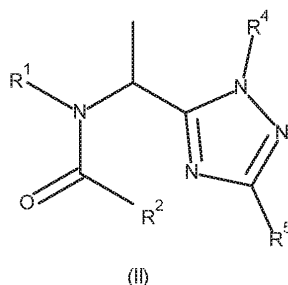
- 5 R² es fenilo, 3-piridina o 4-piridina sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, CN o C(S)NH₂, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



R⁴ es 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃ o halógeno;

- 10 R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)C(O)- o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-, o una de sus sales.

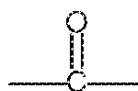
Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula II:



en la que:

- 15 R¹ es haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; alquinilo C₃-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en el que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno;

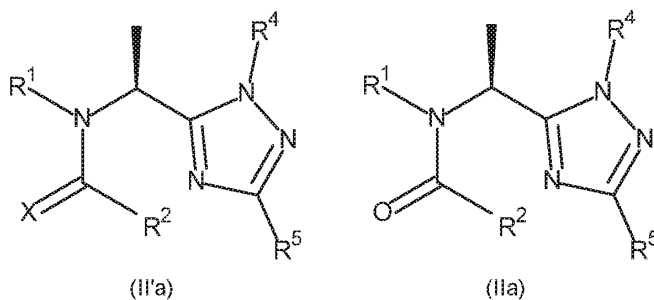
R² es fenilo o 3-piridina sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno o CN, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



- 20 R⁴ es 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃;

R⁵ es H o alquilo C₁-C₃, o una de sus sales.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula II' o IIa:



- 25 en las que X, R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definió para la fórmula II' o la fórmula II, respectivamente; o una de sus sales.

Los compuestos preferidos de fórmula I, II' y II'a, o sus sales, incluyen los compuestos en los que R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃C₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-, 2,2-diclorociclopropil-CH₂-, H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂-, o CN-CH₂-, R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-ciano-5-trifluorometilfenilo o 2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-ilo; R⁴ es 2-piridina, o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃; y R⁵ es H, metilo o (CH₃CH₂O)₂CH-.

Los compuestos preferidos de fórmula I, II', II, II'a y IIa, o sus sales, incluyen los compuestos en los que R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂- o 2,2-diclorociclopropil-CH₂-, R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; R⁴ es 2-piridina, o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃; y R⁵ es H o metilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I, II', II, II'a y IIa, o sus sales, incluyen los compuestos en los que R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂- o 2,2-difluorociclopropil-CH₂-, R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianometilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; R⁴ es 2-piridina, o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃; y R⁵ es H o metilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I, II', II, II'a y IIa, o sus sales, incluyen los compuestos en los que R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂- o FCH₂CH₂CH₂-, R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; R⁴ es 2-piridina, o 2-pirimidina; y R⁵ es H o metilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I, II', y II'a, o sus sales, incluyen los compuestos en los que R¹ es CH≡C-CH₂-, ciclopropil-CH₂-, H o CH₃; R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo o 3-ciano-5-trifluorometilfenilo; R⁴ es 2-piridina, o 2-pirimidina; y R⁵ es H, metilo o (CH₃CH₂O)₂CH-.

Un compuesto preferido de la presente invención es N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o una de sus sales. Un compuesto especialmente preferido es N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o una de sus sales. Otro compuesto preferido de la presente invención es N-prop-2-inil-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o una de sus sales. Un compuesto especialmente preferido es N-prop-2-inil-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o una de sus sales. Otro compuesto preferido de la presente invención es N-metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o una de sus sales. Un compuesto especialmente preferido es N-metil-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o una de sus sales.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar parásitos. En particular, son útiles para controlar ectoparásitos sobre un animal. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar las garrapatas sobre el ganado vacuno. En una realización alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar las garrapatas sobre ovejas. En otra realización alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar los piojos sobre ovejas. En otra realización alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar las garrapatas sobre un perro o un gato. En otra realización alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar las pulgas sobre un perro o un gato. En otra realización alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar las pulgas sobre un perro o un gato.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir y/o tratar enfermedades, por ejemplo, enfermedades protozoarias, bacterianas y víricas transmitidas por ectoparásitos. En particular, pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de la babesiosis, la anaplasmosis y la enfermedad de Lyme.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse por sí solos o en combinación con uno o más compuestos distintos que son activos contra parásitos o plagas, que incluyen afoxolaner, fluralaner, lotilaner, surolaner, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, parabendazol, tiabendazol, triclabendazol, arnitraz, demiditraz, clorsulón, closantel, oxiclónazida, rafoxanida, cifenotrina, flumetrina, permetrina, ciromazina, dercuanter, diamfenetida, diciclanil, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiramo, tiametoxamo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina oxima, emodepsida, epsiprantel, fipronilo, fluzarón, fluhexafón, indoxacarb, levamisol, lufenurón, metaflumizona, metopreno, monepantel, morantel, niclosamida, nitroscanato, nitroxinil, novalurón, oxantel, prazicuantel, pirantel, piprirol, piproxifeno, sisapronil, espinosad, espinetoram y triflumezopirim.

Los compuestos de fórmula I, II', II, II'a y IIa pueden ser preparados por los expertos en la técnica siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de fórmula I, II', II, II'a y IIa pueden prepararse como se indica en los esquemas, los métodos y los ejemplos expuestos a continuación. Los expertos en la técnica reconocerán que las etapas individuales en los siguientes esquemas pueden cambiarse para

proporcionar los compuestos de fórmula I, II', II, II'a y IIa. Los expertos en la técnica pueden adquirir con facilidad los reactivos y los materiales de partida. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son como se han definido previamente.

- 5 En los siguientes esquemas, ciertos centros estereogénicos no se han especificado y ciertos sustituyentes se han eliminado para que estén más claros y esto no pretende limitar las indicaciones de los esquemas de ninguna forma. Además, los expertos en la técnica pueden separar o resolver los enantiómeros individuales en cualquier punto conveniente de la síntesis de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante métodos tales como las técnicas de cristalización selectiva o la cromatografía quiral (véase, por ejemplo, J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981; y E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994).

Abreviaturas y símbolos

- AcOH: ácido acético
- ac.: acuoso
- a: ancho
- 15 d: doblete
- DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida
- DIPEA: diisopropiletilamina
- DMF: N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 20 ee: exceso enantiomérico
- eq.: equivalente
- ES: ionización de electronebulización
- EtOAc: acetato de etilo
- HATU: 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
- 25 HOBt: hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
- iPrOH: isopropanol
- J: constante de acoplamiento
- LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas
- 30 m/z: proporción de masa a carga
- M: molaridad
- m: multiplete
- MeOH: metanol
- RMN: resonancia magnética nuclear
- 35 q: cuartete
- t.a.: temperatura ambiente
- R_t: tiempo de retención
- s: singulete
- sat.: saturado
- 40 T: temperatura

t: triplete

T3P: anhídrido propilfosfónico

THF: tetrahidrofurano

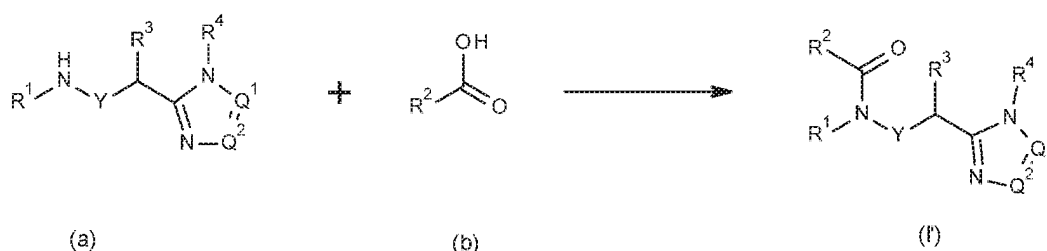
p.: peso

5 δ : desplazamiento químico

λ : longitud de onda

Los compuestos de fórmula I' pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R¹, R², R³, R⁴, Q¹, Q² e Y son como se definieron previamente.

Esquema 1



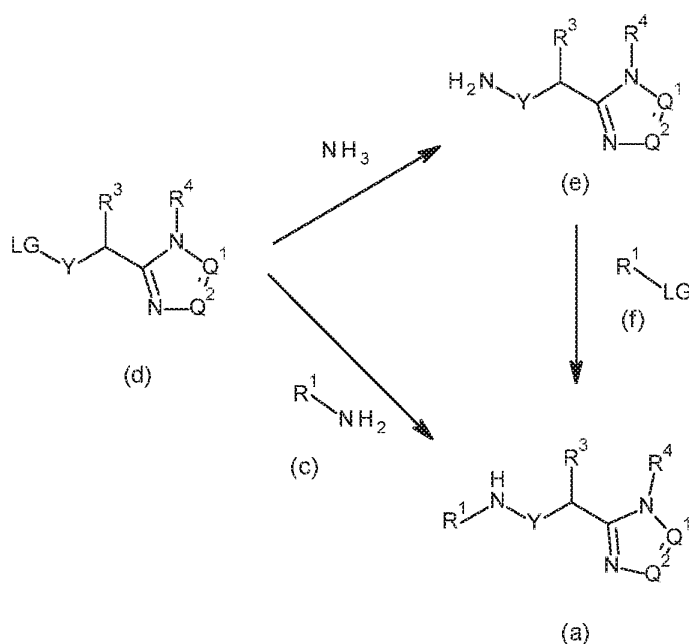
10 Un compuesto de azol de fórmula (a) se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula (b) para formar compuestos de fórmula I. Por ejemplo, una mezcla de un azol de fórmula (a), un ácido carboxílico de fórmula (b), un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P®, HATU, DCC o HOBt, una base adecuada, tal como trietilamina o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o DMF, se mezclan a unas temperaturas que varían de aproximadamente 0 a 100 °C para proporcionar compuestos de fórmula I, que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

15

Los ácidos carboxílicos de fórmula (b) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

20 Los compuestos de azol de fórmula (a) necesarios pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R¹, R³, R⁴, Q¹, Q² e Y son como se describieron previamente, y LG es un grupo saliente adecuado.

Esquema 2



Se hace reaccionar una amina de fórmula (c) con un azol sustituido de fórmula (d) para formar compuestos de fórmula (a). Por ejemplo, una mezcla de un azol de fórmula (d), una amina de fórmula (c), una base adecuada, tal como K_2CO_3 , NaH o DIPEA en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o DMF, se mezcla a unas temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 120 °C para proporcionar compuestos de fórmula (a), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

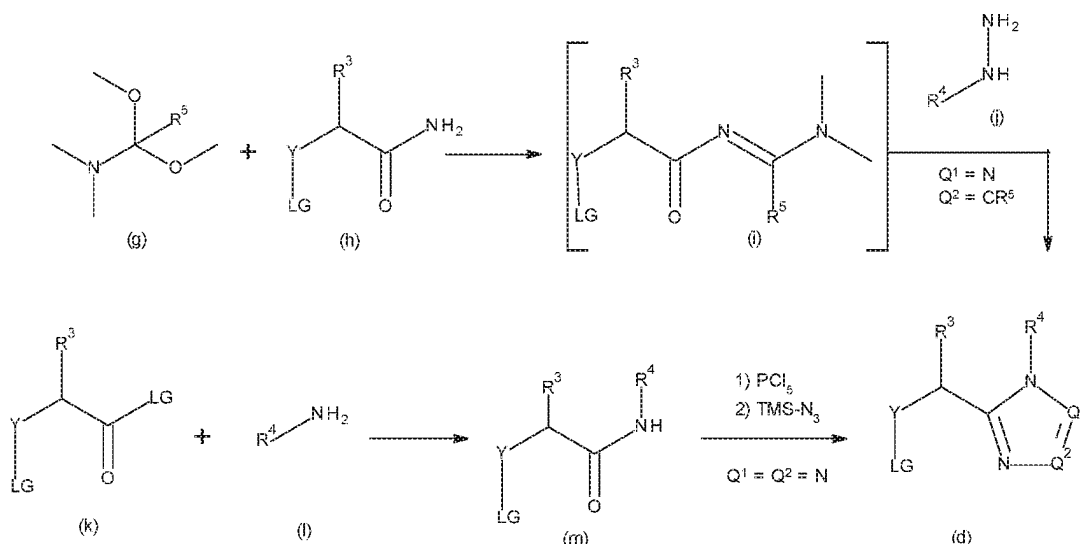
Como alternativa, un azol sustituido de fórmula (d) se hace reaccionar con amoniaco para formar compuestos de fórmula (e). Por ejemplo, se mezcla una disolución de amoniaco en un disolvente adecuado, tal como metanol, y un azol sustituido de fórmula (d) en un tubo sellado a unas temperaturas que varían de aproximadamente 0 a 25 °C para proporcionar compuestos de fórmula (e), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como tritución.

Se mezcla un azol sustituido de fórmula (e), un compuesto de fórmula (f), una base adecuada, tal como K_2CO_3 o DIPEA en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o DMF, a unas temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 120 °C para proporcionar compuestos de fórmula (a), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Las aminas de fórmula (c) y los compuestos de fórmula (f) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de azol de fórmula (d) necesarios pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R^3 , R^4 , R^5 , Q^1 , Q^2 e Y son como se describieron previamente, y LG es un grupo saliente adecuado.

Esquema 3



Una amida de fórmula (h) se hace reaccionar con un *N,N*-dimetilamida dimetil acetal (g) para formar compuestos de fórmula (i), que después se hacen reaccionar con hidrazinas (j) bajo condiciones ácidas para formar compuestos de fórmula (d). Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (h) y un *N,N*-dimetilamida dimetil acetal (g) en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 a reflujo para proporcionar compuestos de fórmula (i). Tras la retirada del disolvente, los compuestos de fórmula (i) se hacen reaccionar con una hidrazina sustituida (j) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, ácido acético o una mezcla de dichos disolventes, a unas temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 100 °C para proporcionar compuestos de fórmula (d), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Como alternativa, un derivado de ácido carboxílico de fórmula (k) se hace reaccionar con una amina de fórmula (l) y una base adecuada, tal como trietilamina o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a unas temperaturas que varían de aproximadamente 0 a 120 °C. Los compuestos resultantes (m) después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

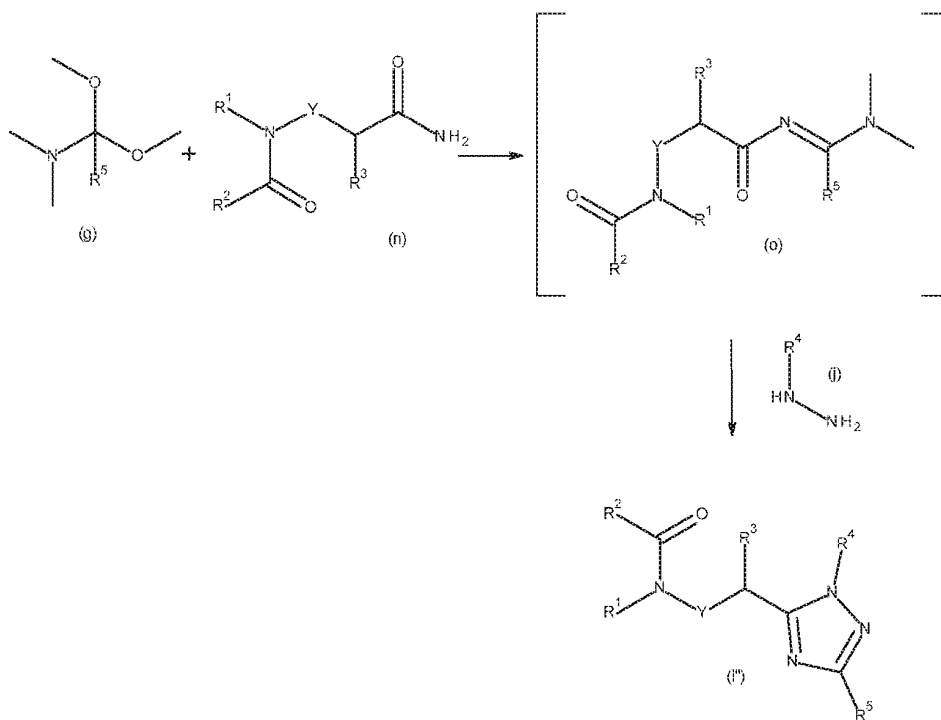
Las amidas de fórmula (m) resultantes y pentacloruro de fósforo se hacen reaccionar en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente, y después se añade trimetilsilil azida a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agita a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula (d), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Los *N,N*-dimetilamida acetales de fórmula (g), las amidas de fórmula (h), los derivados de ácido carboxílico de fórmula (k) y las hidrazinas de fórmula (j) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante métodos

conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I" pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e Y son como se definieron previamente.

Esquema 4



5

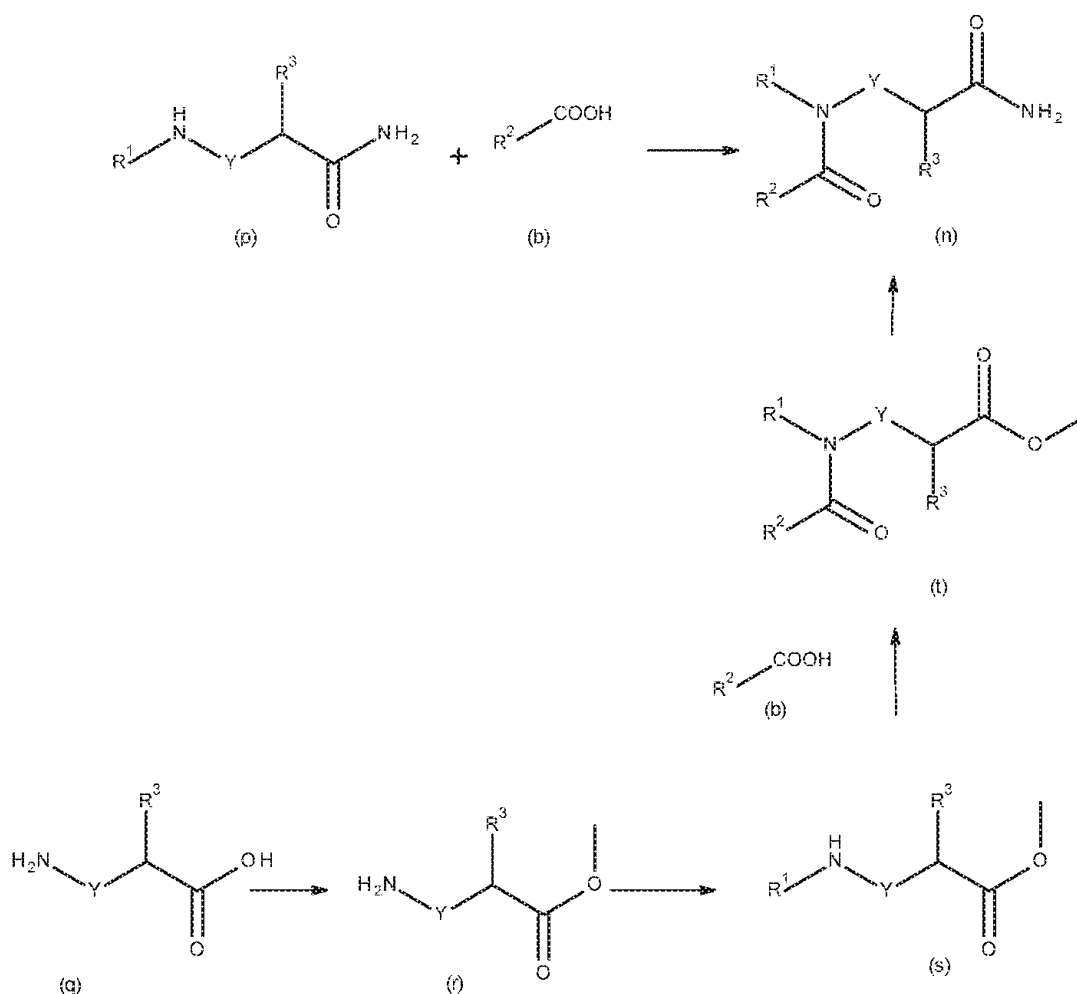
Una amida de fórmula (n) se hace reaccionar con un *N,N*-dimetilamida dimetil acetal (g) para formar compuestos de fórmula (o), que después se hacen reaccionar con hidrazinas sustituidas de fórmula (j) bajo condiciones ácidas para formar compuestos de fórmula I". Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (n) y un *N,N*-dimetilamida dimetil acetal (g) en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂ a reflujo para proporcionar compuestos de fórmula (o). Tras la retirada del disolvente, los compuestos de fórmula (o) se hacen reaccionar con una hidrazina sustituida de fórmula (j) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, ácido acético o una mezcla de dichos disolventes, a unas temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 100 °C. Los compuestos de fórmula I" resultantes después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

10

Las amidas de fórmula (n) necesarias pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R¹, R², R³, e Y son como se definieron previamente.

15

Esquema 5



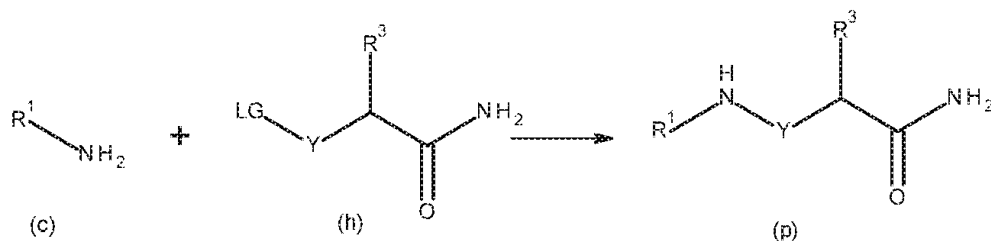
Una aminoamida de fórmula (p) se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula (b) para formar compuestos de fórmula (n). Por ejemplo, una mezcla de una aminoamida de fórmula (p), un ácido carboxílico (b), un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P®, HATU, DCC o HOBt, una base adecuada, tal como trietilamina o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o DMF, se mezclan a unas temperaturas que varían de aproximadamente 0 a 100 °C para proporcionar compuestos de fórmula (n), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Como alternativa, un aminoácido de fórmula (q) se hace reaccionar con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperatura ambiente para proporcionar aminoésteres de fórmula (r). Los aminoésteres (r) resultantes se hacen reaccionar con un aldehído o una cetona, un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un agente deshidratante, tal como Na_2SO_4 , en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula (s). Los aminoésteres de fórmula (s) resultantes después se hacen reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula (b), un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P®, una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, a aproximadamente 90 °C para proporcionar amidoésteres de fórmula (t), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía. Los amidoésteres de fórmula (t) resultantes se hacen reaccionar con nitruro de magnesio en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a aproximadamente 80 °C en un tubo sellado para proporcionar compuestos de fórmula (n), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía o extracción.

Los compuestos de fórmula (b) y (q) están disponibles en el mercado. Los compuestos de aminoamida de fórmula (p) necesarios están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R^1 , R^3 e Y son como se describieron previamente, y LG es un grupo saliente adecuado.

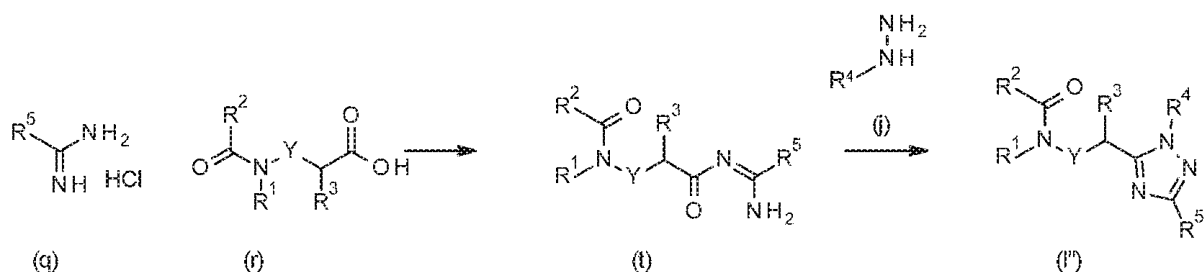
Los compuestos de fórmula (c) y (h) están disponibles en el mercado.

Esquema 6



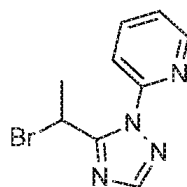
Una amina de fórmula (c) se hace reaccionar con una amida de fórmula (h) para formar compuestos de fórmula (p). Por ejemplo, una mezcla de una amina de fórmula (c), una amida de fórmula (h), una base adecuada, tal como K_2CO_3 o DIPEA en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o DMF, se mezcla a 25-80 °C para proporcionar compuestos de fórmula (p), que después pueden aislarse y, si es necesario y deseable, purificarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Esquema 7



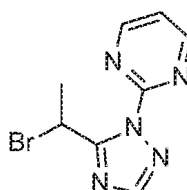
Un clorhidrato de amidina de fórmula (q) se hace reaccionar con un ácido de fórmula (r) para formar compuestos de fórmula (t), que después se hacen reaccionar con hidrazinas sustituidas de fórmula (j) bajo condiciones ácidas para formar compuestos de fórmula l''.

Preparación 1: 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina



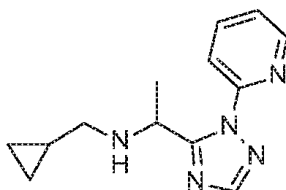
Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetil (3,00 ml) a una disolución de 2-bromopropanamida (2,28 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) y se agita a reflujo durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (15 ml/15 ml), se añade 2-hidrazinopiridina (1,80 g) y se agita a 90 °C durante 2 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se reparte el residuo entre $NaHCO_3$ (ac. sat.) y CH_2Cl_2 . Se separan las capas, se extrae la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 , se secan los extractos orgánicos reunidos sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina (2,82 g, 74%). LCMS (método 2): R_t 1,31 min, m/z . (ES+) = 253 [$M(^{79}Br)+H$]⁺ y 255 [$M(^{81}Br)+H$]⁺.

Preparación 2: 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina



- 5 Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetal (3,3 ml) a una disolución de 2-bromopropanamida (2,5 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se agita a reflujo durante 1,5 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (15 ml/15 ml), se añade 2-hidrazinopiridina (2,2 g) y se agita a 50 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina (2,0 g, 48%). LCMS (método 4): R_t 0,55 min, *m/z* (ES+) = 254 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ y 256 [M(⁸¹Br)+H]⁺.

Preparación 3: *N*-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina

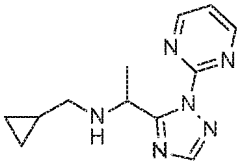
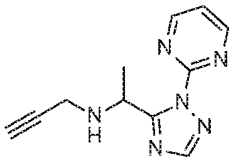
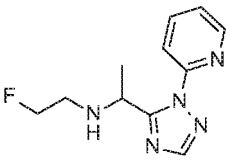
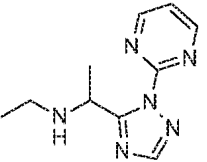
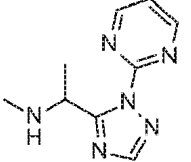
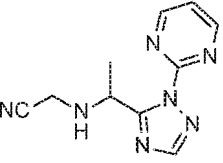


- 10 Se añade ciclopropanmetilamina (8,29 ml) a una suspensión de 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina (12,2 g) y K₂CO₃ (20,1 g) en DMF (100 ml) y se agita la mezcla a 80 °C durante 2 h. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de Celite® lavando con EtOAc. Se concentra el filtrado a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante una cromatografía para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (11,4 g, 97%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,09-0,11 (2H, m), 0,36-0,47 (2H, m), 0,83-1,03 (1H, m), 1,59 (3H, d, *J* 6,6 Hz), 2,29 (1H, dd, *J* 11,9, 7,5 Hz), 2,50 (1H, dd, *J* 11,7, 6,6 Hz), 4,96 (1H, q, *J* 6,8 Hz), 7,31-7,38 (1H, m), 7,90-7,93 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,52 (1H, dt, *J* 4,7, 1,3 Hz).
- 20 Los compuestos de las preparaciones 4-19 indicados en la tabla 1 pueden prepararse fundamentalmente como se describe en la preparación 3.

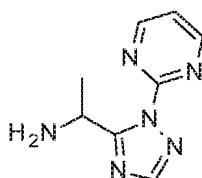
Tabla 1

Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
4		<i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]prop-2-in-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,60 (3H, d, <i>J</i> 6,8 Hz), 2,07 (1H, d, <i>J</i> 4,9 Hz), 3,07 (1H, s), 3,38 (1H, dd, <i>J</i> 16,7, 2,5 Hz), 3,49 (1H, dd, <i>J</i> 16,8, 2,5 Hz), 5,03 (1H, q, <i>J</i> 6,8 Hz), 7,29-7,40 (1H, m), 7,93 (2H, dd, <i>J</i> 3,7, 1,2 Hz), 7,99 (1H, s), 8,54 (1H, dt, <i>J</i> 4,9, 1,4 Hz)	-
5		<i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]propan-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0,86 (3H, t, <i>J</i> 7,4 Hz), 1,42-1,54 (2H, m), 1,56 (3H, d, <i>J</i> 6,9 Hz), 2,42 (1H, ddd, <i>J</i> 11,0, 8,1, 6,3 Hz), 2,50 (1H, ddd, <i>J</i> 11,0, 8,1, 6,8 Hz), 2,68 (1H, s), 4,84-4,98 (1H, m), 7,34 (1H, td, <i>J</i> 4,9, 3,6 Hz), 7,87-7,95 (2H, m), 7,99 (1H, d, <i>J</i> 0,5 Hz), 8,48-8,55 (1H, m)	-

6		<i>N</i> -[(3-clorofenil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 1) R_t 1,70 min, m/z (ES+) 314 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 20 h
7		<i>N</i> -(oxetan-3-ilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 7) R_t 1,40 min, m/z (ES+) 260 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 16 h; T = t.a.
8		3,3,3-trifluoro- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]propan-1-amina	LCMS: (método 7) R_t 1,59 min, m/z (ES+) 286 [M + H] ⁺	1,0 eq. más de DIPEA; Tiempo de reacción: 18 h; T = 50 °C
9		2-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etilamino]acetonitrilo	LCMS: (método 7) R_t 1,65 min, m/z (ES+) 229 [M + H] ⁺	Se usa DIPEA en la misma cantidad que el disolvente, en lugar de K ₂ CO ₃ ; Tiempo de reacción: 18 h; T = t.a.
10		<i>N</i> -[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 7) R_t 1,69 min, m/z (ES+) 312 [M + H] ⁺	Se usa amina como reactivo limitante; Tiempo de reacción: 16 h; T = t.a.
11		<i>N</i> -(2-fluoroetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 4) R_t 0,31 min, m/z (ES+) 237 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; T = reflujo; Tiempo de reacción: 16 h
12		3-fluoro- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]propan-1-amina	LCMS: (método 5) R_t 0,44 min, m/z (ES+) 251 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; T = reflujo; Tiempo de reacción: 1 h
13		3,3,3-trifluoro- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]propan-1-amina	LCMS: (método 5) R_t 0,33 min, m/z (ES+) 287 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; T = reflujo

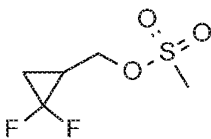
14		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 5) R_t 0,34 min, m/z (ES+) 245 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; T = reflujo
15		<i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]prop-2-in-1-amina	LCMS: (método 4) R_t 0,31 min, m/z (ES+) 229 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; Tiempo de reacción: 16 h; T = reflujo
16		<i>N</i> -(2-fluoroetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 8) R_t 2,88 min, m/z (ES+) 236 [M + H] ⁺	Se usa DIPEA (1,0 eq.) y NaH (2,0 eq.) en lugar de K ₂ CO ₃ : Tiempo de reacción: 18 h; T = t.a.
17		<i>N</i> -etil-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 4) R_t 0,39 min, m/z (ES+) 219 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; Tiempo de reacción: 1 h 45 min; T = reflujo
18		<i>N</i> -metil-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 4) R_t 0,29 min, m/z (ES+) 205 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; Tiempo de reacción: 1 h; T = reflujo
19		2-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etilamino]acetronitrilo	LCMS: (método 4) R_t 0,37 min, m/z (ES+) 230 [M + H] ⁺	Disolvente: MeCN; Tiempo de reacción: 1 h; T = reflujo

Preparación 20: 1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina



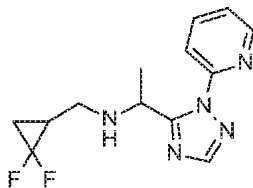
5 Se añade amoníaco (7 M en MeOH, 15 ml) a 2-[5(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina (1,14 g) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra a presión reducida para proporcionar 1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (1,27 g, 61% de pureza, 90%). LCMS (método 5): R_t 0,35 min, m/z (ES+) = 191 [M+H]⁺.

Preparación 21: Metansulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo



- 5 Se añade cloruro de metansulfonilo (600 μ l) a una mezcla de trietilamina (1,4 ml) y (2,2-difluorociclopropil)metanol (677 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C y se agita durante 2 h. Se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se reparte entre agua y CH_2Cl_2 , se separan las capas, se extrae la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 , se secan los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra a presión reducida para proporcionar metansulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo (1,17 g, 86%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27-1,35 (1H, m), 1,63 (1H, tdd, J 11,4, 8,2, 4,9 Hz), 1,97-2,14 (1H, m), 3,04 (3H, s), 4,18-4,38 (2H, m).

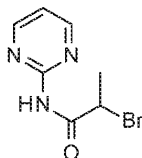
Preparación 22: *N*-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina



- 10 Se añade amoníaco (sat. en MeOH, 1,8 ml) a 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina (1,80 g) en un tubo sellado a 0 °C y se agita durante 1 h. Se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se concentra a presión reducida y se tritura el residuo en pentano para proporcionar 1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (1,10 g, 82%). LCMS (método 8): R_t 2,51 min, m/z (ES+) = 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

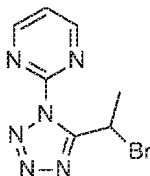
- 15 Se añade metansulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo (500 mg) a una mezcla de 1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (660 mg) y K_2CO_3 (1,11 g) en DMF (5,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con NaCl (ac. sat.), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (250 mg, 32%). LCMS (método 7): R_t 1,66 min, (ES+) = 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Preparación 23: 2-bromo-*N*-pirimidin-2-ilpropanamida



- 25 Se añade 2-aminopirimidina (1,72 g) y trietilamina (1,85 ml) a cloruro de 2-bromopropanoilo (900 μ l) en tolueno (30 ml) y se agita a reflujo durante 2 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre NaHCO_3 (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante una cromatografía para proporcionar 2-bromo-*N*-pirimidin-2-ilpropanamida (750 mg, 40%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,64 (3H, d, J 6,7 Hz), 5,03 (1H, q, J 6,7 Hz), 7,20 (1H, t, J 4,8 Hz), 8,67 (2H, d, J 4,9 Hz), 10,42 (1H, s).

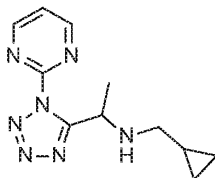
Preparación 24: 2-[5-(1-bromoetil)tetrazol-1-il]pirimidina



- 30 Se añade pentacloruro de fósforo (360 mg) a una disolución de 2-bromo-*N*-pirimidin-2-ilpropanamida (304 mg) en CH_2Cl_2 (6,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se enfría hasta 0 °C, se añade trimetilsilil azida (280 μ l), se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se reparte entre NaHCO_3 (ac. sat.) y CH_2Cl_2 , se separan las capas, y se lava la fase orgánica con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra,

se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante una cromatografía para proporcionar 2-[5-(1-bromoetil)tetrazol-1-il]pirimidina (333 mg, 38%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,20 (3H, d, J 6,9 Hz), 6,16-6,22 (1H, m), 7,57 (1H, t, J 4,9 Hz), 9,00 (2H, dd, J 4,9, 1,1 Hz).

Preparación 25: *N*-(ciclopropilmetil)-1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etanamina

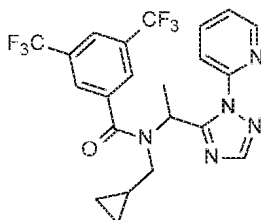


5

Se añade K_2CO_3 (213 mg) y ciclopropilmetanamina (90 μl) a una disolución de 2-[5-(1-bromoetil)tetrazol-1-il]pirimidina (120 mg) en acetonitrilo (2,0 ml) y se agita a reflujo durante 3,5 h y a temperatura ambiente durante 5 días. Se concentra a presión reducida, se reparte el residuo entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etanamina (34 mg, 29%). LCMS (método 5): R_t 0,56 min, m/z (ES^+) = 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 1: *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



15

20

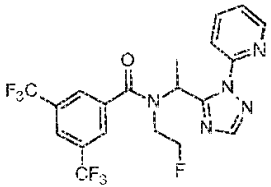
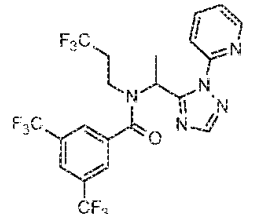
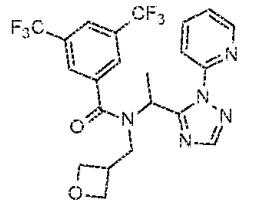
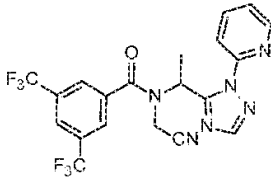
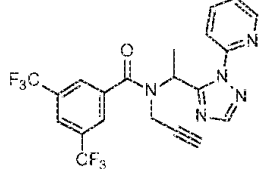
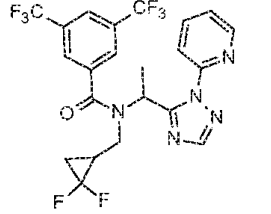
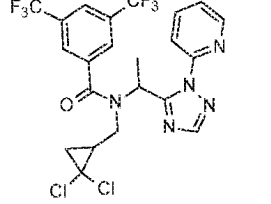
Se añade ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (12,1 g) a una disolución de *N*-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (10,4 g) y DIPEA (24,6 ml) en EtOAc (415 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añade T3P® ($\geq 50\%$ en peso en EtOAc, 45,7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte la mezcla entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica secuencialmente con agua, NaHCO_3 (ac. sat.) y NH_4Cl (ac. sat.). Se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (17,2 g, 83%). LCMS (método 2): R_t 1,86 min, m/z (ES^+) = 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

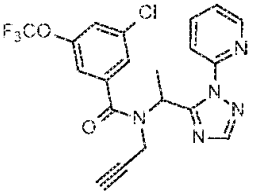
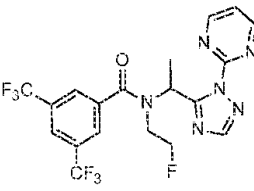
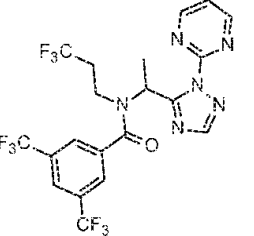
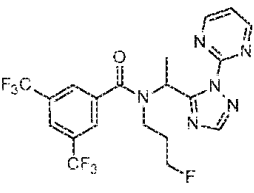
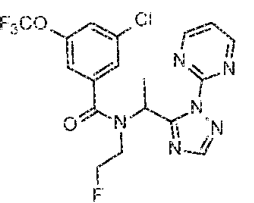
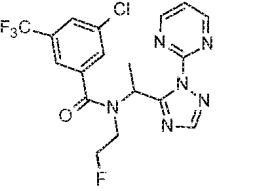
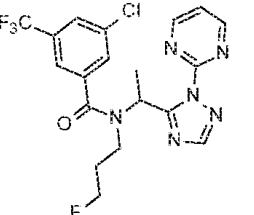
Los compuestos de los ejemplos 2-32 y 50-60 indicados en la tabla 2 pueden prepararse fundamentalmente como se describe en el ejemplo 1.

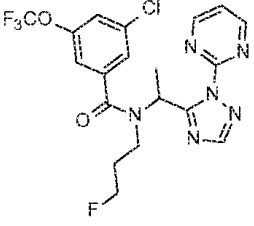
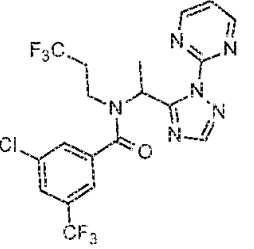
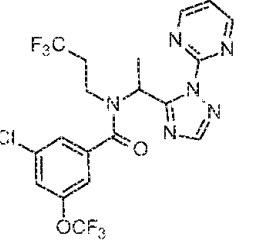
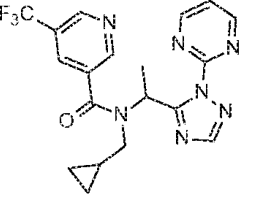
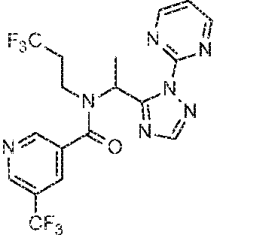
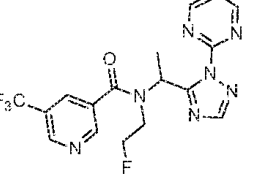
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método de LCMS	Comentarios
2		3,5-dicloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS (método 2): R_t 1,79 min, m/z (ES^+) = 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$	-
3		3,5-dicloro- <i>N</i> -propil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS (método 2): R_t 1,78 min, m/z (ES^+) = 404 $[\text{M} + \text{H}]^+$	Tiempo de reacción: 48 h

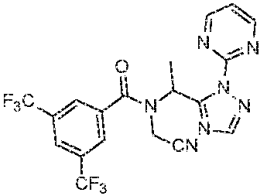
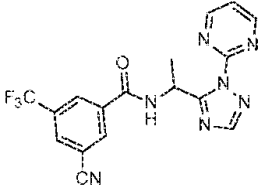
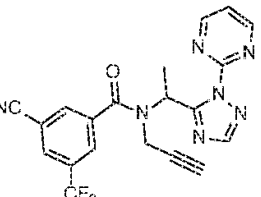
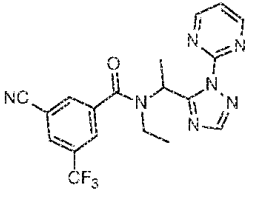
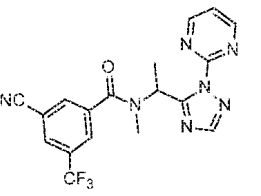
4		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,59 min, <i>m/z</i> (ES+) = 432 [M + H] ⁺	-
5		<i>N</i> -[(3-clorofenil)metil]-3-ciano- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,52 min, <i>m/z</i> (ES+) = 443 [M + H] ⁺	-
6		3-cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,68 min, <i>m/z</i> (ES+) = 450 [M + H] ⁺	-
7		3-cloro- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,55 min, <i>m/z</i> (ES+) = 434 [M + H] ⁺	-
8		3-cloro- <i>N</i> -propil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,70 min, <i>m/z</i> (ES+) = 438 [M + H] ⁺	-
9		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS (método 1): R _t 2,34 min, <i>m/z</i> (ES+) = 417 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 2 h
10		3-cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,75 min, <i>m/z</i> (ES+) = 466 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 2 h, T = 50 °C

11		<i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,63 min, <i>m/z</i> (ES+) = 476 [M + H] ⁺	-
12		<i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,77 min, <i>m/z</i> (ES+) = 526 [M + H] ⁺	-
13		<i>N</i> -(oxetan-3-ilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,51 min, <i>m/z</i> (ES+) = 500 [M + H] ⁺	-
14		<i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,58 min, <i>m/z</i> (ES+) = 469 [M + H] ⁺	-
15		<i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,60 min, <i>m/z</i> (ES+) = 468 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 48 h
16		<i>N</i> -[(2,2-difluorociclopropil)metil]- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,72 min, <i>m/z</i> (ES+) = 520 [M + H] ⁺	-
17		<i>N</i> -[(2,2-diclorociclopropil)metil]- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R _t 2,83 min, <i>m/z</i> (ES+) = 552 [M + H] ⁺	-

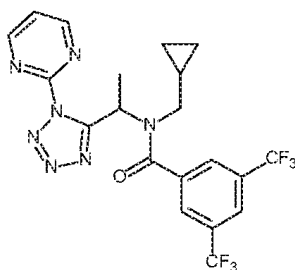
18		3-cloro- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-(2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2,60 min, m/z (ES+) = 450 [M + H] ⁺	T = 80 °C
19		<i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1,51 min, m/z (ES+) = 477 [M + H] ⁺	Triple cantidad de ácido carboxílico y T3P®
20		<i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1,73 min, m/z (ES+) = 527 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h
21		<i>N</i> -(3-fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1,55 min, m/z (ES+) = 491 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h 45 min
22		3-cloro- <i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1,50 min, m/z (ES+) = 459 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h
23		3-cloro- <i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,30 min, m/z (ES+) = 443 [M + H] ⁺	Doble cantidad de ácido carboxílico y T3P®
24		3-cloro- <i>N</i> -(3-fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2,41 min, m/z (ES+) = 457 [M + H] ⁺	-

25		3-cloro- <i>N</i> -(3-fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2,46 min, m/z (ES+) = 473 [M + H] ⁺	-
26		3-cloro- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2,63 min, m/z (ES+) = 493 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
27		3-cloro- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2,68 min, m/z (ES+) = 509 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
28		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS (método 4): R_t 0,74 min, m/z (ES+) = 418 [M + H] ⁺	-
29		<i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-carboxamida	LCMS (método 5): R_t 2,28 min, m/z (ES+) = 460 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
30		<i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS (método 3): R_t 2,24 min, m/z (ES+) = 410 [M + H] ⁺	-

31		<i>N</i> -(3-fluoropropyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS (método 3): R_t 2,28 min, m/z (ES+) = 424 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h
32		<i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS (método 4): R_t 0,67 min, m/z (ES+) = 402 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 2 h; sin tratamiento
50		3-ciano- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,47 min, m/z (ES+) = 442 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1,5 h; sin tratamiento
51		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]-2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-carboxamida	LCMS (método 4): R_t 1,72 min, m/z (ES+) = 486 [M + H] ⁺	-
52		3-ciano- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]benzamida	LCMS (método 5): R_t 1,29 min, m/z (ES+) = 320 [M + H] ⁺	-
53		<i>N</i> -etil- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,63 min, m/z (ES+) = 459 [M + H] ⁺	Doble cantidad de T3P®
54		3-ciano- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]benzamida	LCMS (método 4): R_t 0,54 min, m/z (ES+) = 358 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h; sin tratamiento
55		3-ciano- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etil]benzamida	LCMS (método 4): R_t 0,48 min, m/z (ES+) = 334 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 2,5 h

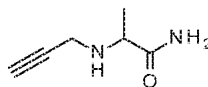
56		<i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,60 min, m/z (ES+) = 470 [M + H] ⁺	-
57		3-ciano- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,06 min, m/z (ES+) = 388 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
58		3-ciano- <i>N</i> -prop-2-ynil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,24 min, m/z (ES+) = 426 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 1,5 h; sin tratamiento
59		3-ciano- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,24 min, m/z (ES+) = 416 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
60		3-ciano- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1,04 min, m/z (ES+) = 402 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h

Ejemplo 33: *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



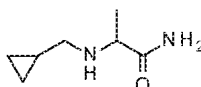
Se añade ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (43 mg) y T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 130 µl) a una disolución de *N*-(ciclopropilmetil)-1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etanamina (30 mg) y DIPEA (73 µl) en EtOAc (1,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica secuencialmente con agua, NaHCO₃ (ac. sat.) y NH₄Cl (ac. sat.). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (32 mg, 54%). LCMS (método 2): R_t 1,76 min, m/z (ES+) = 486 [M+H]⁺.

Preparación 26: 2-(prop-2-inilamino)propanamida



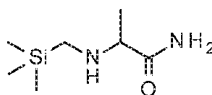
- 5 Se añade K_2CO_3 (55 g) y propargilamina (17 ml) a 2-bromopropanamida (20,2 g) en acetonitrilo (320 ml) y se agita a 80 °C durante 3,5 h y a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a presión reducida, se reparte el residuo entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 2-(prop-2-inilamino)propanamida (15,7 g, 93%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,36 (3H, d, J 7,0 Hz), 1,58 (1H, s a), 2,23 (1H, t, J 2,4 Hz), 3,34 (1H, dd, J 17,1, 2,4 Hz), 3,41 (1H, q, J 7,0 Hz), 3,49 (1H, dd, J 17,1, 2,5 Hz), 5,39 (1H, s a), 6,93 (1H, s a).

10 Preparación 27: 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida



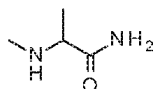
- 15 Se añade K_2CO_3 (1,45 g) y ciclopropilmetanamina (560 μ l) a 2-bromopropanamida (490 mg) en acetonitrilo (8 ml) y se agita a 80 °C durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (351 mg, 77%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,06-0,23 (2H, m), 0,44-0,58 (2H, m), 0,83-1,02 (1H, m), 1,36 (3H, d, J 6,9 Hz), 1,73 (1H, s a), 2,42 (1H, dd, J 12,4, 6,9 Hz), 2,55 (1H, dd, J 12,1, 6,6 Hz), 3,24 (1H, J 6,9 Hz), 5,39 (1H, s a), 7,18 (1H, s a).

Preparación 28: 2-(trimetilsililmetilamino)propanamida

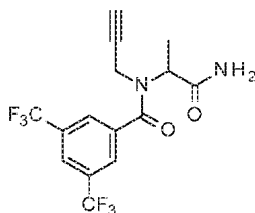


- 20 Se añade K_2CO_3 (628 mg) y (aminometil)trimetilsilano (341 mg) a 2-bromopropanamida (456 mg) en acetonitrilo (5 ml) y se agita a reflujo durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca el sólido resultante a presión reducida para proporcionar 2-(trimetilsililmetilamino)propanamida (512 mg, 98%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,05 (9H, s), 1,31 (3H, d, J 6,9 Hz), 3,09 (1H, q, J 6,9 Hz), 5,63 (1H, s a), 7,04 (1H, s a).

Preparación 29: 2-(metilamino)propanamida



- 30 Se añade K_2CO_3 (4,15 g) y metilamina (2 M en THF, 10 ml) a 2-bromopropanamida (1,53 g) en acetonitrilo (30 ml) y se agita a 80 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se lava con MeOH y se seca el sólido resultante a presión reducida para proporcionar 2-(metilamino)propanamida (792 mg, 77%). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,08 (3H, d, J 6,9 Hz), 1,83 (1H, s a), 2,18 (3H, s), 2,77-2,90 (1H, m), 6,92 (1H, s a), 7,23 (1H, s a).

Preparación 30: *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

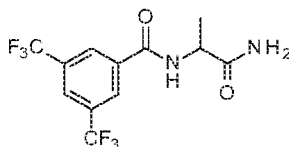
Se añade DIPEA (73,7 g) a una disolución de 2-(prop-2-inilamino)propanamida (24,0 g) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (58,9 g) en EtOAc (528 ml). Se enfría hasta 0 °C y se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 170 ml) gota a gota. Se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.) y NaOH (ac. 1 M). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante trituración con pentano para proporcionar *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (50 g, 72%). LCMS (método 7): R_t 2,17 min, *m/z* (ES+) = 367 [M+H]⁺.

Los compuestos de las preparaciones 31-40 indicados en la tabla 3 pueden prepararse fundamentalmente como se describe en la preparación 30.

Tabla 3

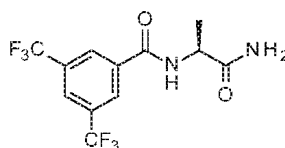
Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
31		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-cloro- <i>N</i> -prop-2-inil-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1,41 min, <i>m/z</i> (ES-) 347 [M - H] ⁻	Tiempo de reacción: 1 h 45 min; purificación mediante cromatografía
32		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-ciano- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)benzamida	LCMS: (método 3) R _t 2,07 min, <i>m/z</i> (ES+) 272 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 4 h; purificación mediante cromatografía
33		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1,46 min, <i>m/z</i> (ES+) 349 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: 30 min; purificación mediante cromatografía
34		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-cloro- <i>N</i> -prop-2-inil-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,33 min, <i>m/z</i> (ES-) 331 [M - H] ⁻	-
35		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1,51 min, <i>m/z</i> (ES-) 363 [M - H] ⁻	Tiempo de reacción: 1 h 45 min; purificación mediante cromatografía
36		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]- <i>N</i> -prop-2-inil-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R _t 0,54 min, <i>m/z</i> (ES+) 300 [M + H] ⁺	Purificación mediante cromatografía

37		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R_t 0,64 min, m/z (ES+) 316 [M + H] ⁺	Purificación mediante cromatografía
38		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-bromo- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R_t 1,55 min, m/z (ES-) 391 [M - H] ⁻	Tiempo de reacción: 3 días; sin tratamiento ac.; purificación mediante cromatografía
39		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)- <i>N</i> -metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R_t 1,27 min, m/z (ES-) 341 [M - H] ⁻	Tiempo de reacción: durante la noche; doble cantidad de T3P®; purificación mediante cromatografía
40		<i>N</i> -(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(trimetilsililmetil)benzamida	LCMS: (método 4) R_t 1,97 min, m/z (ES-) 413 [M - H] ⁻	Tiempo de reacción: durante la noche; purificación mediante cromatografía

Preparación 41: *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

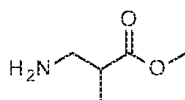
- 5 Se añade DIPEA (587 mg) a una disolución de 2-aminopropanamida (661 mg) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (387 mg) en DMF (7 ml). Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 1,79 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a presión reducida, se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.) y NaCl (ac. sat.). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (387 mg, 79%). LCMS (método 4): R_t 1,27 min, m/z (ES-) = 327 [M-H]⁻.

- 10 Preparación 42: *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



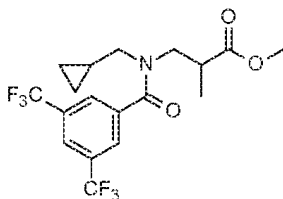
- 15 Se añade DIPEA (0,5 ml) a una disolución de L-alaninamida (263 mg) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (250 mg) en DMF (4 ml). Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 1,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a presión reducida, se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.) y NaCl (ac. sat.). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (299 mg, 94%). LCMS (método 4): R_t 1,26 mm, m/z (ES+) = 329 [M+H]⁺.

Preparación 43: 3-amino-2-metilpropanoato de metilo



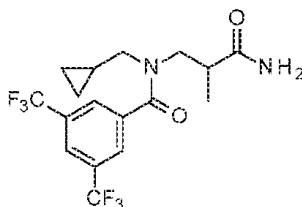
Se añade cloruro de tionilo (1,41 ml) a una disolución de ácido 3-amino-2-metilpropanoico (87% de pureza, 1,15 g) en MeOH (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el disolvente para proporcionar 3-amino-2-metilpropanoato de metilo (1,13 g, 100%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 (3H, d, J 7,3 Hz), 2,95-3,36 (3H, m), 3,80 (3H, s), 8,46 (2H, s a).

Preparación 44: 3-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-(ciclopropilmetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo



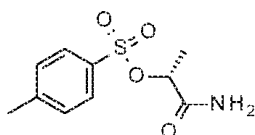
Se añade 3-amino-2-metilpropanoato de metilo (1,13 g) a una mezcla de ciclopropancarboxaldehído (867 μl) y Na_2SO_4 (13,8 g) en AcOH (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se añade $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,16 g) y se agita durante 4 h. Se reparte entre NaHCO_3 (ac. sat.) y EtOAc, se ajusta el pH de la fase acuosa a >10 con NaOH (ac. 2 M), se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaCl (ac. sat.), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 3-(ciclopropilmetilamino)-2-metilpropanoato de metilo. Se disuelve el residuo y se añade ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (3,73 g) en EtOAc (30 ml), se añade T3P® ($\geq 50\%$ en peso en EtOAc, 11,7 ml) y DIPEA (7,56 ml) y se agita a 90°C durante 3 h. Se reparte entre NaHCO_3 (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 3-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-(ciclopropilmetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo (100 mg, 2%). LCMS (método 1): R_t 2,75 min, m/z (ES+) = 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 45: *N*-(3-amino-2-metil-3-oxopropil)-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



Se añade Mg_3N_2 (123 mg) a una disolución de 3-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-(ciclopropilmetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo (100 mg) en MeOH (2,3 ml) a 0°C y se agita en un tubo sellado durante 1 h. Se calienta hasta 80°C y se agita durante 4 días. Se reparte entre agua y CHCl_3 , se separan las capas, se lava la fase orgánica con HCl (ac. 2 M), se extrae la fase acuosa tres veces con CHCl_3 , se secan los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar *N*-(3-amino-2-metil-3-oxopropil)-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (55 mg, 57%). LCMS (método 1): R_t 2,42 min, m/z (ES+) = 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

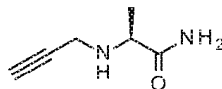
Preparación 46: 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]



Se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (154 g) y DIPEA (113 ml) a (*R*)-(+)-lactamida (48,1 g) en CH_2Cl_2 (1,3 l) a 0°C , se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 días. Se concentra a presión reducida, se reparte entre NaHCO_3 (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 . Se añade pentano, se filtra el precipitado y se reparte de nuevo entre NaHCO_3 (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-

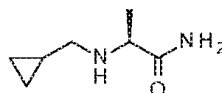
oxoetilo] (69,7 g, 48%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (3H, d, J 6,9 Hz), 2,43 (3H, s), 4,70 (1H, q, J 6,9 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,43-7,54 (2H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

Preparación 47: (2*S*)-2-(prop-2-inilamino)propanamida



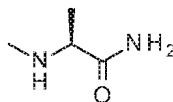
- 5 Se mezcla propargilamina (240 μl), 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetilo] (493 mg) y K_2CO_3 (790 mg) en acetonitrilo (10 ml) y se agita a 30 $^\circ\text{C}$ durante 3 días. Se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar (2*S*)-2-(prop-2-inilamino)propanamida (49 mg, 21%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (3H, d, J 7,3 Hz), 1,75 (1H, s a), 2,24 (1H, t, J 2,6 Hz), 3,36 (1H, dd, J 17,2, 2,6 Hz), 3,42 (1H, J 6,9 Hz), 3,49 (1H, dd, J 17,2, 2,6 Hz), 5,48 (1H, s a), 6,95 (1H, s a).
- 10

Preparación 48: (2*S*)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida



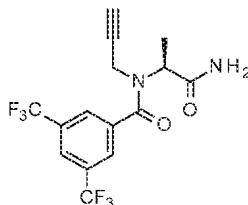
- 15 Se mezcla ciclopropilmetanamina (44 ml), 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetilo] (69,3 g) y K_2CO_3 (107 g) en acetonitrilo (700 ml) y se agita a 30 $^\circ\text{C}$ durante 6 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo mediante una cromatografía para proporcionar (2*S*)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29,7 g, 81%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,09-0,18 (2H, m), 0,44-0,57 (2H, m), 0,87-0,98 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,9 Hz), 1,60 (1H, s a), 2,40 (1H, dd, J 12,1, 7,3 Hz), 2,54 (1H, dd, J 12,1, 6,6 Hz), 3,21 (1H, J 6,9 Hz), 5,31 (1H, s a), 7,14 (1H, s a).

Preparación 49: (2*S*)-2-(metilamino)propanamida



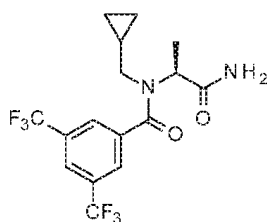
- 20 Se mezcla metilamina (2 M en THF, 1,0 ml), 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetilo] (243 mg) y K_2CO_3 (419 mg) en acetonitrilo (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar (2*S*)-2-(metilamino)propanamida (50% en peso, 46 mg, 22%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (3H, d, J 6,94 Hz), 1,84 (1H, s a), 2,19 (3H, s), 2,86 (1H, q, J 6,81 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,25 (1H, s a).
- 25

Preparación 50: *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



- 30 Se añade T3P® ($\geq 50\%$ en peso en EtOAc, 350 μl) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (120 mg) a una disolución de DIPEA (200 μl) y (2*S*)-2-(prop-2-inilamino)propanamida (49 mg) en EtOAc (1,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, y se lava la fase orgánica con agua, NH_4Cl (ac. sat.) y NaOH (ac. 1 M). Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (58 mg, 38%). LCMS: (método 4) R_t 1,48 min, m/z (ES-) 365 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación 51: *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



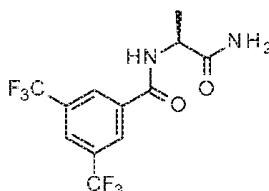
Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 185 ml) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (64,3 g) a una disolución de DIPEA (109 ml) y (2S)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29,5 g) en EtOAc (590 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, y se lava la fase orgánica con agua, NH₄Cl (ac. sat.) y NaOH (ac. 1 M). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante precipitación en CH₂Cl₂ y pentano para proporcionar *N*-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (49,1 g, 62%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,61 min, *m/z* (ES+) 383 [M+H]⁺.

El compuesto de la preparación 52 indicado en la tabla 4 puede prepararse fundamentalmente como se describe en la preparación 51.

Tabla 4

Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
52		<i>N</i> -[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]- <i>N</i> -metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) <i>R</i> _t 1,28 min, <i>m/z</i> (ES-) 341 [M - H] ⁻	1 eq. de ácido carboxílico y 1,5 eq. T3P®; purificación mediante cromatografía

Preparación 53: *N*-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



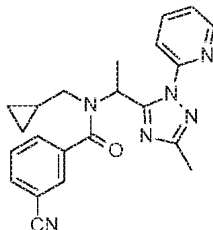
Se añade ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (900 mg) y T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 4,2 ml) a una mezcla de L-alaninamida (1,25 g) y DIPEA (1,9 ml) en DMF (15 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.) y NaCl (ac. sat.). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar *N*-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (1,05 g, 92%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,27 min, *m/z* (ES+) 329 [M+H]⁺.

El compuesto de la preparación 54 indicado en la tabla 5 puede prepararse fundamentalmente como se describe en la preparación 53.

Tabla 5

Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
54		<i>N</i> -[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-cianobenzamida	LCMS: (método 4) <i>R</i> _t 0,39 min, <i>m/z</i> (ES+) 218 [M + H] ⁺	3 eq. de L-alaninamida

Ejemplo 34: 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[5-metil-2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida



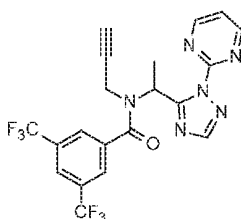
Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetal (88 µl) a una disolución de *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida (108 mg) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) y se agita a reflujo durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (1 ml/1 ml), se añade 2-hidrazinopiridina (87 mg) y se agita a 90 °C durante 2 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.). Se extraen las fases acuosas reunidas dos veces con EtOAc, se lavan los extractos orgánicos reunidos con NaCl (ac. sat.), se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[5-metil-2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida (104 mg, 68%). LCMS (método 3): R_t 2,66 min, *m/z* (ES+) = 387 [M+H]⁺.

El compuesto de la preparación 61 indicado en la tabla 6 puede prepararse fundamentalmente como se describe en la preparación 34.

Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método de LCMS	Comentarios
61		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(5-metil-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,80 min, <i>m/z</i> (ES+) 499 [M + H] ⁺	2 ^a etapa: Tiempo de reacción: 16 h; T = 50 °C

Ejemplo 35: *N*-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



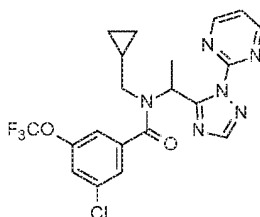
Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetal (2,8 ml) a una disolución de *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (5,00 g) en CH₂Cl₂ (70 ml) y se agita a reflujo durante 2 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (80 ml/8 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (2,48 g) y se agita a 50 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre NaHCO₃ (ac. sat.) y EtOAc. Se separan las capas, se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (2,97 g, 46%). LCMS (método 2): R_t 1,52 min, *m/z* (ES+) = 469 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptano/*i*PrOH/dietilamina 95:5:0,1, caudal 1 ml/min, t.a., λ 240 nm, R_t 13,8 y 16,6 min.

El compuesto del ejemplo 36 indicado en la tabla 7 puede prepararse fundamentalmente como se describe en el ejemplo 35.

Tabla 7

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método de LCMS	Comentarios
36		3-cloro- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS: (método 2) R_t 1,49 min, m/z (ES+) 451 [M + H] ⁺	2ª etapa: Tiempo de reacción: 1 h; T = 90 °C

Ejemplo 37: 3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida



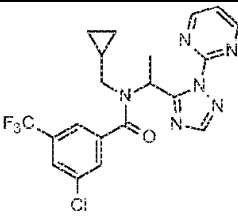
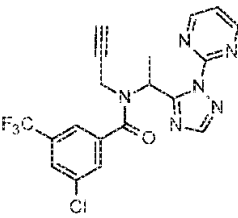
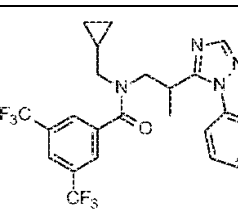
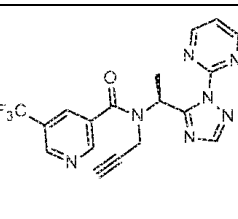
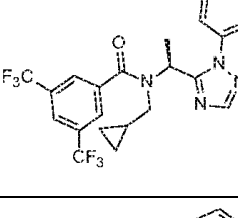
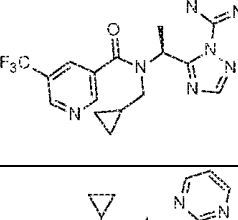
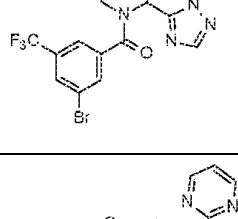
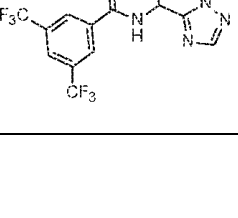
- 5 Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetal (60 μ l) a una disolución de *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometoxi)benzamida (106 mg) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agita a reflujo durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (1,5 ml/1,5 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (48 mg) y se agita a 90 °C durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre NaHCO_3 (ac. sat.) y CH_2Cl_2 . Se separan las
- 10 capas, se extrae la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 , se secan los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida (101 mg, 59%). LCMS (método 2): R_t 1,64 min, m/z (ES+) = 467 [M+H]⁺.

Los compuestos de los ejemplos 38-45 y 62-69 indicados en la tabla 8 pueden prepararse fundamentalmente como se describe en el ejemplo 37.

15

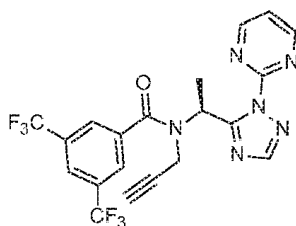
Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método de LCMS	Comentarios
38		3-ciano- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida	LCMS: (método 2) R_t 1,11 min, m/z (ES+) 374 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche; T = 80 °C
39		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-(5-metoxipirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 2) R_t 1,71 min, m/z (ES+) 515 [M + H] ⁺	-

40		3-cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1,59 min, <i>m/z</i> (ES+) 451 [M + H] ⁺	-
41		3-cloro- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1,45 min, <i>m/z</i> (ES+) 435 [M + H] ⁺	-
42		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[2-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]propil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 1) R _t 2,72 min, <i>m/z</i> (ES+) 498 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche; T = 80 °C
43		<i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R _t 0,67 min, <i>m/z</i> (ES+) 402 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche
44		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 2,05 min, <i>m/z</i> (ES+) 484 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche
45		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R _t 0,93 min, <i>m/z</i> (ES+) 418 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche
62		3-bromo- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,74 min, <i>m/z</i> (ES+) 495 [M + H] ⁺	2ª etapa: T = 50 °C
63		<i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,53 min, <i>m/z</i> (ES+) 431 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2ª etapa: durante la noche; T = 50 °C

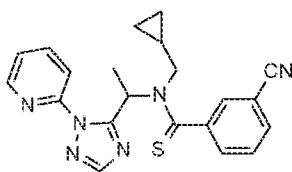
64		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,93 min, <i>m/z</i> (ES+) 503 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2 ^a etapa: durante la noche; T = 50 °C
65		<i>N</i> -metil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,49 min, <i>m/z</i> (ES+) 445 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2 ^a etapa: durante la noche; T = 50 °C
66		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,53 min, <i>m/z</i> (ES+) 431 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2 ^a etapa: durante la noche; T = 50 °C
67		<i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(trimetilsililmetil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 2,19 min, <i>m/z</i> (ES+) 517 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2 ^a etapa: durante la noche; T = 50 °C
68		3-ciano- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida	LCMS: (método 4) R _t 0,57 min, <i>m/z</i> (ES+) 338 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2 ^a etapa: durante la noche; T = 50 °C
69		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1,67 min, <i>m/z</i> (ES+) 449 [M + H] ⁺	Tiempo de reacción 2 ^a etapa: durante la noche; T = 50 °C

Ejemplo 46: *N*-prop-2-inil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetal (32 µl) a una disolución de *N*-[1*S*]-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (58 mg) en CH₂Cl₂ (0,7 ml) y se agita a reflujo durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (0,7 ml/0,7 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (23 mg) y se agita a 50 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre NaHCO₃ (ac. sat.) y EtOAc. Se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-prop-2-inil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (38 mg, 58%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,59 min, *m/z* (ES) 469 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptano/*i*PrOH/dietilamina 95:5:0,1, caudal 1 ml/min, t.a., λ 240 nm, *R*_t 14,1 min, ee>99%.

Ejemplo 47: 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]bencencarbotioamida



(i) 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida

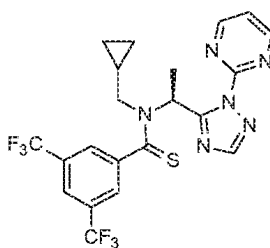
Se añade ácido 3-cianobenzoico (81 mg) a una disolución de *N*-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (60 mg) y DIPEA (287 µl) en EtOAc (6 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 534 µl) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte la mezcla entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica secuencialmente con agua, NaHCO₃ (ac. sat.) y NH₄Cl (ac. sat.). Se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida (160 mg, 85%). LCMS (método 1): *R*_t 2,32 min, *m/z* (ES⁺)=373 [M+H]⁺.

(ii) 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]bencencarbotioamida

Se añade reactivo de Lawesson (191 mg) a una disolución de 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida (160 mg) en tolueno (10 ml) y se agita a reflujo durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía y trituración con pentano para proporcionar 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]bencencarbotioamida (145 mg, 87%). LCMS (método 1): *R*_t 2,58 min, *m/z* (ES⁺) = 389 [M+H]⁺.

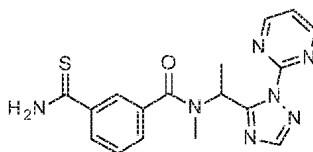
Ejemplo 70: 3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]bencencarbotioamida

N-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



Se añade reactivo de Lawesson (92 mg) a una disolución de *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (100 mg) en tolueno (5 ml) y se agita a reflujo durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía y trituración con pentano para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (61 mg, 59%). LCMS (método 4): *R*_t 2,19 min, *m/z* (ES⁺) = 501 [M+H]⁺.

Ejemplo 71: 3-carbamotioil-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida



5 Se añade trietilamina (0,1 ml) y sulfuro de amonio (ac. 40-48% en peso, 126 mg) a una disolución de 3-ciano-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (224 mg) en piridina (2 ml) y se agita a 50 °C durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se reparte la mezcla entre agua y CH₂Cl₂, se separan las capas y se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar 3-carbamothioil-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (62 mg, 24%). LCMS (método 4): Rt 0,41 min, *m/z* (ES+) = 368 [M+H]⁺.

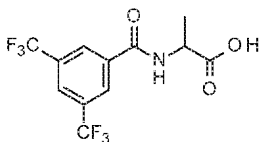
El compuesto de la preparación 72 indicado en la tabla 9 puede prepararse fundamentalmente como se describe en la preparación 71.

10

Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método de LCMS	Comentarios
72		3-carbamothioil- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 0,81 min, <i>m/z</i> (ES+) 436 [M + H] ⁺	-

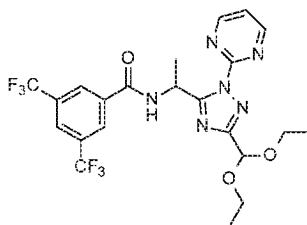
Preparación 55: Ácido 2-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoyl]amino]propanoico



15

Se añade DL-alanina (918 mg) a una disolución de NaOH (1,74 g) en agua (6,0 ml) y acetonitrilo (2,0 ml). Se enfría la mezcla hasta 0 °C, se añade cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (2,0 ml) y se agita a 0 °C durante 30 min. Se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se concentra a presión reducida, se añade HCl (ac. 12 M, 1,0 ml) y se filtra el sólido resultante. Se seca el sólido al vacío para proporcionar ácido 2-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoyl]amino]propanoico (3,00 g, 54%). LCMS (método 4): Rt 1,52 min, *m/z* (ES+) 330 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: *N*-[1-[5-(dietoximetil)-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



20

25

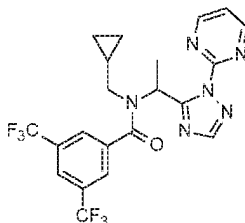
Se añade *N,N*-diisopropilamina (3,84 ml) a una mezcla de clorhidrato de 2,2-dietoxiacetamida (1,33 g), ácido 2-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoyl]amino]propanoico (3,00 g) y HATU (3,05 g) en DMF (10 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade 2-hidrazinopirimidina (1,20 g), seguido de AcOH (4,18 ml) y se agita a 80 °C durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (50 ml). Se lava la fase orgánica secuencialmente con NaHCO₃ (ac. sat.) y agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar *N*-[1-[5-(dietoximetil)-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (900 mg, 23%). LCMS (método 4): R_t 1,96 min, *m/z* (ES-) = 531 [M-H]⁻.

El compuesto del ejemplo 74 indicado en la tabla 10 puede prepararse fundamentalmente como se describe en el ejemplo 73.

Tabla 10

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método de LCMS	Comentarios
74		5-[1-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoyl]amino]etil]-1-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo	LCMS: (método 4) R _t 1,80 min, <i>m/z</i> (ES+) 499 [M + H] ⁺	

Ejemplo 48: *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



5 (i) 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida

Se añade K₂CO₃ (1,45 g) y ciclopropilmetanamina (560 µl) a 2-bromopropanamida (490 mg) en acetonitrilo (8 ml) y se agita a 80 °C durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (351 mg, 77%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,06-0,23 (2H, m), 0,44-0,58 (2H, m), 0,83-1,02 (1H, m), 1,36 (3H, d, *J* 6,9 Hz), 1,73 (1H, s a), 2,42 (1H, dd, *J* 12,4, 6,9 Hz), 2,55 (1H, dd, *J* 12,1, 6,6 Hz), 3,24 (1H, *J* 6,9 Hz), 5,39 (1H, s a), 7,18 (1H, s a).

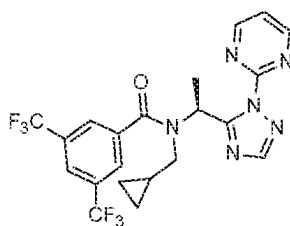
(ii) *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 6,2 ml) y DIPEA (4 ml) a una mezcla de 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (990 mg) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (2,02 g) en EtOAc (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con NaCl (ac. sat.), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre NaOH (ac. 1 M) y CH₂Cl₂, se separan las capas, se extrae la fase acuosa tres veces con CH₂Cl₂, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (2,37 g, 78%). LCMS: (método 2) R_t 1,52 min, *m/z* (ES-) = 381 [M-H]⁻.

(iii) *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetil (220 µl) a una disolución de *N*-(2-amino-1-metil-2-oxoetil)-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (408 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agita a reflujo durante 1,5 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (6 ml/0,6 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (183 mg) y se agita a 50 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre NaHCO₃ (ac. sat.) y EtOAc. Se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (173 mg, 33%). LCMS (método 5): R_t 2,16 min, *m/z* (ES+) = 485 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptano/iPrOH/dietilamina 95:5:0,1, caudal 1,3 ml/min, T = 30 °C, λ 240 nm, R_t 13,5 y 16,9 min.

Ejemplo 49: *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



(i) 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]

Se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (154 g) y DIPEA (113 ml) a [(1*R*)-(+)-lactamida (48,1 g) en CH₂Cl₂ (1,3 l) a 0 °C, se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 días. Se concentra a presión reducida, se reparte entre NaHCO₃ (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se disuelve el residuo en CH₂Cl₂. Se añade pentano, se filtra el precipitado y se reparte de nuevo entre NaHCO₃ (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil] (69,7 g, 48%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (3H, d, *J* 6,9 Hz), 2,43 (3H, s), 4,70 (1H, q, *J* 6,9 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,43-7,54 (2H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

(ii) (2*S*)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida

Se mezcla ciclopropilmetanamina (44 ml), 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil] (69,3 g) y K₂CO₃ (107 g) en acetonitrilo (700 ml) y se agita a 30 °C durante 6 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo mediante una cromatografía para proporcionar (2*S*)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29,7 g, 81%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,09-0,18 (2H, m), 0,44-0,57 (2H, m), 0,87-0,98 (1H, m), 1,35 (3H, d, *J* 6,9 Hz), 1,60 (1H, s a), 2,40 (1H, dd, *J* 12,1, 7,3 Hz), 2,54 (1H, dd, *J* 12,1, 6,6 Hz), 3,21 (1H, *J* 6,9 Hz), 5,31 (1H, s a), 7,14 (1H, s a).

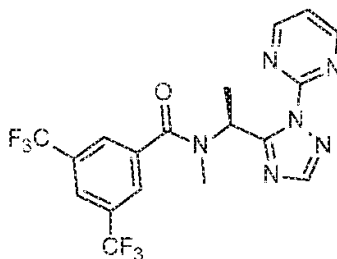
(iii) *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 185 ml) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (64,3 g) a una disolución de DIPEA (109 ml) y (2*S*)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29,5 g) en EtOAc (590 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, y se lava la fase orgánica con agua, NH₄Cl (ac. sat.) y NaOH (ac. 1 M). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante precipitación en CH₂Cl₂ y pentano para proporcionar *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (49,1 g, 62%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,61 min, *m/z* (ES⁺) = 383 [M+H]⁺.

(iv) *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetal (25,5 ml) a una disolución de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (48,7 g) en CH₂Cl₂ (490 ml) y se agita a reflujo durante 1 h 15 min. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (275 ml/275 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (16,9 g) y se agita a 50 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se filtra a través de Celite®, se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (ac. sat.), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía y precipitación en éter dietílico y éter de petróleo para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (29,7 g, 48%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,79 min, *m/z* (ES) = 485 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptano/*i*PrOH/dietilamina 95:5:0,1, caudal 1,3 ml/min, T = 30 °C, λ 240 nm, *R*_t 13,5 min, (*R*_t para el *R*-enantiómero, 16,9 min), ee>99%.

Ejemplo 75: *N*-metil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



(i) 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]

Se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (891 mg) y DIPEA (2,1 ml) a (*R*)-(+)-lactamida (891 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentra a presión reducida, se reparte entre NaHCO₃ (ac. sat.) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía para proporcionar 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil] (1,32 g, 54%). LCMS: (método 4) *R*_t 0,71 min, *m/z* (ES⁺) = 244 [M+H]⁺.

(ii) (2*S*)-2-(metilamino)propanamida

Se mezcla metanamina (2 M en THF, 1 ml), 4-metilbencensulfonato de [(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil] (243 mg) y K₂CO₃ (419 mg) en acetonitrilo (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar (2*S*)-2-(metilamino)propanamida (50% en peso, 46 mg, 22%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (3H, d, *J* 6,94 Hz), 1,84 (1H, s a), 2,19 (3H, s), 2,86 (1H, q, *J* 6,81 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,25 (1H, s a).

(iii) *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 320 μl) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (70 mg) a una disolución de DIPEA (140 μl) y (2*S*)-2-(metilamino)propanamida (50% en peso, 46 mg) en DMF (1,3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, se extrae la fase acuosa una vez con EtOAc y se lavan los extractos orgánicos reunidos con NaCl (ac. sat.). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (90% en peso de pureza, 82 mg, 80%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,28 min, *m/z* (ES⁻) = 341 [M-H]⁻.

(iv) *N*-metil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añade *N,N*-dimetilamida dimetilacetil (38 μl) a una disolución de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (90% en peso de pureza, 72 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agita a reflujo durante 1,5 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (0,5 ml/0,5 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (25 mg) y se agita a 50 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se filtra a través de Celite®, se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaCl (ac. sat.), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar *N*-metil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (41 mg, 49%). LCMS: (método 4) *R*_t 1,50 min, *m/z* (ES⁺) = 445 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Diacel Chiralpak IC-3 (150×4,6 mm), TFA al 0,1% en H₂O/TFA al 0,1% en MeCN, 48:52, caudal 0,3 ml/min, T = 25 °C, λ 235 nm, *R*_t 16,4 min (*R*_t para el *R*-enantiómero, 15,4 min), ee 99,3%.

Métodos analíticos

El análisis de las muestras en cada caso se realiza usando un sistema de autopurificación Waters (HPLC/MS) o un sistema de autopurificación Agilent (HPLC/MS) con una columna en fase inversa empleando uno de los métodos descritos a continuación. Las muestras se caracterizan mediante *m/z* y el tiempo de retención, o mediante espectroscopía de RMN usando un espectrómetro Bruker Avance 400.

Método 1:

Columna: Xterra MS C₁₈ 5 μm×4,6 mm×50 min

Eluyente: agua (A) y acetonitrilo (B)

Caudal: 0,6 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
2,0	5	95
4,0	5	95

Método 2:

Columna: Xterra MS C₁₈ 5 μm×4,6 mm×50 mm

ES 2 776 850 T3

Eluyente: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 2 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	70	30
0,5	70	30
2,5	5	95
2,8	5	95
2,9	70	30
3,0	70	30

5 Método 3:

Columna: Bischoff SC-03-150 Daisogel SP-120-ODS-AP 5,0 µm×3,0 mm×150 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 2 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
5,5	5	95
6,0	5	95
6,5	90	10
7,0	90	10

10

Método 4:

Columna: Xterra MS C18, 5 µm×4,6 mm×50 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 2 ml/min

15 Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	65	35
0,5	65	35
2,5	5	95
2,8	5	98
2,9	65	35
3,0	65	35

ES 2 776 850 T3

Método 5:

Columna: XBridge C18 5 μm ×2,1 mm×50 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 0,6 ml/min

5 Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,3	90	10
3,3	5	95
4,0	5	95

Método 6:

Columna: XBridge C18 2,5 μm ×2,1 mm×50 mm

Eluyente: amoníaco al 0,5% en agua (A) y amoníaco al 0,5% en acetonitrilo (B)

10 Caudal: 0,6 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,3	90	10
3,3	5	95
4,0	5	95

Método 7:

Columna: BEH C18 1,7 μm ×2,1 mm×50 mm

15 Eluyente: acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 0,55 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	95	5
0,4	95	5
0,8	65	35
1,2	45	55
2,5	0	100
3,3	0	100
3,31	95	5

4,0	95	5
-----	----	---

Método 8:

Columna: XBridge C18 3,5 µm×4,6 mm×50 mm

Eluyente: amoníaco al 0,1% en agua (A) y amoníaco al 0,1% en acetonitrilo (B)

5 Caudal: 1,00 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0,01	95	5
5,00	10	90
5,80	5	95
7,20	5	95
7,21	95	5
10,00	95	5

10 Todos los compuestos ejemplificados en los ejemplos 1 a 49 muestran uno o más de los siguientes: más del 80% de eficacia (EC₈₀) a 32 ppm en el ensayo de la pulga de gato *in vitro* (ensayo A); más del 80% de eficacia (EC₈₀) a 3,2 ppm en el ensayo de la moscarda de la oveja australiana *in vitro* (ensayo A); o más del 80% de eficacia (EC₈₀) a 10 ppm en el ensayo de la garrapata de perro *in vitro* (ensayo A). Todos los compuestos ejemplificados en los ejemplos 50 a 75 muestran uno o más de los siguientes: más del 50% de eficacia (EC₅₀) a 10 ppm en el ensayo de la pulga de gato *in vitro* (ensayo B); más del 50% de eficacia (EC₅₀) a 10 ppm en el ensayo de la moscarda de la oveja australiana *in vitro* (ensayo B); o más del 50% de eficacia (EC₅₀) a 20 ppm en el ensayo de la garrapata de perro *in vitro* (ensayo B).

Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gato) - Ensayo A

20 Una población de adultos mixta de pulgas se coloca en una placa de 96 pocillos con el formato adecuado que permite a las pulgas acceder y alimentarse de sangre tratada a través de un sistema de alimentación artificial. Las pulgas se alimentan de sangre tratada durante 24 h, tras lo cual se registra el efecto del compuesto. Se determina la actividad insecticida basándose en el número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 100 ppm: 1 a 11, 13 a 22, 24 a 32 y 34 a 49.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 18 mostró una EC₈₀ de 10 ppm.

Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gato) - Ensayo B

25 Se añaden los compuestos de ensayo a sangre bovina orgánica alojada en un recipiente de alimentación artificial. Se incluyen compuestos con actividad insecticida conocida como controles positivos. En cada vial se aspiran pulgas adultas que no se han alimentado recién surgidas a partir de una colonia de laboratorio. Las jaulas de ensayo se mantienen usando el aparato de alimentación artificial para permitir la ingestión del compuesto. Las pulgas se evalúan para el porcentaje de mortalidad a las 48 horas después de la infestación. Las pulgas que muestran un movimiento normal y/o capacidad de saltar se consideran viables, y las que no muestran movimiento se puntúan como muertas. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 50% (EC₅₀) de eficacia a 10 ppm: 50 a 61, 63 a 73 y 75.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 59 mostró una EC₅₀ de 1,6 ppm.

Actividad *in vitro* contra *Lucilia cuprina* (moscarda de la oveja australiana) - Ensayo A

35 Se usan huevos de moscarda recién puestos para sembrar una microplaca con el formato adecuado que contiene las sustancias de ensayo que se van a evaluar para la actividad antiparasitaria. Cada compuesto se ensaya mediante una dilución en serie para determinar su dosis eficaz mínima. Los compuestos de ensayos se sumergen en un medio nutritivo con una base de agar para permitir el desarrollo completo de los huevos en larvas de 3^{er}

estadio. La incubación dura 4 días a 28 °C y 60% de humedad relativa. También se registra la eclosión de huevos y se asegura el desarrollo de las larvas para identificar una posible actividad reguladora del crecimiento. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 32 ppm: 1 a 4, 6 a 33, 35 a 46, 48 y 49.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 41 mostró una EC₈₀ de 1 ppm.

5 Actividad *in vitro* contra *Lucilia cuprina* (moscarda de la oveja australiana) - Ensayo B

El compuesto formulado en suero bovino se dispensa en centelleo. Se añade una bobina de algodón dental a cada vial para absorber la disolución del compuesto. Se añaden larvas de *L. cuprina* a cada vial de tratamiento. Los viales se tapan y se mantienen durante 24 horas en una cámara ambiental a la temperatura, humedad y ciclo de luz/oscuridad adecuados. Las evaluaciones solo se realizan a las 24 horas, porque las larvas muertas después de 24 horas pueden ser canibalizadas por las que quedan vivas. Los viales se examinan para el porcentaje de mortalidad. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 50% (EC₅₀) de eficacia a 10 ppm: 50, 51, 53, 56 a 70, 72 y 75.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 59 mostró una EC₅₀ de 0,77 ppm.

Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata de perro) - Ensayo A

15 Se realiza un ensayo de contacto prerrevistiendo una microplaca con una dilución en serie del compuesto que permite evaluar la actividad antiparasitaria por contacto contra garrapatas. Después se distribuye una población de garrapatas adultas mixta en cada pocillo de la placa y se incuba a 28 °C y 80% de humedad relativa durante 7 días, durante los cuales se controla el efecto del compuesto de ensayo. La actividad acaricida se confirma si las garrapatas adultas están muertas. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 100 ppm: 1 a 4, 6, 9 a 15, 19, 20, 24, 26 a 32, 34 a 43 y 47 a 49.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 41 mostró una EC₈₀ de 32 ppm.

Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata de perro) - Ensayo B

25 Se usa una disolución de los compuestos de ensayo para revestir la pared interna de viales de vidrio que contienen un papel de filtro al fondo de cada vial. Un segundo papel de filtro también se reviste y se coloca en la tapa del vial. Se deja que los viales y las tapas se sequen durante la noche. Cada vial tratado se infesta con garrapatas. El contacto de las garrapatas con los residuos se induce manteniendo los viales en un entorno controlado, y la evaluación se realiza a las 48 horas después de la aplicación, en comparación con viales de vidrio no tratados y viales de vidrio tratados con disolvente. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 50% (EC₅₀) de eficacia a 20 ppm: 50, 54, 55, 58 a 63, 65, 67 a 70 y 73 a 75.

30 En este ensayo, el compuesto del ejemplo 59 mostró una EC₅₀ de 14 ppm.

Actividad *in vitro* contra hembras llenas de sangre de *Rhipicephalus microplus* (garrapata del ganado vacuno)

35 Se realiza un ensayo de contacto prerrevistiendo microplacas de 6 pocillos con una dilución en serie del compuesto que se va a evaluar para la actividad antiparasitaria. Se distribuyen 10 garrapatas hembra llenas de sangre de la cepa Ultimo resistente a compuestos de organofósforo en cada pocillo por triplicado. Después, las placas se incuban a 28 °C y 80% de humedad relativa. La evaluación se realiza 28 días después basándose en la mortalidad, la puesta de huevos y las larvas eclosionadas. Una indicación de la actividad de los compuestos de ensayo se demuestra mediante el número de hembras que:

- mueren con rapidez antes de poner huevos,

- sobreviven durante algún tiempo sin poner huevos,

40 - ponen huevos en los que no se han formado embriones,

- ponen huevos en los que se han formado embriones, a partir de los cuales no eclosionan larvas, y

- ponen huevos en los que se han formado embriones, a partir de los cuales eclosionan larvas normalmente dentro de 26 a 27 días.

45 En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 200 ppm: 1 a 4, 6 a 12, 14 a 25, 35 a 41, 44 a 46 y 48.

Actividad *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos mongoles (*Meriones unguiculatus*) (aplicación en pulverizado)

En el día 0, los jerbos son tratados con el compuesto de ensayo a una dosis concreta mediante aplicación por vertido. En el día +1 (+2), los animales son infestados con ninfas de *R. sanguineus*. Se deja que las garrapatas se

mantengan sobre los animales hasta que están repletas. Siete días después de la infestación, las ninfas totalmente llenas de sangre se desprenden, se recogen y se cuentan. Se mantienen hasta la muda para evaluar también la actividad reguladora del crecimiento del compuesto de ensayo. La eficacia para matar (y para regular el crecimiento) se expresa como la reducción en el número de garrapatas (y el número de garrapatas mudadas) en comparación con un grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbott:

5

$$\text{Corregido \%} = 100 \times \left(1 - \frac{n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento}} \right)$$

n = número de garrapatas vivas, T = grupo tratado, Co = grupo control/placebo.

En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 90% (EC₉₀) de eficacia a 32 mg/kg: 1, 8 a 12, 14, 16, 18 a 20, 23, 26, 28, 29, 31, 35, 37, 39 a 41, 44, 45, 48 y 49.

10 Actividad *in vivo* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata de perro) en conejos

En el día 0, los conejos son tratados con el compuesto de ensayo a una dosis concreta mediante aplicación por pulverización solo en las orejas. En el día +1, los animales son infestados en las orejas con garrapatas adultas de *R. sanguineus* (proporción sexual, 1:1). La evaluación de la eficacia se realiza 24 h, 48 h y 72 h después de la infestación contando el número de garrapatas muertas y vivas recuperadas de los animales. La eficacia se expresa como una comparación con un grupo tratado con placebo usando la fórmula de Abbott:

15

$$\text{Corregido \%} = 100 \times \left(1 - \frac{n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento}} \right)$$

n = número de garrapatas, T = grupo tratado, Co = grupo control/placebo.

En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 90% (EC₉₀) de eficacia a 60 mg/m²: 28, 32, 35, 40, 41 y 48.

20 Actividad *in vivo* contra piojos (*Polyplax serrata*) en ratones (vía tópica)

Se tratan ratones infectados de forma natural con *P. serrata* con el compuesto de ensayo formulado en el día 0 mediante aplicación por vertido. En el día +4 y +14 se evalúa la eficacia contando el número de piojos vivos con una lupa binocular. La eficacia en los dos momentos se expresa como una comparación del número de piojos contados en el mismo ratón antes del tratamiento, usando la fórmula de Henderson y Tilton, también tomando en cuenta el número de piojos encontrados en ratones tratados con la formulación vacía (grupo de placebo):

25

$$\text{Corregido \%} = 100 \times \left(1 - \frac{n \text{ en Co antes del tratamiento} \times n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento} \times n \text{ en T antes del tratamiento}} \right)$$

n = número de piojos, T = grupo tratado, Co = grupo control/placebo.

En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 90% (EC₉₀) de eficacia a 32 mg/kg: 1, 7, 10 a 12, 15 a 21, 24, 25, 27, 28, 30, 35 a 41, 48 y 49.

30 Actividad de los compuestos contra una infestación por garrapatas experimental con *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en ganado vacuno

Se realizaron estudios para evaluar la actividad curativa y profiláctica de los compuestos contra la garrapata del ganado vacuno *R. (B.) microplus*, cuando se administran como un vertido sobre ganado vacuno infestado de modo experimental. Adultos jóvenes de ganado vacuno (aproximadamente 80-250 kg, n = 5 por grupo) son alojados individualmente en corrales techados, pero expuestos a las condiciones ambientales.

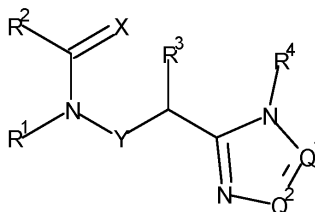
35

Durante una fase de aclimatación de 30 días, todos los animales fueron infestados tres veces por semana en la región dorsal del cuello con aproximadamente 5000 larvas de *R. (B.) microplus* por infestación. Al final del periodo de aclimatación, los animales fueron tratados con una formulación experimental que se vierte sobre la línea de la espalda de cada ternero (día 0). Para la formulación experimental, el compuesto se disuelve (por ejemplo) en alcohol

- 5 bencílico, carbonato de propileno e isopropanol. La dosis se ajusta para lograr una dosis puntual de ≤ 10 mg/kg de peso corporal. Después del tratamiento, la infestación de los animales con larvas de *R. (B.) microplus* continúa a una frecuencia de dos infestaciones por semana hasta el final del estudio. Comenzando en el día 1 después del tratamiento, se recogen garrapatas hembra adultas llenas de sangre a diario de cada animal según Holdsworth *et al.* (W.A.A.V.P. guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (Ixodidae) on ruminants, Vet. Parasitol., 136(1):29-43 (2005)). Esta configuración permite evaluar la eficacia curativa (aparición de la eficacia), así como la protección residual. La infestación de los animales y la recolección diaria de las garrapatas continúa hasta el día 77 del estudio.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula:



5 en la que:

X es O o S;

Q¹ y Q² son independientemente CR⁵ o N, con la condición de que al menos uno de Q¹ y Q² es N;

Y es un enlace directo o CH₂;

10 R¹ es H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: CN, CONH₂, COOH, NO₂ y -Si(CH₃)₃; haloalquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; haloalqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; haloalquino C₂-C₆; (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂, en la que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o haloalquilo C₁-C₃;

15 R² es fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en la que el fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, con la condición de que el sustituyente o sustituyentes no estén sobre cualquiera de los carbonos adyacentes al carbono unido al grupo



y cada uno se selecciona independientemente de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, COOH y C(S)NH₂;

R³ es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;

20 R⁴ es piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en la que la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina están opcionalmente sustituidas con un sustituyente seleccionado de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halógeno o hidroxilo; y

R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, alcoxi C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)C(O)- o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-;

o una de sus sales.

25 2.- El compuesto o la sal según la reivindicación 1, en el que Y es un enlace directo.

3.- El compuesto o la sal según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que X es O.

4.- El compuesto o la sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ es metilo.

5.- El compuesto o la sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q¹ es N, Q² es CR⁵, y R⁵ es H, metilo o (CH₃CH₂O)₂CH-.

30 6.- El compuesto o la sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃.

7.- El compuesto o la sal según la reivindicación 6, en el que R⁴ es 2-pirimidina.

35 8.- El compuesto o la sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-, 2,2-diclorociclopropil-CH₂-, H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂- o CNCH₂-.

9.- El compuesto o la sal según la reivindicación 8, en el que R¹ es ciclopropil-CH₂-, CH≡C-CH₂-, H o CH₃.

- 10.- El compuesto o la sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-ciano-5-trifluorometilfenilo o 2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-ilo.
- 5 11.- El compuesto o la sal según la reivindicación 10, en el que R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.
- 12.- El compuesto o la sal según la reivindicación 1, que es *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, *N*-prop-2-inil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida, o *N*-metil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.
- 10 13.- Una formulación que comprende un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un vehículo aceptable.
- 14.- Un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en terapia.
- 15.- Un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el control de ectoparásitos sobre un animal.
- 16.- El compuesto o la sal según la reivindicación 1, que es:
- 15 *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
 3,5-dicloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
 3,5-dicloro-*N*-propil-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometoxi)benzamida;
N-[(3-clorofenil)metil]-3-ciano-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]benzamida;
- 20 3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-*N*-propil-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
 3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida;
- 25 *N*-(2-fluoroetil)-*N*-[2-[1-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida;
N-(oxetan-3-ilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-(cianometil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-prop-2-inil-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 30 *N*-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-fluoroetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida;
- 35 *N*-(3-fluoropropil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-*N*-(2-fluoroetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida;
 3-cloro-*N*-(2-fluoroetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida;
- 40 3-cloro-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida;

- 3-cloro-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-carboxamida;
N-(2-fluoroetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-fluoropropil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
N-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[5-metil-2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
N-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 10 3-cloro-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida;
3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida;
3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(5-metoxipirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 15 3-cloro-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[2-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]propil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-prop-2-inil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-prop-2-inil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il)etil]bencencarbotioamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 25 *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-carboxamida;
3-ciano-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
N-etil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
3-ciano-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
- 30 *N*-(cianometil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-etil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-ciano-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 35 *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(5-metil-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;

- N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 5 *N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)-*N*-(trimetilsililmetil)benzamida;
- 3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
- N*-[(1*S*)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)bencencarbotioamida;
- 3-carbamotioil-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida;
- 10 3-carbamotioil-*N*-metil-*N*-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N*-[1-[5-(dietoximetil)-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 5-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]etil]-1-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo; o
- N*-metil-*N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.
- 15 17.- El compuesto o la sal según la reivindicación 1, que es *N*-[(1*S*)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.