

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 866 109**

(51) Int. Cl.:

A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2017 PCT/EP2017/060356**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17191102**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2017 E 17720147 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021 EP 3452463**

(54) Título: **Derivados de piridiniltriazol sustituidos con amida y usos de estos**

(30) Prioridad:

03.05.2016 EP 16168165

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

19.10.2021

(73) Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%) Müllerstrasse 178 13353 Berlin, DE

(72) Inventor/es:

**COLLIN, MARIE-PIERRE;
KOLKHOF, PETER;
NEUBAUER, THOMAS;
FÜRSTNER, CHANTAL;
POOK, ELISABETH;
WITTWER, MATTHIAS, BEAT;
LUSTIG, KLEMENS;
BUCHMÜLLER, ANJA;
TINEL, HANNA;
DRÖBNER, KAROLINE;
MONDRITZKI, THOMAS;
SCHIRMER, HEIKO;
KRETSCHMER, AXEL;
SCHMECK, CARSTEN;
WASNaire, PIERRE y
CERNECKA, HANA**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 866 109 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridiniltriazol sustituidos con amida y usos de estos

La presente invención se refiere a derivados de 5-(carboxamida)-1-pirimidinil-1,2,4-triazol novedosos, a procedimientos para la preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos o composiciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales y cardiovasculares.

5 La vasopresina es una neurohormona que básicamente regula la homeostasis del agua y el tono vascular. Se produce en las neuronas endócrinas especializadas en el *Nucleus supraopticus* y *N. paraventricularis* en la pared del tercer ventrículo (hipotálamo) y se transporta desde ahí a lo largo de los procedimientos neuronales hacia los lóbulos posteriores de la hipófisis (neurohipófisis). Ahí, la hormona se libera en el torrente sanguíneo en respuesta a diferentes 10 estímulos fisiológicos y patofisiológicos.

10 Una regulación neurohormonal afectada se manifiesta esencialmente en una elevación del tono simpático y la activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Mientras la inhibición de estos 15 componentes por bloqueantes del receptor beta por una parte y por inhibidores de ECA o bloqueantes del receptor de angiotensina por la otra es ahora una parte inherente del tratamiento farmacológico de enfermedades cardiovasculares, la elevación inadecuada de la secreción de vasopresina actualmente todavía no se trata de forma no adecuada.

15 La vasopresina ejerce su acción principalmente por la unión a tres receptores, que se clasifican como receptores V1a, V1b y V2 y que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G.

20 Los receptores V2 se ubican en el epitelio tubular distal y el epitelio de los túbulos colectores en el riñón. Su activación hace estos epitelios permeables al agua. Este fenómeno se debe a la incorporación de acuaporinas (canales de agua especiales) en la membrana luminal de las células epiteliales. En consecuencia, la inhibición farmacológica de la 25 acción de la vasopresina en el receptor V2 resulta en la mayor excreción de orina. Por ende, los fármacos con actividad antagonista V2 parecen en particular adecuados para el tratamiento de todas las enfermedades y afecciones que se asocian con una sobrecarga del cuerpo con agua.

25 Los receptores V1b (también denominados receptores V3) son principalmente detectables en el sistema nervioso central. Junto con la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la vasopresina regula la secreción basal e inducida por el estrés de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por el receptor V1b.

30 Los receptores V1a se ubican principalmente en las células del músculo liso vascular (CMLV) pero también en los cardiomiositos, los fibroblastos y las células renales especializadas como células mesangiales glomerulares o células de la mácula densa que controlan la liberación de renina [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG, Cell Signal., 28(3), 224-233, (2016)]. La activación del receptor V1a de CMLV por la vasopresina da lugar a la liberación del calcio intracelular y la vasoconstricción. Por ende, la estimulación de los receptores V1a de CMLV provoca una mayor resistencia vascular y mayor poscarga cardíaca. El gasto cardíaco se ve afectado adversamente 35 por la vasoconstricción mediada por V1a. El aumento en la poscarga y estimulación directa de los receptores V1a en los cardiomiositos puede provocar hipertrofia y remodelación cardíaca lo que incluye fibrosis. Los ratones con sobreexpresión específica cardíaca del receptor V1a desarrollan hipertrofia cardíaca que provoca la dilatación y disfunción ventricular izquierda, lo que sugiere un rol esencial para el receptor V1a en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca [Li X, Chan TO, Myers V, Chowdhury I, Zhang XQ, Song J, Zhang J, Andrel J, Funakoshi H, Robbins J, Koch WJ, Hyslop T, Cheung JY, Feldman AM, Circulation.; 124, 572-581 (2011)].

40 El receptor V1a también se expresa en la vasculatura medular y cortical renal, en la que media la vasoconstricción de los vasos renales y afecta al flujo sanguíneo renal integral. Por ende, la activación del receptor V1a puede disminuir el flujo sanguíneo medular renal induciendo otros procedimientos patológicos como hipoxia tisular, menor oxígeno y por ende suministro de energía para procedimientos de transporte tubular así como también daños directos de células mesangiales y mácula densa. Se demostró que la activación del receptor V1a mesangial media la señalización de TGFβ y provoca un aumento en la producción de colágeno IV. Mientras que la señalización contribuye con la acumulación de matriz extracelular y remodelación en el riñón, se cree que vías de señalización similares ocurren en las células cardíacas especialmente después de infarto de miocardio, lo que enfatiza el rol central del receptor V1a en el desarrollo de procedimientos hipertróficos y fibróticos en respuesta a niveles patofisiológicos de vasopresina elevados [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG. Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. Cell Signal., 28(3), 224-233 (2016)].

45 Debido a que los receptores V1a se expresan principalmente en las CMLV y por ende participan en la función vascular, es concebible una relación con enfermedades vasculares como la enfermedad arterial periférica (EAP) que incluye claudicación e isquemia crítica de los miembros así como también disfunción microvascular coronaria (DMP).

50 55 Aparte de esto, los receptores V1a también se expresan en las plaquetas humanas y en el hígado. El significado de receptores V1a de placa no se entiende por completo aunque la vasopresina induce la agregación de plaquetas humanas por el receptor V1a a altas concentraciones *ex vivo*. Por ende, la inhibición de la agregación de plaquetas

inducida por vasopresina por antagonistas del receptor V1a es un ensayo farmacológico *ex vivo* útil que usa el tejido humano que expresa endógenamente el receptor V1a [Thibonnier M, Roberts JM, J Clin Invest.; 76:1857-1864, (1985)].

La vasopresina estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis mediante la activación del receptor V1a hepático.

5 Estudios con animales han demostrado que la vasopresina reduce la tolerancia a la glucosa que podría inhibirse por un antagonista del receptor V1a proveyendo así una relación del receptor V1a de vasopresina con la diabetes mellitus. [Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, Magnan C, Philippe E, Paradis V, Foufelle F, Hainault I, Enhorning S, Velho G, Roussel R, Bankir L, Melander O, Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. Diabetologia, 58(5), 1081-1090, (2015)].

10 Se ha demostrado que la vasopresina contribuye con el desarrollo de albuminuria y a la nefropatía inducida por diabetes en modelos animales, lo que es coherente con los hallazgos epidemiológicos en seres humanos.

15 Recientemente se descubrió que la vasopresina también parece tener un papel causal en el desarrollo de preeclampsia. La infusión crónica de vasopresina durante el embarazo en ratones es suficiente para inducir todos los fenotipos fetales y maternos principales asociados con la preeclampsia humana, que incluyen hipertensión específica del embarazo [Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, Min JY, Sandgren JA, Pearson NA, Leslie KK, Hunter SK, Zamba GK, Gibson-Corley KN, Grobe JL. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. Hypertension. 64(4), 852-859, (2014)].

20 20 Los niveles de vasopresina pueden elevarse en mujeres con dismenorrea (un trastorno ginecológico que se caracteriza por el dolor y calambres pélvicos cíclicos) durante la menstruación, que parecen aumentar la contracción del músculo liso miometrial. Se descubrió recientemente que un antagonista del receptor V1a de vasopresina selectivo (relcovaptan/SR-49059) puede reducir las contracciones intrauterinas provocadas por la vasopresina.

25 25 Por estas razones, los agentes que inhiben la acción de la vasopresina en el receptor V1a parecen adecuados para el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares. En particular, los agentes que inhiben la acción de la vasopresina selectivamente en el receptor V1a ofrecen un perfil especialmente ideal para el tratamiento de pacientes normovolémicos de otro modo, es decir aquellos que no son elegibles para descongestión mediante, por ejemplo, altas dosis de diuréticos de asa o antagonistas V2 y en los que puede no desearse la acuaresis inducida por la inhibición de V2.

30 30 Determinados derivados de 4-fenil-1,2,4-triazol-3-ilo se describieron en el documento WO 2005/063754-A1 y el documento WO 2005/105779-A1 para actuar como antagonistas del receptor V1a de vasopresina que son útiles para el tratamiento de trastornos ginecológicos, en particular trastornos menstruales como dismenorrea.

35 35 En el documento WO 2011/104322-A1, un grupo particular de 1,2,4-triazol-3-onas unidas con bis-ariilo, que incluye derivados de 5-fenil-1,2,4-triazol-3-ilo y 1-fenil-1,2,3-triazol-4-ilo de estas, se ha desvelado como antagonistas de los receptores V2 y/o V1a de vasopresina que son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares. Los compuestos descritos, sin embargo, no muestran suficiente selectividad respecto del receptor V1a y muestran mayormente una actividad combinada en ambos receptores V1a y V2 de vasopresina. A pesar de todo, como se indica anteriormente, una alta afinidad así como también selectividad para el receptor V1a es un requisito previo deseable para el tratamiento de afecciones en las que una descongestión no es deseable y puede provocar una homeostasis de fluido corporal desregulado que incluye menor osmolalidad de plasma sanguíneo en individuos normovolémicos de otro modo.

40 40 En el documento WO 2016/071212-A1 se han desvelado determinados derivados de 5-(hidroxialquil)-1-fenil-1,2,4-triazol, que actúan como antagonistas potentes de ambos receptores V1a y V2 de vasopresina y, asimismo, exhiben una potencia acuarética significativamente potenciada *in vivo* después de la aplicación oral. Se describe que los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares y renales. A pesar de todo, como se indica anteriormente, una alta afinidad así como también selectividad para el receptor V1a es un requisito previo deseable para el tratamiento de afecciones en las que una descongestión no es deseable y puede provocar una homeostasis de fluido corporal desregulado que incluye menor osmolalidad de plasma sanguíneo en individuos normovolémicos de otro modo.

45 50 Un perfil de actividad con una alta selectividad para el receptor V1a tiene un bajo potencial de provocar efectos secundarios fuera del objetivo no deseado y ayudaría también a reducir la cantidad de sustancia que será necesaria para lograr y mantener el efecto terapéutico deseado, limitando así el potencial de efectos secundarios inaceptables y/o interacciones fármaco-fármaco indeseadas durante el tratamiento de pacientes que podrían ya tener alto riesgo, tal como, por ejemplo, en enfermedades agudas o crónicas del corazón y riñón.

55 55 El problema técnico a resolver de acuerdo con la presente invención puede entonces observarse al identificar y proveer nuevos compuestos que actúan como potentes antagonistas del receptor V1a de vasopresina. Otro objeto de la invención es identificar y proveer nuevos compuestos con una alta afinidad y selectividad *vis-à-vis* el receptor V1a de vasopresina. Se pretende que los compuestos eviten inducir la acuaresis por la inhibición de V2. También se pretende que los compuestos tengan un perfil terapéutico similar o mejor en comparación con los compuestos conocidos de la

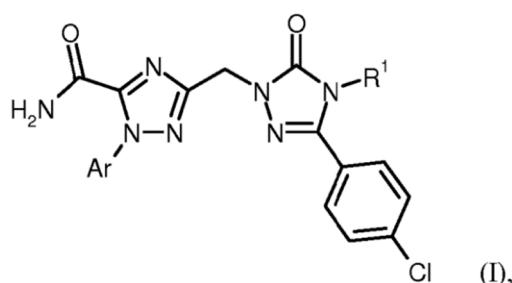
técnica previa, por ejemplo con respecto a sus propiedades *in vivo*, por ejemplo sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y/o su perfil metabólico y/o su relación dosis-actividad.

Sorprendentemente, se descubrió que determinados derivados de 5-(carboxamida)-1-piridinil-1,2,4-triazol representan antagonistas altamente potentes y selectivos del receptor V1a. Este perfil específico representa los compuestos de la

5 presente invención útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, que se asocian con la activación del receptor V1a. Los compuestos de la presente invención son en particular útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales y cardiovasculares en sujetos que no padecen sobrecarga de fluido y quienes por ende no deberían descongestionarse.

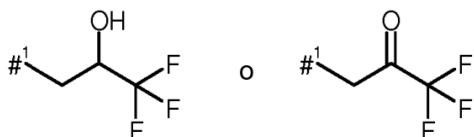
10 Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades y estados inducidos por una enfermedad en seres humanos y otros mamíferos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 5-(carboxamida)-1-piridinil-1,2,4-triazol de fórmula general (I)



15 en la que

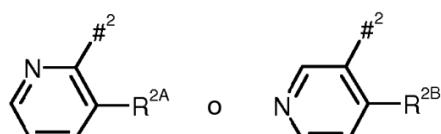
R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

#¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

20 Ar representa un grupo de fórmula



en la que

#² representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

25 R^{2A} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, un átomo de bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, etoxicarbonilo y -C(=O)NH₂,

R^{2B} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, trifluorometilo y etoxicarbonilo.

Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden estar presentes también en forma de sus sales, solvatos y/o solvatos de las sales.

La expresión “que comprende” cuando se usa en la memoria descriptiva incluye “que consiste en”.

30 Si dentro del presente texto cualquier ítem se denomina “como se menciona en el presente documento”, significa que puede mencionarse en cualquier lugar del presente texto.

Las expresiones según se mencionan en el presente texto tienen los siguientes significados:

La expresión “alquilo C₁-C₄” significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo o un isómero de estos. En particular, tal grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono (“alquilo C₁-C₄”), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo isobutilo, o *terc*-butilo, más en particular 1, 2 o 3 átomos de carbono (“alquilo C₁-C₃”), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, incluso más en particular un grupo metilo.

Es posible para los compuestos de fórmula general (I) que existan como variantes isotópicas. La invención por ende incluye una o más variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I), en particular los compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio.

- 5 La expresión “variante isotópica” de un compuesto o un reactivo se define como un compuesto que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen tal compuesto.
- La expresión “variante isotópica del compuesto de fórmula general (I)” se define como un compuesto de fórmula general (I) que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen tal compuesto.
- 10 La expresión “proporción no natural” significa una proporción de tal isótopo que es mayor que su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos a aplicar en este contexto se describen en “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.
- Ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos estables y radioactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente.
- 15 Con respecto al tratamiento y/o prevención de los trastornos especificados en el presente documento la o las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio (“compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio”). Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) en los que uno o más isótopos radioactivos, tales como ^3H o ^{14}C , se incorporan y son útiles, por ejemplo, en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Estos isótopos se prefieren en particular por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{18}F o ^{11}C , pueden incorporarse en un compuesto de fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de imagenología *in vivo*. Los compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio y que contienen ^{13}C pueden usarse en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios clínicos o preclínicos.
- 20 Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse generalmente por procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos en los esquemas y/o ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de tal reactivo, preferentemente por un reactivo que contiene deuterio. Según los sitios de deuteration deseados, en algunos casos el deuterio de D_2O puede incorporarse ya sea directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar tales compuestos. El gas de deuterio es también útil para incorporar deuterio en las moléculas. La deuteration catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una ruta directa para la incorporación de deuterio. Los catalizadores de metal (es decir Pd, Pt y Rh) en presencia de gas de deuterio puede usarse para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y unidades estructurales sintéticas están comercialmente disponibles de compañías tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EUA y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NY, EUA.
- 25 La expresión “compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio” se define como un compuesto de fórmula general (I), en el que uno o más átomos de hidrógeno se remplazan por uno o más átomos de deuterio y en el que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de alrededor de 0,015 %. En particular, en un compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es mayor que el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % u 80 %, preferentemente mayor que el 90 %, 95 %, 96 % o 97 %, incluso más preferentemente mayor que el 98 % o 99 % en tal o tales posiciones. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otra u otras posiciones deuteradas.
- 30 La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (tales como, por ejemplo, la acidez [C. L. Perrin y col., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], la basicidad [C. L. Perrin y col., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], la lipofilia [B. Testa y col., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula y puede resultar en cambios en la proporción del compuesto principal a metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Tales cambios pueden resultar en determinadas ventajas terapéuticas y por ende pueden preferirse en algunas circunstancias. Se reportaron menores tasas de metabolismo y cambios metabólicos, cuando la relación de metabolitos cambia (A. E. Mutlib y col., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco principal y metabolitos pueden tener importantes consecuencias con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio. En algunos casos la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito tóxico o indeseado y potencia la formación de un metabolito deseado (por ejemplo, Nevirapine: A. M. Sharma y col., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib y col., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos el principal efecto de la deuteration es reducir la tasa de depuración sistémica. Como resultado, la semivida biológica del compuesto aumenta. Los potenciales beneficios clínicos incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con menores niveles de máximos y mayores niveles mínimos. Esto podría resultar en menores efectos secundarios y mayor eficacia, según la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto particular. ML-337 (C. J. Wenthur y col., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun y col.,

WO2012/112363) son ejemplos para este efecto de deuterio. Se reportaron aun otros casos en los que menores tasas de metabolismo resultan en un aumento en la exposición del fármaco sin cambiar la tasa de depuración sistémica (p. ej. Rofecoxib: F. Schneider y col., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais y col., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener menores requisitos de dosificación (por ejemplo, menor cantidad de dosis o menor dosificación para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir menores cargas de metabolitos.

Un compuesto de fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque del metabolismo. Para optimizar los efectos descritos anteriormente en las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse los compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio que tienen un determinado patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. En particular, el o los átomos de deuterio del o los compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio se unen a un átomo de carbono y/o se ubican en tales posiciones del compuesto de fórmula general (I), que son sitios de ataque para metabolizar enzimas tales como, por ejemplo, citocromo P₄₅₀.

Cuando en el presente documento se usa la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que también significa un solo compuesto, sal, polimorfo, hidrato, solvato o similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir el aislamiento a un nivel útil de pureza de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente un centro asimétrico, según la ubicación y naturaleza de los varios sustituyentes deseados. Es posible que un átomo de carbono asimétrico esté presente en la configuración (R) o (S), lo que puede resultar en mezclas racémicas. En determinadas instancias, es posible que la asimetría también esté presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y separación de tales materiales puede lograrse mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos se pueden obtener mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereoisómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos adecuados el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de CLAR que usan una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegidas óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de CLAR adecuadas que usan una fase quiral están comercialmente disponibles, tales como las fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre varias otras, que se seleccionan de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse también por síntesis quirales usando materiales de partida ópticamente activos. Para distinguir diferentes tipos de isómeros unos de otros se hace referencia a la IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros simples o como cualquier mezcla de tales estereoisómeros, por ejemplo isómeros (R) o (S), en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero simple, por ejemplo un enantiómero simple o un diastereómero simple, de un compuesto de la presente invención se logra por cualquier estado adecuado del procedimiento de la técnica, como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Asimismo, es posible para los compuestos de la presente invención que existan como tautómeros. La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros simples o como cualquier mezcla de tales tautómeros, en cualquier proporción.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen en que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención se oxida. La presente invención incluye todos tales N-óxidos posibles.

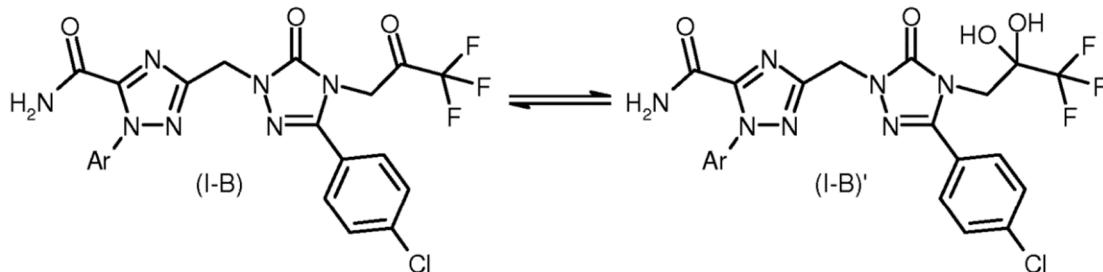
La presente invención también cubre formas útiles de los compuestos de la presente invención, tales como, hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y/o co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. Es posible para la cantidad de disolventes polares, en particular agua, que existan en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos,

respectivamente, son posibles. La presente invención incluye todos tales hidratos o solvatos. Los hidratos se prefieren solvatos en el contexto de la presente invención.

En particular, los derivados de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropilo de fórmula (I-B) de acuerdo con la invención (*forma cetona*) pueden estar presentes también en la forma 3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropilo (I-B)' (*forma hidrato*) (véase el esquema 1 más adelante); ambas formas están expresamente abarcadas por la presente invención.

5 **Esquema 1**



Asimismo, es posible que los compuestos de la presente invención existan en forma libre, por ejemplo como base libre, como ácido libre o como zwitterión o que existan en forma de sal. Tal sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, que se usa habitualmente en farmacia o que se usa, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

10 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánica o inorgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que soporta un átomo de nitrógeno, en una cadena o un anillo, por ejemplo, que es lo suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico o "ácido mineral", tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo o con un ácido orgánico, como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoilo)-benzoico, camfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 20 naftalinodisulfónico, canforsulfónico, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adipico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico o tiociánico, por ejemplo.

25 Asimismo, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es lo suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio, magnesio o estroncio o una sal de aluminio o cinc o una sal de amonio derivada del amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria con de 1 a 20 átomos de carbono, como tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metil-glucamina, N,N-dimetil-glucamina, N-etyl-glucamina, 1,6-hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, seritol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol o una sal con un ion de amonio cuaternario con de 1 a 20 átomos de carbono, tal como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, N-bencil-N,N,N-trimetilamonio, colina o benzalconio.

30 Los expertos en la técnica reconocerán además que es posible que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se preparen por reacción de los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico adecuado por cualquiera de una diversidad de procedimientos conocidos. De manera alternativa, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo de compuestos ácidos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con la base adecuada por diversos procedimientos conocidos.

35 La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales simples o como cualquier mezcla de tales sales, en cualquier proporción.

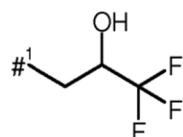
40 En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de los intermedios y de los ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como forma de sal con la correspondiente base o ácido, la composición estequiométrica exacta de tal forma de sal, según se obtiene por el respectivo procedimiento de preparación y/o purificación, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

A menos que se especifique de otro modo, los sufijos de nombres químicos o las fórmulas estructurales con relación a las sales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio", o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", por ejemplo, significa una forma de sal, cuya estequiometría no se especifica.

5 Esto se aplica análogamente a casos en los que los intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o las sales de estos se obtienen, por los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con (en caso de definirse) composición estequiométrica desconocida.

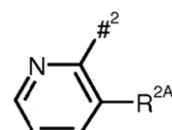
Asimismo, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfo simple o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

10 En una realización diferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), *supra*, en la que R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

#¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno, Ar representa un grupo de fórmula



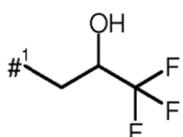
15 en la que

#² representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

R^{2A} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, un átomo de bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, etoxicarbonilo y -C(=O)NH₂,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

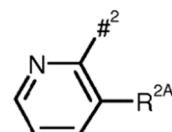
20 En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I), *supra*, en la que
R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

25 #¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

Ar representa un grupo de fórmula



en la que

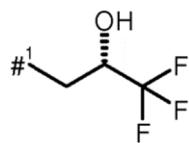
#² representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

30 R^{2A} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

De acuerdo con otra realización preferida, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que

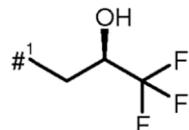
R¹ representa un grupo (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo de fórmula



en la que

#¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,
o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

- 5 R¹ representa un grupo (2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo de fórmula



en la que

#¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,
o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

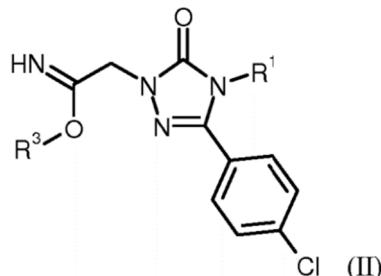
- 10 En otra realización particular del primer aspecto, la presente invención abarca combinaciones de dos o más de las realizaciones mencionadas anteriormente con el título "otras realizaciones del primer aspecto de la presente invención".

La presente invención abarca cualquier sub-combinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de fórmula general (I), *supra*.

- 15 La presente invención abarca cualquier sub-combinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de los compuestos intermedios de fórmula general (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VIII), (VIII). La presente invención abarca los compuestos de fórmula general (I) que se divultan en la sección Ejemplos de este texto, más adelante.

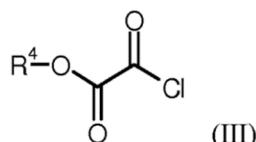
De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se define anteriormente, dichos procedimientos comprenden el paso

- 20 [A] de permitir un compuesto intermedio de fórmula (II):

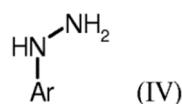


en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente y
R³ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), en particular un grupo metilo,

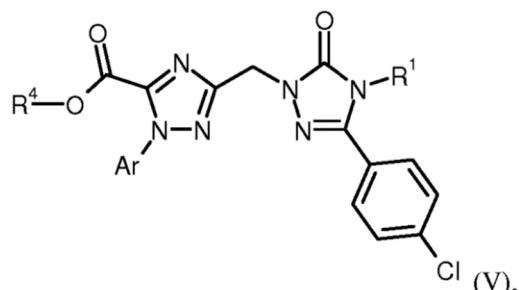
para reaccionar en un primer paso en presencia de una base con un compuesto de fórmula general (III):



- 25 en la que
R⁴ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), en particular un grupo metilo,
para proporcionar un compuesto intermedio, que luego se deja reaccionar en presencia de una base y,
opcionalmente, una sal de cobre, en un segundo paso con un compuesto de hidrazina de fórmula general (IV) o
una respectiva sal de este



en la que Ar es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, proporcionando así un compuesto de fórmula general (V):

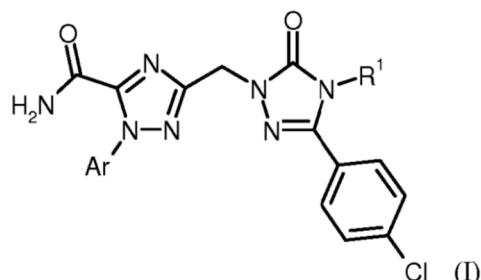


5 en la que R^1 y Ar son como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente y

R^4 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en particular un grupo metilo,

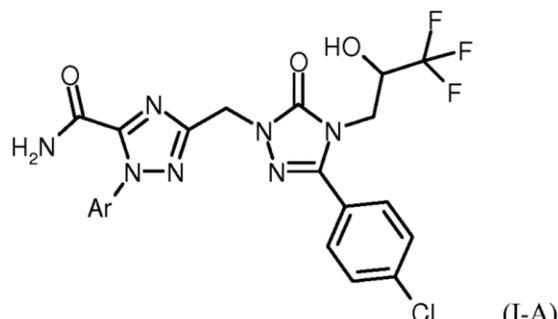
seguido por un paso posterior

10 [B] de permitir que el compuesto de fórmula (V) obtenido en el paso [A] reaccione con amoníaco proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



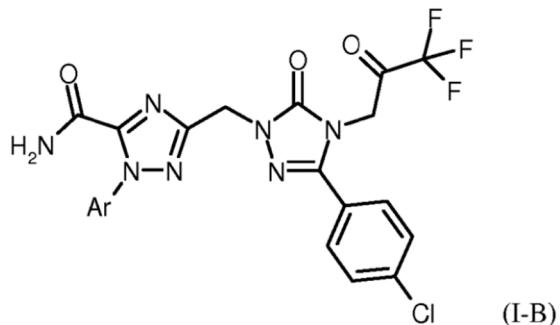
en la que R^1 y Ar son como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, opcionalmente seguido por el paso

[C] conversión de los alcoholes de fórmula general (I-A):



15

en la que Ar es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, a las cetonas de fórmula general (I-B):



en la que Ar es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, usando procedimientos de oxidación conocidos,

5 cada [A], [B] y [C] opcionalmente seguidos, si corresponde, por (i) separar los compuestos de fórmula (I) así obtenidos en sus respectivos enantiómeros y/o (ii) convertir los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por el tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.

10 La presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la presente invención de fórmula general (I), en la que tales procedimientos comprenden los pasos como se describe en la sección experimental en el presente documento.

15 Los esquemas y procedimientos descritos más adelante ilustran rutas sintéticas a los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Está claro para el experto en la técnica que el orden de transformaciones como se exemplifica en los esquemas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 puede modificarse de varios modos. El orden de transformaciones a modo de ejemplo en estos esquemas no pretende por ende ser limitante. Asimismo, la 20 interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴ y Ar puede lograrse antes y/o después de los ejemplos de transformaciones. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen las que introducen una 25 funcionalidad que permite más interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son conocidos por el experto en la técnica (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

30 La ciclación multicomponente (II) → (V) se lleva a cabo haciendo reaccionar primero imidato de fórmula (II) con un cloruro ácido de fórmula (III) en presencia de una base para formar un intermedio que en un paso posterior se hace reaccionar con compuesto de hidrazina de arilo de fórmula (IV). Habitualmente, el intermedio formado no se aísla y la reacción sobre los dos pasos se realiza en un solo recipiente. El compuesto de arilhidrazina de fórmula (I) puede también usarse en forma de sus sales, tales como una sal de clorhidrato o una sal de tosilato. En condiciones de reacción alcalinas, la sal de hidrazina se reconvertirá en la forma de base libre. La cantidad de base agregada puede entonces ajustarse con respecto a esto. Puede ser beneficioso en el segundo paso agregar una sal de cobre o cinc, tal como sulfato de cobre (II), cloruro de cobre(II), sulfato de cinc (II) y cloruro de cinc (II) habitual y preferentemente se usan sulfato de cobre (II) y sulfato de zinc (II).

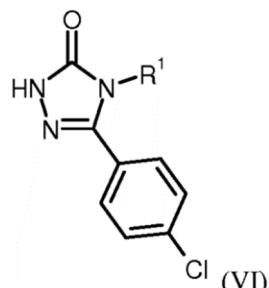
35 Las bases adecuadas para ambos pasos son habitualmente bases de amina terciaria, tales como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina, triisopropilamina, N-metilimidazol, N-metilmorfolina, piridina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Preferentemente, se usa N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) como base. La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida o en una mezcla de estos disolventes. Preferentemente se usa tetrahidrofurano o dioxano o una mezcla de estos como disolventes. El primer paso se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de -10 °C a +120 °C, preferentemente a 0 °C. El segundo paso se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de +20 °C a +120 °C, preferentemente a temperatura ambiente. La irradiación de microondas concomitante puede tener un efecto 40 beneficioso en esta reacción así como también a una temperatura en el intervalo de +60 °C a +150 °C, preferentemente a +120 °C.

45 La reacción de aminólisis (V) → (I) se lleva a cabo generalmente en una solución de amoníaco. Las soluciones de amoníaco adecuadas para este paso son soluciones de amoníaco saturadas, en particular una solución de amoníaco en metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano o agua o una mezcla de estos. Preferentemente, se usa una solución de amoníaco metanólico. Preferentemente la reacción se lleva a cabo directamente en la solución de amoníaco en ausencia de cualquier otro disolvente de reacción. Este paso se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de +20 °C a +120 °C, preferentemente a temperatura ambiente. La irradiación de microondas concomitante puede tener un efecto beneficioso en esta reacción así como también a una temperatura en el intervalo de +60 °C a +150 °C, preferentemente a +120 °C.

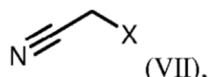
5 La reacción de oxidación (I-A) → (I-B) se lleva a cabo usando procedimientos de oxidación habituales conocidos de la literatura [por ejemplo JOC, 1983, 48, 4155 (oxidación de Dess Martin); Tet Lett, 1994, 35, 3485 (oxidación IBX); JOC, 1970, 35, 3589 (oxidación de dicromato ácido); Tet Lett, 1979, 399 (oxidación PDC); Tetrahedron, 1978, 34, 1651 (oxidación de Swern)]. Por ende, el grupo alcohol en los compuestos de fórmula general (I-A) se oxida preferentemente usando peryodinano de Dess-Martin (DMP). En un procedimiento habitual la reacción se lleva a cabo en diclorometano a una temperatura de 0 °C y posterior calentamiento hasta temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula general (II) como se definen anteriormente, pueden prepararse por un procedimiento que comprende el paso

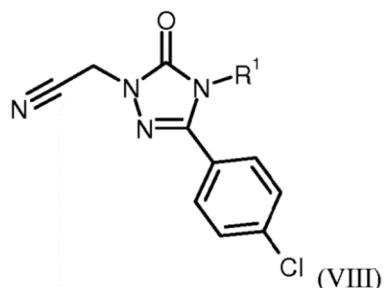
[a] de permitir un compuesto intermedio de fórmula (VI):



en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, para reaccionar con un compuesto de nitrilo de fórmula general (VII),

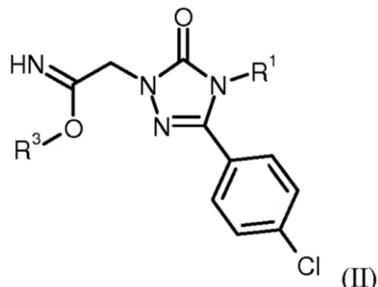


15 en la que X representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo yodo, mesilato o tosilato, en particular cloro o bromo, proporcionando así un compuesto de fórmula general (VIII)



en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, seguido por un paso posterior

20 [b] de permitir que el compuesto de fórmula (VIII) obtenido en el paso [a] reaccione con un alcoholato básico, preferentemente metanolato de sodio, proporcionando así un compuesto de fórmula general (II),



en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente y R³ representa un grupo alquilo (C₁-C₄), en particular un grupo metilo.

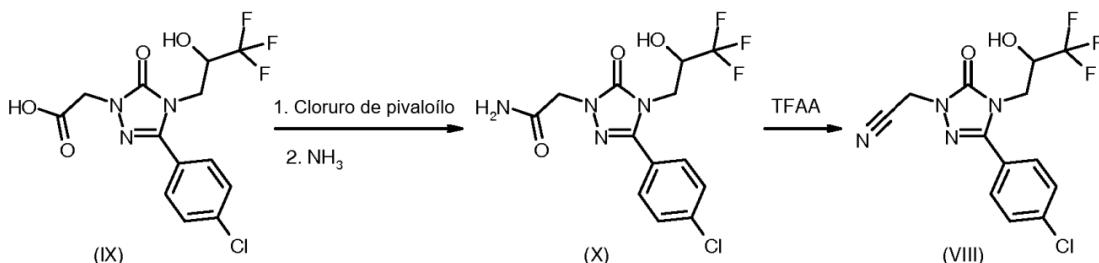
25 La reacción de N-alquilación (VI) + (VII) → (VIII) (paso [a]) se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base. Las bases habituales y a modo de ejemplo incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio,

N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, *terc*-butilato de sodio o *terc*-butilato de potasio en acetonitrilo, metilisobutilcetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y sulfolano, se da preferencia al carbonato de potasio en metilisobutilcetona o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente de manera ventajosa con la adición de un catalizador de alquilación tal como, por ejemplo, bromuro de litio, yoduro de sodio, yoduro de litio, tetra-*n*-butilamoniobromuro, tetra-*n*-butilamonioyoduro o benciltriethylamoniocloruro. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +40 °C a +120 °C, preferentemente de +60 °C a +80 °C. Las reacciones pueden llevarse a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 KPa); en general, las reacciones se llevan a cabo a presión atmosférica. Puede ser ventajoso realizar lentamente la adición del agente de alquilación (VII) sobre un lapso de tiempo más prolongado.

10 La conversión del imidato de fórmula general (II) puede lograrse por protocolos de reacción estándar conocidos por el experto en la técnica (paso [b]): (VIII) → (II)). La reacción se lleva a cabo habitualmente en condiciones de reacción básica reaccionando con un alcoholato básico. Las bases habituales que pueden usarse son metanolato de sodio, etanolato de sodio, propanolato de sodio, isopropóxido de sodio, *terc*-butilato de sodio o *terc*-butilato de potasio en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y *terc*-butanol. Se da preferencia al metanolato de sodio en metanol. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +20 a +80 °C, preferentemente de +20 a +40 °C.

De manera alternativa, los compuestos de nitrilo de fórmula general (VIII) pueden también prepararse opcionalmente como se muestra en el esquema sintético 2 más adelante:

Esquema 2



TFAA = anhídrido de ácido trifluoroacético

El acoplamiento de amida (IX) → (X) puede llevarse a cabo directamente con la ayuda de un agente de condensación o agente de activación en presencia de una base o sobre dos pasos por un cloruro de acilo o imidazolida de ácido carboxílico. Los agentes de condensación y activación habituales para la formación de amida en los pasos de procedimiento (IX) → (X) incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgено tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-ethoxycarbonil-1,2-dihdroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido propanofosfónico, cianofosfonato de dietilo, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazo-lidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-cloro-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), opcionalmente en combinación con otros aditivos como 1-hidroxibenzotriazol (HOBr) o N-hidroxisuccinimida (HOSu). Los cloruros de acilo se preparan típicamente con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente inerte como diclorometano o N,N-dimetilformamida. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados.

Los ejemplos de las bases habituales incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, *terc*-butilato de sodio o *terc*-butilato de potasio en acetonitrilo, metilisobutilcetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y sulfolano, se da preferencia al carbonato de potasio en metilisobutilcetona o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente de manera ventajosa con la adición de un catalizador de alquilación como, por ejemplo, bromuro de litio, yoduro de sodio, yoduro de litio, tetra-n-butilamoniobromuro, tetra-n-butilamonioyoduro o benciltrietilamoniocloruro. La conversión al nitrilo (X) → (XI) puede llevarse a cabo con la ayuda de un agente de deshidratación. Los agentes de deshidratación habituales incluyen, por ejemplo, ácido trifluoroacético anhídrido, pentóxido de fósforo (P_4O_{10}), cloruro de fosforilo ($POCl_3$), pentacloruro de fósforo (PCl_5), CCl_4 - $PPPh_3$ (reactivo de Appel), hexametilfosforamida (HMPA); N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo de Burgess), cloruro de (clorometilen)dimetilimonio (reactivo de Vilsmeier), cloruro de oxalilo/DMSO y tionilcloruro ($SOCl_2$).

50 Los ejemplos de disolventes habituales para ambos pasos (IX) → (X) y (X) → (XI) incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos tales como

benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o aceite mineral, fracciones, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N'-dimetilpropileneurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados.

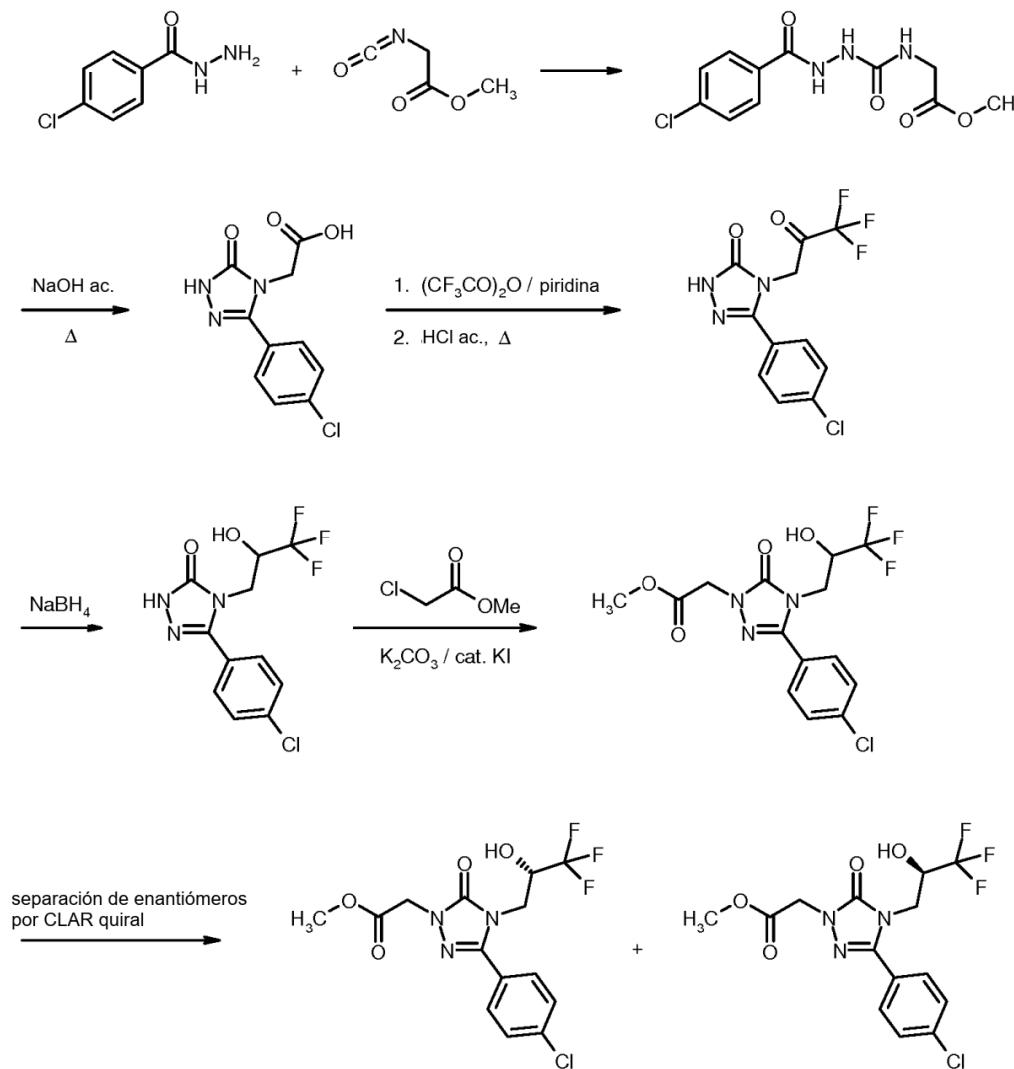
En un procedimiento habitual y preferido el ácido carboxílico (IX) reacciona primero con cloruro de pivaloílo en presencia de piridina para formar un intermedio que se hace reaccionar en un paso posterior con amoníaco. Típicamente el intermedio formado no se aísla y la reacción sobre los dos pasos se realiza en un solo recipiente. Son adecuados como bases para el primer paso preferentemente, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). La conversión de carboxamida (X) en nitrilo (VIII) se realiza después habitualmente por reacción con anhídrido trifluoroacético. Ambas reacciones se realizan en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (VI) y (IX) pueden sintetizarse por los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 2010/105770 y WO 2011/104322 (véanse también los esquemas de síntesis 3 y 4 más adelante).

15 Los compuestos de las fórmulas (III), (IV) y (VII) están comercialmente disponibles, son conocidos de la literatura o pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por la adaptación de procedimientos estándar descritos en la literatura. Las referencias de la literatura y procedimientos descritos para preparar los materiales de partida pueden también encontrarse en la Parte Experimental en la sección de la preparación de los materiales de partida e intermedios.

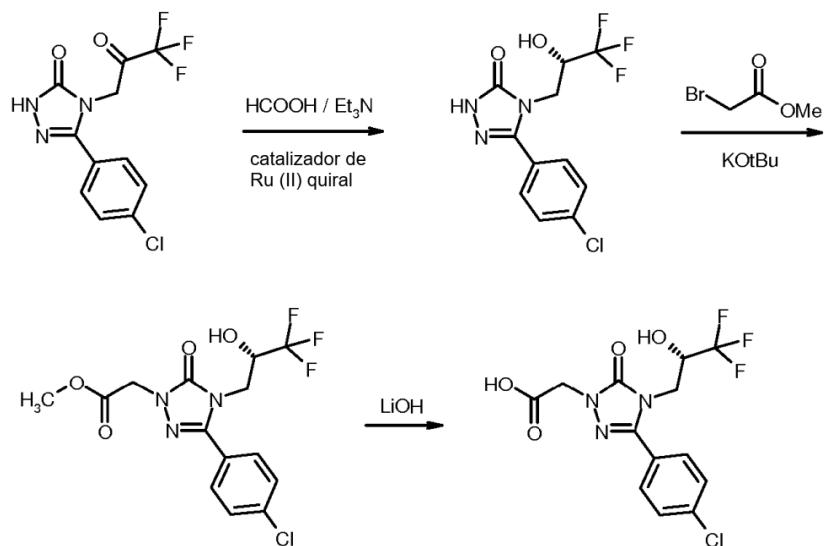
20 La preparación de los compuestos de la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 3



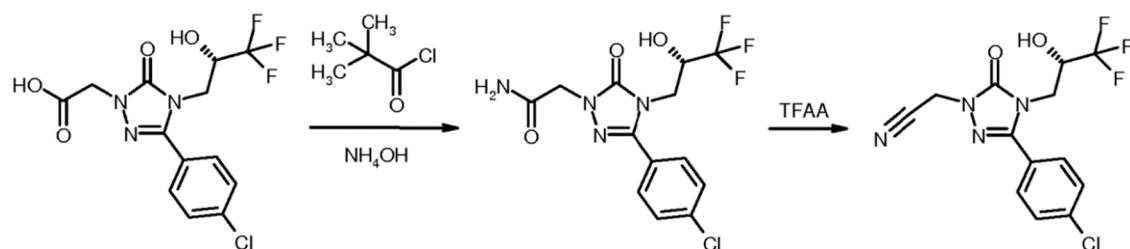
[cf. solicitud de patente solicitud de patente internacional WO 2011/104322-A1].

Esquema 4



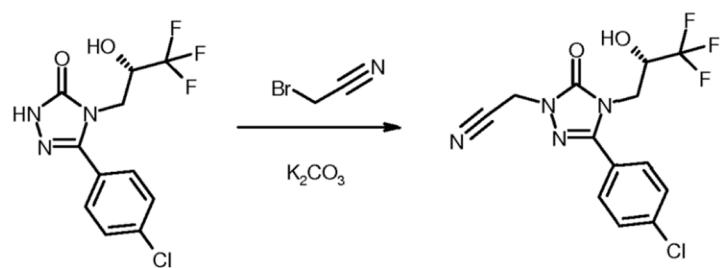
[cf. solicitud de patente internacional WO 2011/104322-A1].

Esquema 5

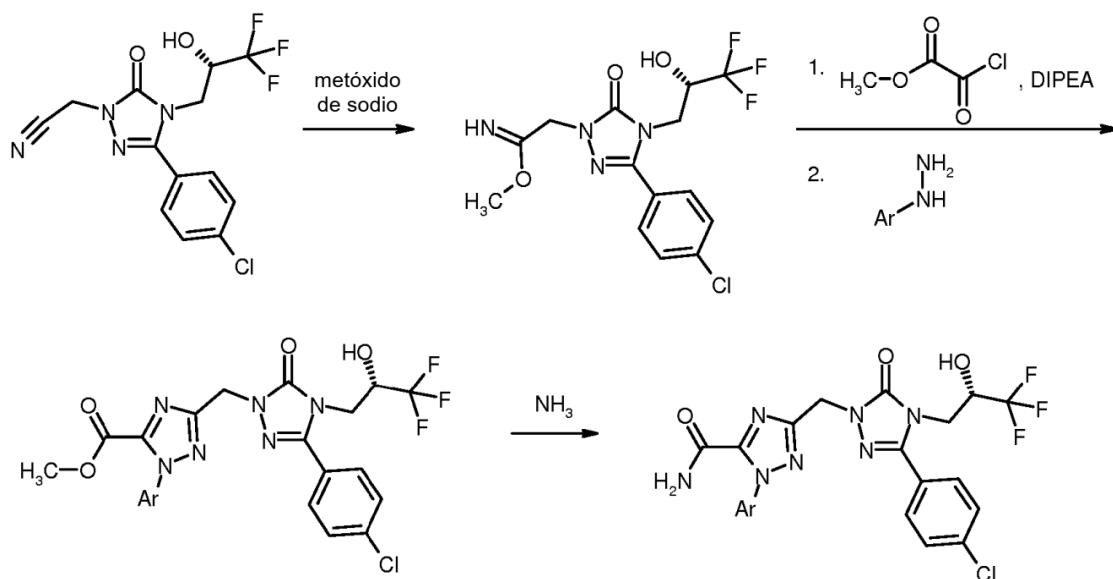


TFAA: anhídrido de ácido trifluoroacético

Esquema 6



Esquema 7



Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, por cualquier procedimiento conocido para el experto en la técnica. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención puede convertirse en cualquier compuesto libre, por cualquier procedimiento conocido para el experto en la técnica.

5 Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades y estados inducidos por una enfermedad en seres humanos y otros mamíferos. Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención demuestran un espectro 10 farmacológico de acción y perfil farmacocinético valiosos, que no podrían haberse predicho. Sorprendentemente se encontró que los compuestos de la presente invención inhiben de forma eficaz el receptor V1a de vasopresina y es posible por ende que tales compuestos se usen para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, preferentemente enfermedades renales y cardiovasculares en seres humanos y animales.

15 En el contexto de la presente invención, la expresión "tratamiento" o "que trata" incluye inhibir, retardar, aliviar, mitigar, detener, reducir, o provocar la regresión de una enfermedad, trastorno, afección o estado, el desarrollo y/o evolución de estos y/o los síntomas de estos. La expresión "prevención" o "que previene" incluyen reducir el riesgo de tener, contraer o experimentar una enfermedad, trastorno, afección o estado, el desarrollo y/o evolución de estos y/o los síntomas de estos. El término prevención incluye profilaxis. El tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno, afección o estado puede ser parcial o completo.

20 A lo largo de este documento, a efectos de simplicidad, el uso del singular tiene preferencia sobre el plural, pero significa generalmente que incluye el plural si no se especifica de otro modo.

25 Los compuestos de la presente invención son altamente potentes y en particular antagonistas selectivos del receptor V1a de vasopresina. Por ende se espera que los compuestos de la invención sean altamente valiosos como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales y cardiovasculares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "antagonista del receptor V1a de vasopresina" se refiere a un compuesto que funciona inhibiendo (parcial o completamente) o bloqueando el receptor V1a de vasopresina, evitando así la activación del receptor por la vasopresina.

30 En una realización, los compuestos descritos en el presente documento están activos en el receptor V1a. En otra realización los compuestos descritos en el presente documento exhiben la inhibición del receptor V1a de acuerdo con el estudio en B-1 con una $IC_{50} < 100$ nM. En otra realización los compuestos descritos en el presente documento exhiben la inhibición del receptor V1a de acuerdo con el estudio en B-1 con una $IC_{50} < 20$ nM. En otra realización los compuestos descritos en el presente documento exhiben la inhibición del receptor V1a de acuerdo con el estudio en B-1 con una $IC_{50} < 10$ nM. En otra realización los compuestos descritos en el presente documento exhiben la inhibición del receptor V1a de acuerdo con el estudio en B-1 con una $IC_{50} < 5$ nM. En otra realización los compuestos descritos en el presente documento exhiben la inhibición del receptor V1a de acuerdo con el estudio en B-1 con una $IC_{50} < 2$ nM.

35 En una realización adicional, los compuestos descritos en el presente documento están activos selectivamente en el receptor V1a y están menos activos, sustancialmente menos activos y/o inactivos en otros receptores de vasopresina,

como los subtipos V1b y/o V2. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son al menos 10 veces selectivos para el receptor V1a en comparación con el receptor V2 según se determina de acuerdo con el estudio en B-1. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son al menos 15 veces selectivos para el receptor V1a en comparación con el receptor V2 según se determina de acuerdo con el estudio en B-1. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son al menos 20 veces selectivos para el receptor V1a en comparación con el receptor V2 según se determina de acuerdo con el estudio en B-1. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son al menos 30 veces selectivos para el receptor V1a en comparación con el receptor V2 según se determina de acuerdo con el estudio en B-1.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades 10 renales, en particular enfermedades renales agudas y crónicas, enfermedades renales diabéticas y de insuficiencia renal aguda y crónica. Las expresiones generales "enfermedad renal" o "enfermedad del riñón" describen una clase 15 de afecciones en las que los riñones no logran filtrar y retirar los residuos de la sangre. Hay dos formas principales de enfermedad renal: enfermedad renal aguda (lesión renal aguda, LRA) y enfermedad renal crónica (ERC). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o prevención de secuelas de 20 lesión renal aguda que surgen de múltiples perjuicios como lesión por reperfusión isquémica, administración de radiocontrastos, cirugía de bypass cardiopulmonar, choque y sepsis. En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia renal o fallo renal comprende manifestaciones tanto agudas como crónicas de insuficiencia renal, así 25 como también enfermedades renales relacionadas o subyacentes como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, nefropatía IgA, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, 30 síndrome de Alport, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas como rechazo de trasplante de riñón, enfermedades renales inducidas por complejo inmunitario, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por medio de contraste; glomerulonefritis de cambio mínimo (lipoido); glomerulonefritis membranosa; glomeruloesclerosis segmental focal (GESF); síndrome urémico hemolítico (SUH), amiloidosis, síndrome de 35 Goodpasture, granulomatosis de Wegener, Purpura Schönlein-Henoch, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse diagnósticamente, por ejemplo, por creatinina reducida anormalmente y/o excreción de agua, concentraciones de urea en sangre anormalmente aumentadas, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales como, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad de orina o volumen de orina alterados, mayor 40 microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones de glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de secuelas de insuficiencia renal, por ejemplo edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, perturbaciones de electrolitos (por ejemplo hipercalemia, hiponatremia) y perturbaciones en el metabolismo de carbohidratos y óseo. Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para 45 el tratamiento y/o prevención de enfermedad renal poliquística (ERP) y del síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIADH).

Las enfermedades cardiovasculares en este contexto que pueden tratarse y/o evitarse con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: insuficiencia cardíaca aguda y crónica que incluye el agravamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (u hospitalización por insuficiencia cardíaca) y que incluye 50 insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar arterial, enfermedad cardíaca coronaria, angina *pectoris* estable e inestable, arritmias auriculares y ventriculares, perturbaciones del ritmo auricular y ventricular y perturbaciones de conducción, por ejemplo bloqueos atrioventriculares de grado I-III (AVB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, palpitación auricular, fibrilación ventricular, palpitación ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia *torsade-de-pointes*, extrasístoles 55 auriculares y ventriculares, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncopes, taquicardia de reentrada del nódulo AV y síndrome Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía de Boxer (contracción ventricular prematura), además enfermedades tromboembólicas e isquémicas tales como perturbaciones de perfusión periféricas, lesión por reperfusión, trombosis arterial y venosa, insuficiencia de miocardio, disfunción endotelial, lesión micro- y macrovascular (vasculitis) y para evitar la restenosis tal como después de terapias de trombólisis, angioplastia transluminal percutánea (ATP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), operaciones de bypass y trasplante de corazón, arteriosclerosis, perturbaciones del metabolismo lípido, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias e hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adipositas, obesidad, síndrome metabólico, ataques transitorios e isquémicos, apoplejía, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares cardíacas y periféricas, trastornos de circulación periférica, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas y edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal y edema relacionado con insuficiencia cardíaca.

60 En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca también incluye formas de enfermedades relacionadas o más específicas tales como insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, defectos cardíacos congénitos, defectos de la válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis

- tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos de la válvula cardíaca combinada, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades cardíacas de almacenamiento, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF (por sus siglas en inglés, "*heart failure with preserved ejection fraction*") o insuficiencia cardíaca diastólica) e insuficiencia cardíaca con menor fracción de eyección (HFrEF o insuficiencia cardíaca sistólica).
- Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en particular para el tratamiento y/o prevención del síndrome cardiorrenal (SCR) y sus varios subtipos. Este término abarca determinados trastornos del corazón y riñones por lo que la disfunción crónica o aguda en un órgano puede inducir la disfunción crónica o aguda del otro.
- 10 Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad arterial periférica (EAP) que incluye claudicación e incluye isquemia crítica de los miembros, disfunción microvascular coronaria (DMP) que incluye DMP tipo 1-4, fenómeno de Raynaud primario y secundario, perturbaciones de microcirculación, neuropatías autonómicas y periféricas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas de los miembro, gangrena, síndrome de CREST, trastornos eritematosos, enfermedades reumáticas y para promover la cicatrización.
- 15 Asimismo, los compuestos de la invención son adecuados para tratar enfermedades urológicas y enfermedades del sistema urogenital femenino y masculino tales como, por ejemplo, síndrome prostático benigno (SPB), hiperplasia prostática benigna (HPB), agrandamiento prostático benigno (APB), obstrucción de la salida de la vejiga (OSV), síndromes del tracto urinario inferior (STUI), vejiga hiperactiva neurogénica (VHN), cistitis intersticial (CI), incontinencia urinaria (IU) como por ejemplo incontinencia mixta, de urgencia, por estrés y por rebosamiento (IUM, IUU, IUE, IUR), dolores pélvicos, disfunción eréctil, dismenorrea y endometriosis.
- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades asmáticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por tabaquismo) y fibrosis quística (FQ). Asimismo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP) que incluye hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad ventricular izquierda, infección por VIH, anemia calciforme, tromboembolismo (CTEPH, por sus siglas en inglés, "*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*"), sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fibrosis pulmonar.
- 25 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de cirrosis hepática, ascitis, diabetes mellitus y complicaciones diabéticas tales como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía.
- 30 Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad, depresión, glaucoma, cáncer tal como tumores pulmonares particulares y desajuste del ritmo circadiano tales como jet lag y trabajo por turnos.
- 35 Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de afecciones del dolor, enfermedades de las glándulas adrenales tales como, por ejemplo, feocromocitoma y apoplejía adrenal, enfermedades del intestino tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y diarrea, trastornos menstruales tales como, por ejemplo, dismenorrea, endometriosis, parto prematuro y tocolisis.
- 40 Debido a su perfil de actividad y selectividad, se cree que los compuestos de la presente invención son en particular adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades del riñón agudas y crónicas que incluyen nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, preeclampsia, enfermedad de las arterias periféricas (EAP), disfunción microvascular coronaria (DMP), síndrome de Raynaud y dismenorrea.
- 45 45 Las enfermedades mencionadas anteriormente han sido bien caracterizadas en seres humanos, pero también existen con una etiología comparable en otros mamíferos y pueden tratarse en estos con compuestos y procedimientos de la presente invención.
- 50 Por ende, la presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 55 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 55 La presente invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades,

especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre las combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención y al menos uno o más de otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

En particular, la presente invención cubre una combinación farmacéutica, que comprende:

- uno o más primeros principios activos, en particular compuestos de fórmula general (I) como se define *supra* y
- uno o más principios activos, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

El término "combinación" en la presente invención se usa según se conoce por los expertos en la técnica, siendo posible para tal combinación ser una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se usa según se conoce por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que, por ejemplo, un primer principio activo, tal como uno o más compuestos de fórmula general (I) de la presente invención y otro principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que un primer principio activo y otro principio activo están presentes en una mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que un primer principio activo y otro principio activo están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa según se conoce por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que un primer principio activo y otro principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que el primer principio activo y el otro principio activo están presentes por separado. Es posible para los componentes de la combinación no fija o kits de partes que se administren por separado, de forma secuencial, simultánea, conjunta o cronológicamente gradual.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como un único agente farmacéutico o en combinación con uno o más principios farmacéuticamente activos en la que la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención también abarca tales combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes conocidos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas anteriormente.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación fija o separada con

- agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de agregación de plaquetas, anticoagulantes y sustancias profibrinolíticas;
- agentes reductores de la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina All, inhibidores de ECA, inhibidores de EPN, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, alfa-bloqueantes, betabloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide y diuréticos;
- agentes antidiabéticos (agentes hipoglicémicos o antihiperglicémicos), tales como, por ejemplo y preferentemente, insulina y derivados, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinadionas, acarbosa, inhibidores de DPP4, análogos de GLP-1, o inhibidores de SGLT (gliflozinas).
- nitratos orgánicos y NO-donantes, por ejemplo nitroprúsido de sodio, nitroglicerina, mononitrato isosorbido, dinitrato isosorbido, molsidomina o SIN-1 y NO de inhalación;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclica (cGMP), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 5 y/o 9, en particular inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil, Iodenafil, CTP-499 o PF-00489791;
- péptidos natriuréticos, tales como, por ejemplo, péptido natriurético auricular (ANP, anaritida), péptido natriurético tipo B o péptido natriurético de cerebro (BNP, nesiritida), péptido natriurético tipo C (CNP) o urodilatina;
- sensibilizadores de calcio, tales como, por ejemplo y preferentemente, levosimendán;
- activadores independientes de heme y NO de guanilato ciclase soluble (sGC), por ejemplo y con preferencia los compuestos descritos en el documento WO 01/19355, el documento WO 01/19776, el documento WO 01/19778, el documento WO 01/19780, el documento WO 02/070462 y el documento WO 02/070510;

- estimuladores independientes de NO, pero dependientes de heme de guanilato ciclase (sGC), por ejemplo y con preferencia, los compuestos descritos en el documento WO 00/06568, el documento WO 00/06569, el documento WO 02/42301, el documento WO 03/095451, el documento WO 2011/147809, el documento WO 2012/004258, el documento WO 2012/028647 y el documento WO 2012/059549;
- 5 • agentes que estimulan la síntesis de cGMP, por ejemplo y con preferencia, moduladores de sGC, por ejemplo y con preferencia, riociguat, cinaciguat, vericiguat o BAY 1101042;
- inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), tales como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (retrán);
 - compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, en particular inhibidores de tirosina y/o serina/treonina cinasa, tales como, por ejemplo, nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;
- 10 • compuestos que influyen en el metabolismo de la energía del corazón, tales como, por ejemplo y preferentemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina o agonistas totales o parciales del receptor A1 de adenosina como GS-9667 (anteriormente conocido como CVT-3619), capadenosón y bialanato de neladenosón (BAY 1067197);
- compuestos que influyen en la frecuencia cardíaca, tales como, por ejemplo y preferentemente, ivabradina;
 - activadores cardíacos de miosina, tales como, por ejemplo y preferentemente, omecamtiv mecarbil (CK-1827452);
 - fármacos antiinflamatorios tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ibuprofeno y naproxeno, glucocorticoides, tales como, por ejemplo y preferentemente, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona, derivados del ácido 5-aminosalicílico, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de TNF-alfa y antagonistas del receptor de quimiocina tales como inhibidores de CCR1, 2 y/o 5;
- 15 • agentes que alteran el metabolismo de la grasa, por ejemplo y preferentemente, del grupo de agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol, tales como, por ejemplo y preferentemente, HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, absorbedores de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).
- 20 Los agentes antitrombóticos deben entenderse preferentemente como compuestos del grupo de inhibidores de la agregación de plaquetas, anticoagulantes y sustancias profibrinolíticas.
- 25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de plaquetas, por ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, por ejemplo y preferentemente, ximelagatrán, dabigatrán, melagatrán, bivalirudina o enoxaparina.
- 35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, por ejemplo y preferentemente, tirofibán o abciximab.
- 40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, por ejemplo y preferentemente, rivaroxabán, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 45 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- 50 Los agentes reductores de la presión sanguínea se deben entender preferentemente como compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AI, inhibidores de ECA, inhibidores de EPN, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, alfa-bloqueantes, betabloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide y diuréticos.
- 55 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en

combinación con un antagonista de calcio, por ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador alfa-1-receptor, por ejemplo y preferentemente, prazosina o tamsulosina.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un betabloqueante, por ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor All de angiotensina, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán, eprosartán, embursartán o azilsartán.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de vasopeptidasa o inhibidor de endopeptidasa neutra (EPN), como por ejemplo y preferentemente sacubitril, omapatrilat o AVE-7688.

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista dual del receptor All de angiotensina /inhibidor de EPN (ARNI), por ejemplo y preferentemente LCZ696.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ECA, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril, benazepril o trandopril.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, por ejemplo y preferentemente, bosentán, darusentán, ambrisentán, tezosentán, sitaxsentán, avosentán, macitentán o atrasentán.

25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, por ejemplo y preferentemente, aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, por ejemplo y preferentemente, finerenona, espironolactona, canrenona, canrenoato de potasio, eplerenona, esaxerenona (CS-3150) o apararenona (MT-3995).

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

35 Los agentes que alteran el metabolismo de la grasa deben entenderse como compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, absorbedores de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína(a).

40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo y preferentemente, dalcetrapib, anacetrapib, BAY 60-5521 o vacuna CETP (Avant).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

45 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de estatinas, por ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, por ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-475.

50 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, por ejemplo y preferentemente, avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en

combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo y preferentemente, implitapida, R-103757, BMS-201038 o JTT-130.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, por ejemplo y preferentemente, GW 501516 o BAY 68-5042.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, por ejemplo y preferentemente, ezetimiba, tiqueside o pamaqueside.

10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, por ejemplo y preferentemente, orlistat.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un absorbedor polimérico de ácido biliar, por ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), por ejemplo y preferentemente, gemcabene calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de TGFbeta, por ejemplo y preferentemente, pirfenidona o fresolimumab.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con inhibidores de HIF-PH, por ejemplo y preferentemente, molidustat o roxadustat.

25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de CCR2, por ejemplo y preferentemente, CCX-140.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de TNFalfa, por ejemplo y preferentemente, adalimumab.

30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de galectina-3, por ejemplo y preferentemente, GCS-100.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de BMP-7, por ejemplo y preferentemente, THR-184.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de NOX1/4, por ejemplo y preferentemente, GKT-137831.

35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un medicamento que afecta el metabolismo de vitamina D, a modo de ejemplo y con preferencia, colecalciferol o paracalcitol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agente citostático, por ejemplo y preferentemente, ciclofosfamida.

40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agente inmunosupresor, por ejemplo y preferentemente, ciclosporina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un aglutinante de fosfato, por ejemplo y preferentemente, sevelamer o carbonato de lantano.

45 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un calcimimético para el tratamiento del hiperparatiroidismo.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con agentes para el tratamiento del déficit de hierro, por ejemplo y preferentemente, productos de hierro.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con agentes para el tratamiento de la hiperuricemia, por ejemplo y preferentemente, alopurinol o

rasburicasa.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con hormona de glicoproteína para el tratamiento de la anemia, por ejemplo y preferentemente, eritropoyetina.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con biológicos para la terapia inmunitaria, por ejemplo y preferentemente, abatacept, rituximab, eculizumab o belimumab.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con inhibidores de Jak, por ejemplo y preferentemente, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, 10 GSK2586184, lestaurtinib, pacritinib (SB1518) o TG101348.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con análogos de prostaciclina para el tratamiento de microtrombos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con una terapia alcalina, por ejemplo y preferentemente, bicarbonato de sodio.

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de mTOR, por ejemplo y preferentemente, everolimus o rapamicina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de NHE3, por ejemplo y preferentemente, AZD1722.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un modulador de eNOS, por ejemplo y preferentemente, sapropterina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CTGF, por ejemplo y preferentemente, FG-3019.

25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con antidiabéticos (agentes hipoglicémicos o antihiperglicémicos), tal como, por ejemplo y preferentemente, insulina y derivados, sulfonilureas tales como tolbutamida, carbutamida, acetohexamida,

clorpropamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida, gliburida, glibornurida, gliquidona, glisoxepido, gliclopiramida, glimepirida, JB253 y JB558, meglitinidas tales como repaglinida y nateglinida, biguanidas como metformina y buformina, tiazolidinadionas como rosiglitazona y pioglitazona, inhibidores de alfa-glucosidasa tales como miglitol,

30 acarbosa y voglibosa, inhibidores de DPP4 tales como vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, septagliptina y teneligliptina, análogos de GLP-1 tales como exenatida (también exendin-4, liraglutida, lixisenatida y taspoglutida o inhibidores de SGLT (gliflozinas) tales como canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina).

En una realización particularmente preferida, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en diuréticos, antagonistas de angiotensina AI, inhibidores de ECA, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide,

35 antagonistas, nitratos orgánicos y donantes de NO, activadores y estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC) y agentes positivo-inotrópicos.

En una realización particularmente preferida adicional, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en diuréticos, antagonistas de angiotensina AI, inhibidores de ECA, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide,

40 antagonistas, antidiabéticos, nitratos orgánicos y donantes de NO, activadores y estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC), agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, aglutinantes de fosfato y/o compuestos que modulan el metabolismo de la vitamina D. Por ende, en una realización adicional, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas anteriormente.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, como tales o en composiciones, en investigación y diagnósticos, o como estándares de referencia analíticos y similares, que son conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como compuestos farmacéuticos a seres humanos y otros mamíferos, se pueden administrar por sí mismos o como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, del 0,1 % al 99,5 % (más preferentemente, del 0,5 % al 90 %) de principio activo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por ende, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos y al uso de estos para el tratamiento y/o prevención de

enfermedades, especialmente enfermedades mencionadas anteriormente.

Es posible que los compuestos de acuerdo con la invención tengan actividad sistémica y/o local. A estos efectos, pueden administrarse de forma adecuada, como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

5 Para estas vías de administración, es posible para los compuestos de acuerdo con la invención que se administren en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención en formas de dosificación conocidas en la técnica que administran los compuestos de la invención de forma rápida y/o modificada, como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos de liberación entérica o controlada que se disuelven con retardo o son insolubles), comprimidos que se desintegran oralmente, películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta en tales formas de dosificación.

10 15 La administración parenteral puede efectuarse evitando un paso de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

20 25 Ejemplos que son adecuados para otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación [entre otros inhaladores en polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, pulverizadores nasales; comprimidos/películas/obleas/cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; gotas de ojos, ungüentos oftálmicos, baños oftálmicos, insertos oculares, gotas de oídos, pulverizadores para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tampones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, *mixturae agitandae*), suspensiones lipófilas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos secantes, implantes o stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden incorporarse en las formas de administración establecidas. Esto puede efectuarse de forma conocida de por sí o mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- 30 • rellenos y vehículos (por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- bases de ungüentos (por ejemplo gelatina de petróleo, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- 35 • disolventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de longitud de cadena media, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecil sulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácido graso de sorbitán (tales como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácido graso de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácido graso de polioxetileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácido graso de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic®),
- 40 • tampones, ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- 45 • agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo sílices altamente dispersos),
- agentes que aumentan la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa-sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- 50 • desintegrantes (por ejemplo almidón modificado, carboximetilcelulosa-sodio, almidón glicolato de sodio (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa-sodio (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),

- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes de liberación de molde (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersos (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo azúcar, laca) y formadores de película o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de forma modificada (por ejemplo polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit®)),
- materiales de cápsula (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetylcelulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo polilactidas, poliglicóldos, poliacrilatos, polimetacrilatos (tales como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes polivinílicos, acetatos polivinílicos, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros en bloque),
- plastificantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicoles, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de la penetración,
- estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, propil galato),
- conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sóblico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, endulzantes, agentes enmascarantes de sabor y/u olor.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados y a su uso de acuerdo con la presente invención.

En función de las técnicas de laboratorio estándares que se conocen para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y renales, por pruebas de toxicidad estándar y por ensayos farmacológicos estándar para la determinación del trastorno de afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y por comparación de estos resultados con los resultados de principios activos conocidos o medicamentos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con tales consideraciones como el compuesto particular y unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza y alcance de la afección tratada.

La cantidad total de principio activo a administrar variará generalmente de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación útiles clínicamente variarán de una a tres veces al día de dosificación a una vez cada cuatro semanas de dosificación. Asimismo, es posible el "descanso del fármaco", en el que un paciente no recibe dosis durante determinado período de tiempo, para que sea beneficioso para el balance general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Es posible que una dosificación unitaria contenga de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1500 mg de principio activo y puede administrarse una o más veces por día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para la administración por inyección, que incluye inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. De manera ilustrativa, el compuesto de la presente invención puede administrarse parenteralmente a una dosis de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, preferentemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal. En administración oral, un ejemplo de intervalo de dosis es de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 20 mg/kg y más preferentemente alrededor de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. Se pretende que los intervalos intermedios a los valores mencionados anteriormente también sean parte de la invención.

Por supuesto el régimen de dosificación específico inicial y de continuación para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el especialista de diagnóstico presente, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El modo deseado de tratamiento y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición de estos puede determinarse por los expertos en la técnica usando pruebas de tratamiento convencionales.

Las realizaciones a modo de ejemplo siguientes ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, a menos que se especifique de otro modo, en peso; las partes son por peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y concentraciones reportadas para soluciones líquido/líquido se basan en volumen.

5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las formas de picos de RMN se expresan como aparecen en los espectros, no se consideraron posibles efectos de orden mayores. Los nombres químicos se generaron usando el software ACD/Name de ACD/Labs. En algunos casos los nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles se usaron en lugar de nombres generados por ACD/Name.

10 La tabla 1 a continuación enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de ejemplos en tanto no estén explicadas en el cuerpo del texto. Otras abreviaturas tienen sus significados habituales de por sí para los expertos en la técnica.

Tabla 1: Abreviaturas

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en el presente documento.

Abreviatura	Significado
a	amplio (señal RMN ^1H)
IQ	ionización química
d	doblete (señal RMN ^1H)
dd	doblete de doblete (señal RMN ^1H)
DMSO	dimetilsulfóxido
IEN	ionización por electronebulización (EN)
h	hora(s)
CLAR	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masa
m	multiplete (señal RMN ^1H)
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masa
RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear: cambios químicos (δ) dados en ppm. Los cambios químicos se corrigieron estableciendo la señal de DMSO en 2,50 ppm salvo que se indique lo contrario.
Tr	tiempo de retención (como se mide con CLAR o CLUR) en minutos
s	singulete (señal RMN ^1H)
DQS	Detector cuadropolo simple
t	triplete (señal RMN ^1H)
THF	tetrahidrofurano
CLUR	cromatografía líquida de ultra rendimiento

15 Los distintos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Los ejemplos de experimentos de prueba descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL-PARTE GENERAL

20 Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no se describe en la parte experimental, están comercialmente disponibles o son compuestos conocidos o se pueden formar a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de los compuestos orgánicos es conocida para un experto en la técnica y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos no es necesaria ninguna purificación. En algunos casos los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos las impurezas se pueden sacar usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cromatografía, en particular cromatografía ultrarrápida, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice precompactado, por ejemplo, cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera One®) y

eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por CLAR preparativa usando por ejemplo un autopurificador Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o espectrómetro de masas por ionización de electronebulización en línea en combinación con una columna de fase inversa precompactada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

En algunos casos, los procedimientos de purificación como se describen anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad lo suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato por ejemplo o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Una sal de este tipo se puede transformar en su forma de base libre o ácido libre, respectivamente, por varios procedimientos conocidos por el experto en la técnica o se pueden usar como sales en ensayos biológicos posteriores. Se entenderá que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención según se aísla y como se describe en la presente no es necesariamente la única forma en la que se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Procedimientos estándar CLUR-EM

Procedimiento 1 (CL/EM):

Instrumento: Agilent MS Quad 6150; CLAR: Agilent 1290; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 2,1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,3 min 90 % de A → 1,7 min 5 % de A → 3,0 min 5 % de A; Horno: 50 °C; Caudal: 1,20 ml/min; detección UV: 205 – 305 nm.

Procedimiento 2 (CL/EM):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; Caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM):

Instrumento EM: Thermo Scientific FT-MS; Gerätetyp UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Columna: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C18 1,8 μ m; Eluyente A: 1 l de agua + ácido fórmico al 0,01 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,01 %; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 2,5 min 95 % de B → 3,5 min 95 % de B; horno: 50 °C; Caudal: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min 95 % de A → 6,0 min 5 % de A → 7,5 min 5 % de A; horno: 50 °C; Caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

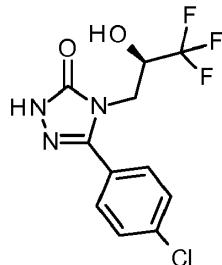
Procedimiento 5 (CLAR preparativa):

Columna: Chromatorex o Reprosil C18 10 μ m; 125 x 30 mm, Caudal: 75 ml/min, Tiempo de ejecución: 20 min, Detección a 210 nm, Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; Gradiente: 3 min 10 % de B; 17,5 min: 95 % de B; 19,5 min 100 % de B, 20 min 10 % de B.

SECCIÓN EXPERIMENTAL– MATERIALES DE PARTIDA E INTERMEDIOS

Ejemplo 1A

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

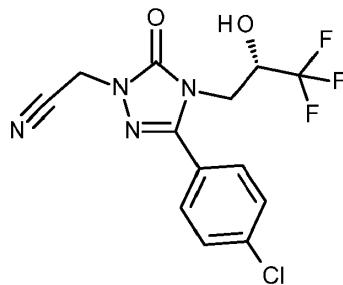


Una solución de 5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (síntesis descrita como Ejemplo 4A en el documento WO 2010/105770-A1) (10,0 g, 30,9 mmol), N-[(1R,2R)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamida (56,6 mg, 154 μ mol) y 1-metil-4-(propan-2-il)benceno-diclororutenio (47,3 mg, 77,2 μ mol) en acetato de etilo se trató con trietilamina (8,6 ml, 62 mmol), seguido de la adición de ácido fórmico (5,8 ml, 150 mmol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico (70 ml, 1 N). La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico (1 N). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se recuperó en metanol (22,5 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 60 °C hasta que el sólido se disolvió completamente. Se agregó ácido clorhídrico (22,5 ml, 1 N) y la suspensión resultante se calentó a 78 °C durante 10 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó al vacío. El sólido se recuperó en ácido clorhídrico (30 ml, 1 N) y se calentó hasta 35 °C. La suspensión resultante se trató con metanol (30 ml), se calentó 4 h a 35 °C y se filtró a 35 °C. La solución de filtrado se evaporó proporcionando 4,9 g (ee = 99,6 %, 51 % teor.) de 5-(4-clorofenil)-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,40 min; EM (IEN pos): m/z = 308 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 12,10 (s, 1H), 7,52 - 7,79 (m, 4H), 6,84 (d, 1H), 3,54 - 4,52 (m, 3H).

Ejemplo 2A

{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetonitrilo

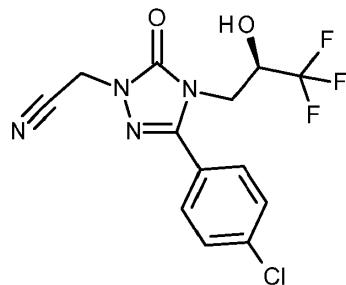


En un recipiente de reacción de 2 l, se disolvieron 100 g (273 mmol) de ácido {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acético (síntesis descrita como Ejemplo 8A en el documento WO 2010/105770-A1), 43,3 g (547 mmol) de piridina y 33 mg (0,3 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 300 ml de THF. La solución resultante se trató a 5 °C con 52,8 g (438 mmol) de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Despues de enfriarse hasta 0 °C, se agregaron 183 ml de solución acuosa al 28 % de amoníaco durante 1 h mientras la temperatura de la solución se mantuvo entre 10 °C y 20 °C y la mezcla resultante se agitó después a 5 °C durante un periodo de tiempo de 1 h más. Luego se agregaron 500 ml de metil *terc*-butiléter y 300 ml de ácido cítrico acuoso al 20 % mientras se mantuvo la temperatura interna entre 10 °C y 20 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 300 ml de ácido cítrico acuoso al 20 % seguido de 300 ml solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y finalmente con 300 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio. La fase orgánica se evaporó a 60 °C a presión reducida hasta obtener un residuo oleoso. Luego se agregaron 300 ml de THF y la solución se evaporó nuevamente hasta obtener una solución oleosa. Esta operación se repitió una segunda vez. El residuo oleoso se recuperó en 360 ml de THF y se trató con 172 g (820 mmol) de ácido trifluoroacético anhídrido durante 20 min a una temperatura entre 10 °C y 20 °C. La solución resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregaron 720 ml de 4-metil-2-pentanona y 650 ml de solución acuosa al 7,5 % de hidróxido de sodio a una temperatura entre 10 °C y 20 °C. Finalmente el valor del pH se ajustó hasta pH = 9,5 usando solución acuosa al 7,5 % de hidróxido de sodio. Despues de la fase de separación, la fase orgánica se lavó dos veces con 450 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio. La fase orgánica se evaporó a una temperatura de 80 °C a presión reducida mientras se añadían 1200 ml de n-heptano. La suspensión formada se enfrió hasta 20 °C y un sólido formado que se filtró y se lavó con 200 ml n-heptano y luego se secó a presión reducida (50 °C, 3 kPa) proporcionando 88 g (93 % teor.) de {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetonitrilo en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,78 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H).

Ejemplo 3A

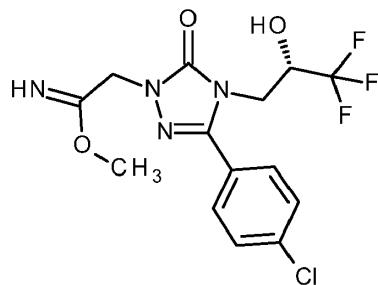
3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetonitrilo



- Una solución de 40 g (130 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Ejemplo 1A) en de 400 ml metilisobutil cetona se trató con 17,9 g (143 mmol) de bromoacetonitrilo y 53,9 g (390 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 4 horas a 60 °C. Después de enfriarse hasta 20 °C, se añadieron 200 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con 200 ml de agua. La fase orgánica se evaporó a 80 °C a presión reducida mientras se agregaban 300 ml de n-heptano. La suspensión formada se enfrió hasta 20 °C y se formó un sólido que se filtró y se lavó con 50 ml de n-heptano y luego se secó a presión reducida (50 °C, 3 kPa) proporcionando 25,2 g (56 % teor.) de {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetonitrilo.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,78 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H).

Ejemplo 4A

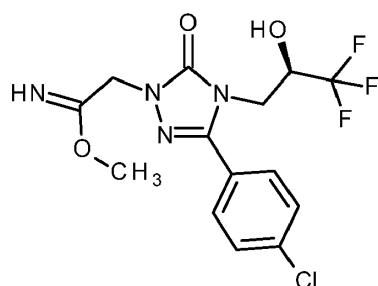
Metil-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoropropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato



- 15 En un recipiente de reacción de 4 l, 200 g (576,9 mmol) de {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoropropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetonitrilo (Ejemplo 2A) en 1600 ml metanol se trataron con 5,2 g (28 mmol) de metanolato de sodio (30 % en metanol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. La solución orgánica luego se evaporó a 50 °C a presión reducida hasta obtener una solución oleosa. Se agregaron 2000 ml de metil terc-butiléter y la solución se concentró hasta alcanzar un volumen de 800 ml. Luego se agregaron 3000 ml de n-heptano y se formó una suspensión. Después de enfriarse a 20 °C, el sólido se filtró y se lavó con 500 ml de n-heptano y luego se secó a presión reducida (50 °C, 3 kPa) proporcionando 175 g (80 % teor.) de 2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoropropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo en forma de un sólido.
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,93 (a. s, 1H), 4,50 (s, 2 H), 4,35-4,23 (m, 1 H), 3,96 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,67 (s, 3 H).

Ejemplo 5A

Metil-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato

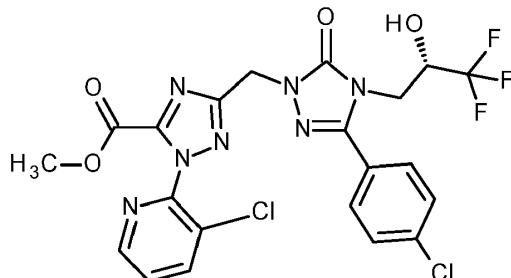


- 30 Una solución de 8,58 g (24,7 mmol) de {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetonitrilo (Ejemplo 3A) en metanol (43 ml) se trató con 229 μl (1,24 mmol) de una solución de metóxido de sodio (30 % en metanol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se evaporó proporcionando 9,31 g (99 % teor.) del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8,01 (s, 1H), 7,81-7,58 (m, 4H), 7,00-6,84 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40-4,23 (m, 1H), 4,04-3,74 (m, 2H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo 6A

5 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo

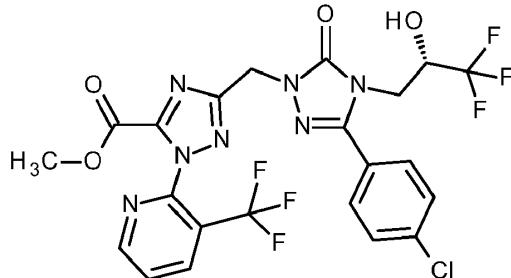


10 Una solución de 150 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (26,4 mmol) en 3 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y luego se trató con 58,2 mg (0,48 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 275 μl (1,58 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y se enfrió nuevamente hasta 0 °C. Luego se agregaron 62,6 mg (0,436 mmol) de 3-cloro-2-hidrazinopiridina y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h, seguido de 1 h a 120 °C en un recipiente cerrado herméticamente con irradiación de microondas. El producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 25,3 mg (11 % teor.) del compuesto del título.

15 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,82 min; EM (IEN pos): m/z = 558,1 [M+H]⁺
 RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,70-8,24 (m, 2H), 7,89-7,56 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,46-4,20 (m, 1H), 3,79 (s, 5H).

Ejemplo 7A

20 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



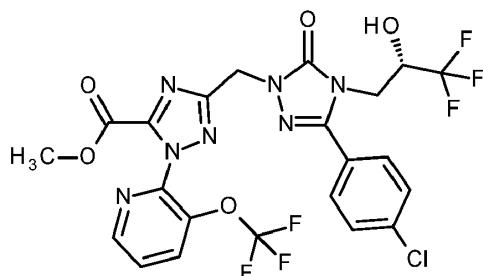
25 Una solución de 1,0 g de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (2,64 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano se enfrió hasta 10 °C y luego se trató con 388 mg (3,17 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 0,55 ml (3,18 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante luego se agitó durante 30 min. Una solución previamente en agitación de 1,10 g (3,17 mmol) de 2-hidrazin-3-(trifluorometil)piridina (sal 4-metilbencenosulfonato 1:1), 0,65 ml (3,72 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 506 mg (3,19 mmol) de sulfato de cobre (II) anhídrido en 10 ml de 1,4-dioxano se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla resultante luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío proporcionando 777 mg (50 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

30 CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,00 min; EM (IEN pos): m/z = 592,6 [M+H]⁺

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,93 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 8A

35 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



Una solución de 150 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (0,40 mmol) en 3 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 58 mg (0,48 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 275 µl (1,58 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se calentó

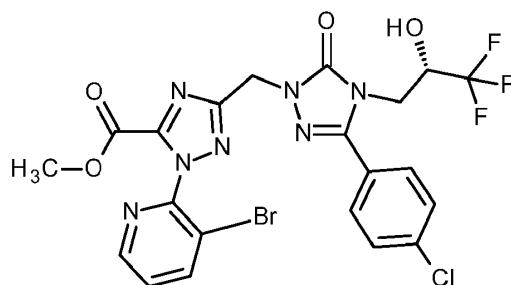
5 hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h y después se enfrió nuevamente hasta 0 °C. Luego se agregaron 159 mg (0,44 mmol) de 2-hidrazin-3-(trifluorometoxi)piridina (sal 4-metilbencenosulfonato 1:1) y la mezcla de reacción luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, seguido de 1 h a 120 °C en un recipiente cerrado herméticamente con irradiación de microondas. El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 51,5 mg (21 % teor.)

10 del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,02 min; EM (IEN pos): m/z = 608,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9A

1-(3-bromopiridin-2-il)-3-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



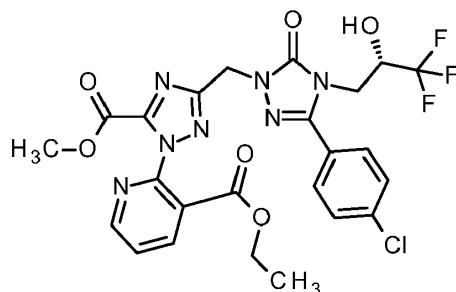
15 Una solución de 1,0 g de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (2,64 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano se enfrió hasta 10 °C y luego se trató con 388 mg (3,17 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 0,55 ml (3,18 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Una solución previamente en agitación de 595 mg (3,17 mmol) de 3-bromo-2-hidrazinopiridina y 506 mg (3,19 mmol) de sulfato de cobre (II) anhídrido en 10 ml 1,4-dioxano se agregó luego a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc 12 %→ 100 %), proporcionando 696 mg (44 % teor.) del compuesto del título.

20 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,82 min; EM (IEN pos): m/z = 602,0 [M+H]⁺.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,63 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 10A

30 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metil)-5-metoxicarbonil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]nicotinato de etilo



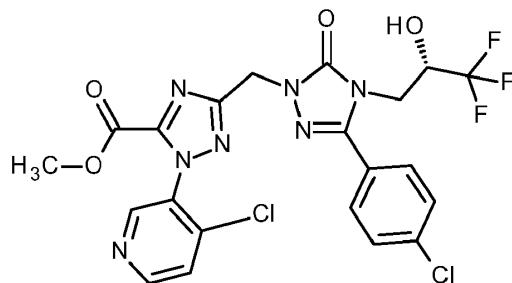
Una solución de 2,35 g de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (26,19 mmol) en 47 ml 1,4-dioxano se enfrió hasta 10 °C y luego se trató con 910 mg (7,41 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 1,20 ml (7,41 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante luego se agitó durante 30 min. Una solución previamente en agitación de 1,87 g (7,41 mmol) de 2-hidrazinonicotinato de etilo y 1,45 mg (9,10 mmol) de sulfato de cobre (II) anhídrido en 23 ml de 1,4-dioxano se agregó luego a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 96 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, diclorometano/metanol, 92/8), proporcionando 833 mg (23 % teor.) del compuesto del título como en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,98 min; EM (IEN pos): m/z = 596,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,82 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,38-4,24 (m, 1H), 4,13-3,96 (m, 3H), 3,85 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 11A

3-{(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metil}-1-(4-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



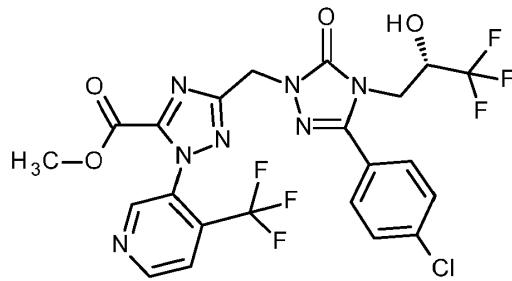
Una solución de 1,0 g de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (2,64 mmol) en 18 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 388 mg (3,17 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 1,06 ml (6,07 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h y se enfrió nuevamente hasta 0 °C. Luego se agregaron 523 mg (2,90 mmol) de 4-cloro-3-hidrazinopiridina (sal clorhidrato 1:1) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h, seguido de 1 h a 120 °C en un recipiente cerrado herméticamente con radiación de microondas. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente) proporcionando 1,03 g (66 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,00 min; EM (IEN pos): m/z = 558,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 9,00-8,62 (m, 2H), 7,96-7,55 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,42-4,21 (m, 1H), 4,11-3,66 (m, 5H).

Ejemplo 12A

3-{(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metil}-1-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



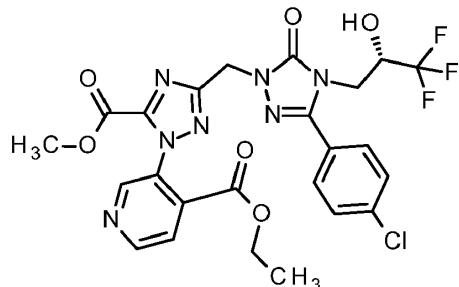
Una solución de 150 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (0,40 mmol) en 3 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 53 mg (0,44 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 75 µl (0,44 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Se agregaron 77 mg (0,44 mmol) de 3-hidrazin-4-(trifluorometil)piridina y la mezcla de reacción luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, seguido de 1 h a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente con radiación de microondas. El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 104 mg (41 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,84 min; EM (IEN pos): m/z = 592,1 [M+H]⁺

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 9,12-9,04 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (a m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 13A

5 3-[3-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)-5-metoxicarbonil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]isonicotinato de etilo



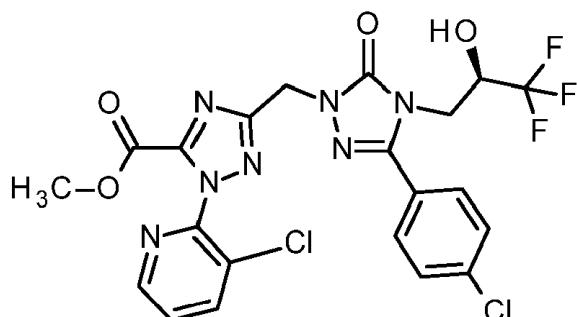
Una solución de 500 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 4A) (1,32 mmol) en 10 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 178 mg (1,45 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 252 μl (1,45 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se agregaron 309 mg (1,45 mmol) de 3-hidrazinoisonicotinato de etilo y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 16 h, seguido de calentamiento hasta reflujo durante 16 h. El producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización de las fracciones del producto proporcionó 416 mg (26 % teor.) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,83 min; EM (IEN pos): m/z = 596,1 [M+H]⁺

15 RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 9,00-8,90 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 14A

3-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



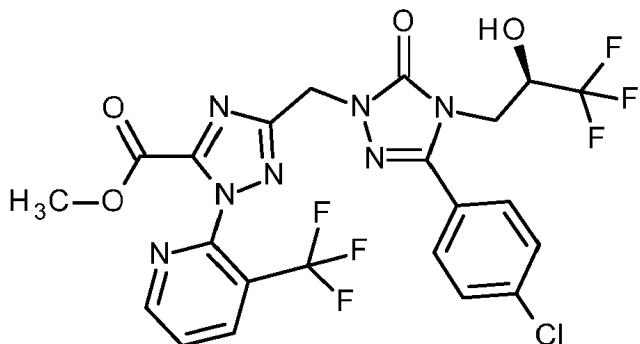
20 Una solución de 546 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 5A) (1,44 mmol) en 10 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 194 mg (1,59 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 277 μl (1,59 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Se agregaron luego 227 mg (1,59 mmol) de 3-cloro-2-hidrazinopiridina y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h, seguido de 1 h a 120 °C en un recipiente cerrado herméticamente con irradiación de microondas y otras 36 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató luego con metanol/agua y se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 121 mg (14 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,85 min; EM (IEN pos): m/z = 558,1 [M+H]⁺

30 RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,81-8,18 (m, 2H), 7,92-7,48 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,44-4,16 (m, 1H), 3,79 (s, 5H).

Ejemplo 15A

3-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



Una solución de 340 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 5A) (898 μ mol) en 8 ml de 1,4-dioxano se enfrió hasta 10 °C y se trató con 132 mg (1,08 mmol) de clorooxoacetato de metilo y 305 μ l (2,33 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se

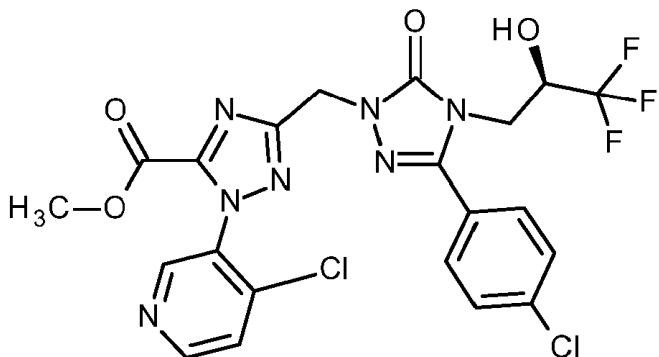
- 5 agitó durante 30 min. Una solución previamente en agitación de 376 mg (1,08 mmol) de 2-hidrazin-3-(trifluorometil)piridina (sal 4-metilbencenosulfonato 1:1) y 172 mg (1,08 mmol) de sulfato de cobre (II) anhídrico en 4 ml de 1,4-dioxano se agregó luego a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de EDTA al 10 % en agua (se repite cuatro veces) seguido de agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. 10 Despues de secarse sobre sulfato de magnesio los volátiles se eliminaron y el producto bruto obtenido se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 167 mg (31 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,88 min; EM (IEN pos): m/z = 592,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,93 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,28-5,13 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 16A

3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(4-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



- 20 Una solución de 330 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 5A) (871 μ mol) en 6,6 ml THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 117 mg (958 μ mol) de clorooxoacetato de metilo y 166 μ l (958 μ mol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante luego se

- 25 agitó durante 30 min a 0 °C. Se agregaron 166 μ l (958 μ mol) de N,N-diisopropiletilamina y 172 mg (958 μ mol) de 4-cloro-3-hidrazinopiridina (sal clorhidrato 1:1) y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 16 h, seguido de 1 h más a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente con irradiación de microondas. El producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que

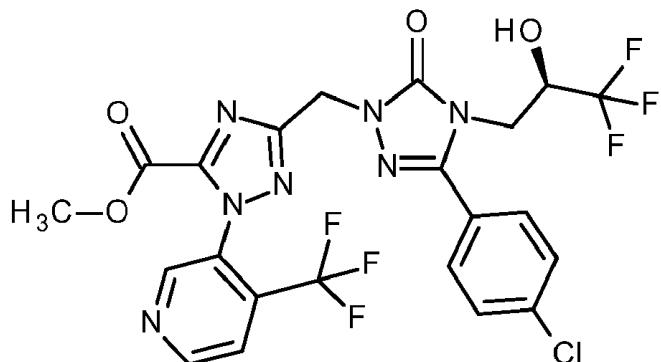
contiene fracciones proporcionó 126 mg (26 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,75 min; EM (IEN pos): m/z = 558,1 [M+H]⁺

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 17A

3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo



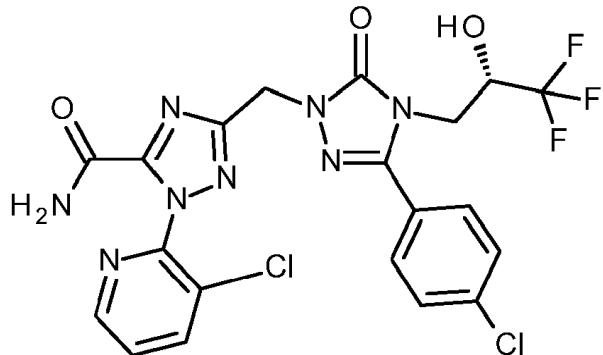
Una solución de 350 mg de -2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}etanimidato de metilo (Ejemplo 5A) (0,924 mmol) en 7,0 ml de THF se enfrió hasta 0 °C y se trató con 124 mg (1,02 mmol) de clorooxacetato de metilo y 177 μ l (1,102 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Se agregaron 180 mg (1,02 mmol) de 3-hidrazin-4-(trifluorometil)piridina y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, seguido de 1 h a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente con irradiación de microondas. El producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 125 mg (23 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,85 min; EM (IEN pos): m/z = 592,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 9,09 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (a m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

SECCIÓN EXPERIMENTAL – EJEMPLOS

Ejemplo 1

15 3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



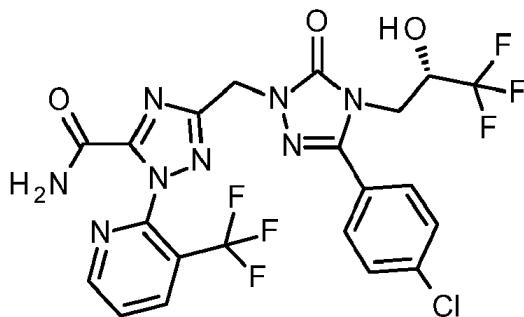
20 5,1 g de 3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 6A, 9,134 mmol) se disolvieron en 42,5 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 297 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. La solución luego se vertió en hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado se filtró y se lavó con agua, lo que proporcionó 3,5 g de producto bruto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol, 97/3) proporcionando 4,00 g (81 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,62 min; EM (IEN pos): m/z = 543,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,55 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ejemplo 2

30 3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida

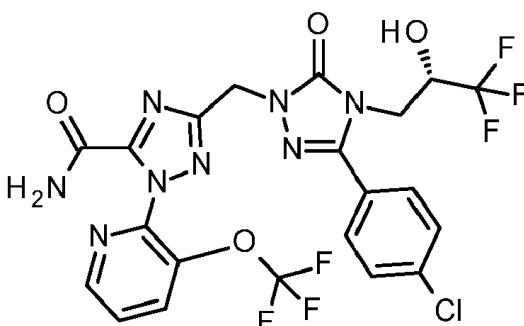


1,80 g de 3-((3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxipropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 7A, 3,04 mmol) se disolvieron en 10,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 70,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 1,49 g (85 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (IEN pos): m/z = 577 [M+H]⁺
 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,87 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,82-7,68 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,22-5,07 (m, 2H), 4,39 – 4,20 (a m, 1H), 4,16-3,94 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ejemplo 3

3-((3-(4-chlorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxipropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida

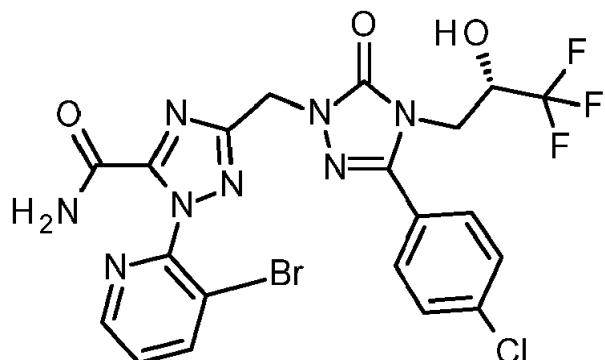


15 51,0 mg de 3-((3-(4-chlorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxipropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 8A, 84 μmol) se disolvieron en 5,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 35,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 44,2 mg (89 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

20 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,69 min; EM (IEN pos): m/z = 593,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,71-7,53 (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,42-4,17 (m, 1H), 4,08-3,73 (m, 2H).

Ejemplo 4

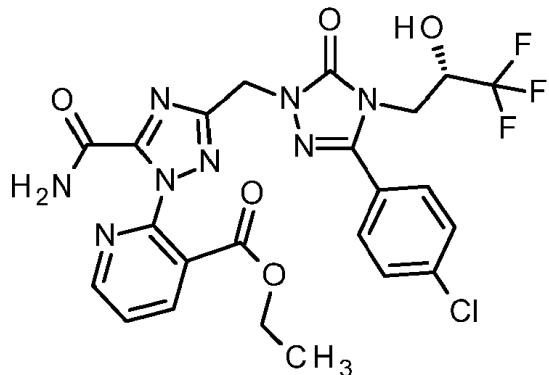
25 1-(3-bromopiridin-2-il)-3-((3-(4-chlorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxipropyl]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



100 mg de 1-(3-bromopiridin-2-il)-3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 9A, 0,166 mmol) se disolvieron en 10,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 70,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 83,1 mg (85 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido. CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,91 min; EM (IEN pos): m/z = 587,0 [M+H]⁺ RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,57 (dd, 1H), 8,36 (dd, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,41-4,19 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ejemplo 5

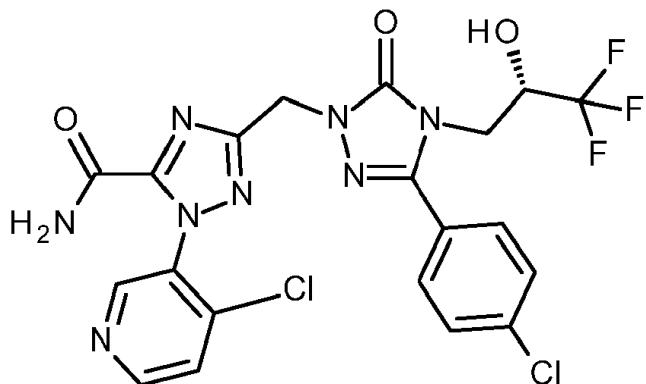
10 2-[5-carbamoi-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]nicotinato de etilo



50,0 mg del ejemplo 10A (84 μ mol) se disolvieron en 1,25 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 0,175 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 27,8 mg (57 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.
 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (IEN pos): m/z = 581,0 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,76 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68-7,57 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,85 (dd, 1H), 0,97 (t, 3H).

20 Ejemplo 6

3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(4-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



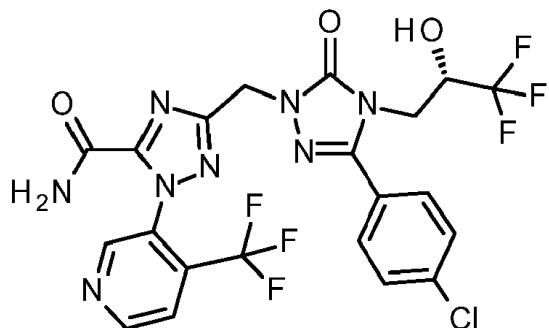
100 mg del ejemplo 11A (0,179 mmol) se disolvieron en 1,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 7,09 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 76,7 mg (79 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): $Tr = 1,55$ min; EM (IEN pos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8.91-7.52 (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.40-4.18 (m, 1H), 4.07-3.72 (m, 2H).

30 Ejemplo 7

3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida

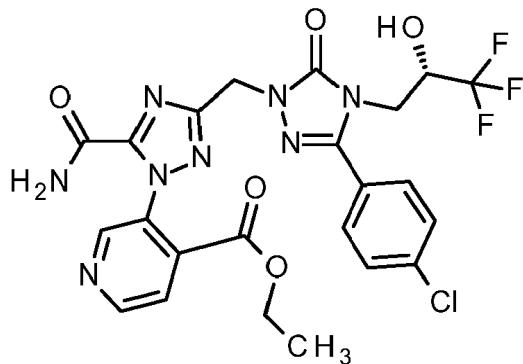


78,5 mg del ejemplo 12A (0,133 mmol) se disolvieron en 8,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 1,14 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 49,7 mg (77 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 CL-EM (Procedimiento 2): $T_r = 0,93$ min; EM (IEN pos): $m/z = 577,1$ $[M+H]^+$
 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 9,03$ (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,39 - 4,20 (a m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H).

Ejemplo 8

10 3-[5-carbamoyl-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]isonicotinato de etilo

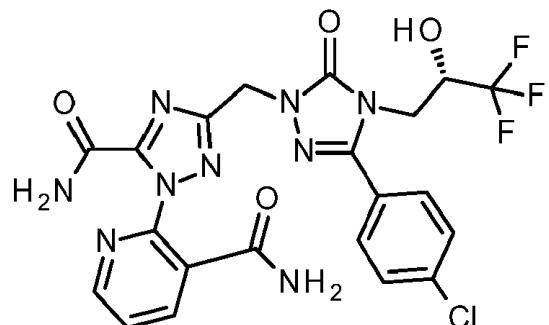


Se disolvieron 100 mg del ejemplo 13A (151 μ mol) en 1,0 ml de NH_3 en EtOH (2,00 mmol, 2 N). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y 1,0 ml más de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 2,00 mmol) se agregó y la agitación continuó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 46,0 mg (49 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,63$ min; EM (IEN pos): $m/z = 581,1$ $[M+H]^+$
 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 8,89$ (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,14 (d, 2H), 4,40-4,24 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 3H), 3,86 (dd, 1H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 9

20 2-[5-carbamoyl-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]nicotinamida



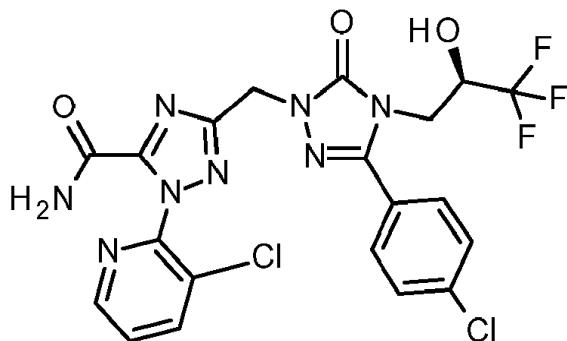
25 80 mg del ejemplo 10A (134 μ mol) se disolvieron en 10 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 70,0 mmol).

La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 70 °C, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 70,0 mmol) en agitación durante 3 h a 120 °C en el microondas. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 22,0 mg (28 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 5 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,31 min; EM (IEN pos): m/z = 552,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,61 (dd, 1H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,86 (a d, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,39 – 4,21 (a m, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H).

Ejemplo 10

- 10 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida

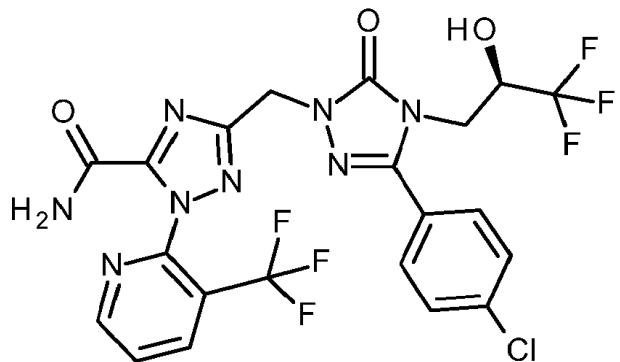


- 15 110 mg del ejemplo 14A (0,197 mmol) se disolvieron en 1,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 7,09 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 92,0 mg (86 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,60 min; EM (IEN pos): m/z = 543,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,69-7,48 (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 4,47-4,16 (m, 1H), 4,08-3,71 (m, 2H).

Ejemplo 11

- 20 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida

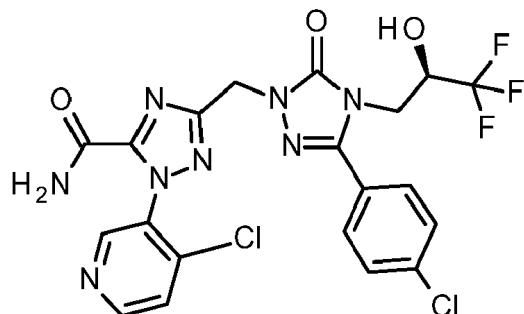


- 25 160 mg del ejemplo 15A (270 µmol) se disolvieron en 5,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 2,00 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 162,1 mg (quant.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 2,73 min; EM (IEN pos): m/z = 577,3 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,90-8,81 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,25-5,12 (m, 2H), 4,40 – 4,20 (a m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ejemplo 12

3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-(4-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



118 mg del ejemplo 16A (211 μ mol) se disolvieron en 5,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 35,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 111 mg (97 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

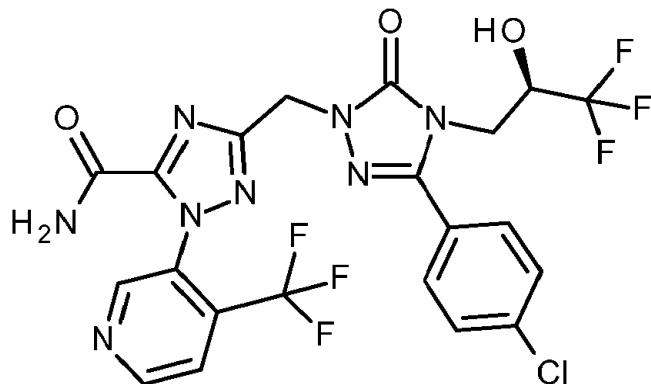
5

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,53$ min; EM (IEN pos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 8,78$ (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (a m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ejemplo 13

10 3-((3-(4-chlorofenil)-5-oxo-4-((2R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxipropyl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)-1-[4-(trifluorometil)piridin-3-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



118 mg del ejemplo 17A (199 μ mol) se disolvieron en 5,0 ml de una solución de amoníaco (7 N en metanol, 2,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 99,5 mg (87 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

15

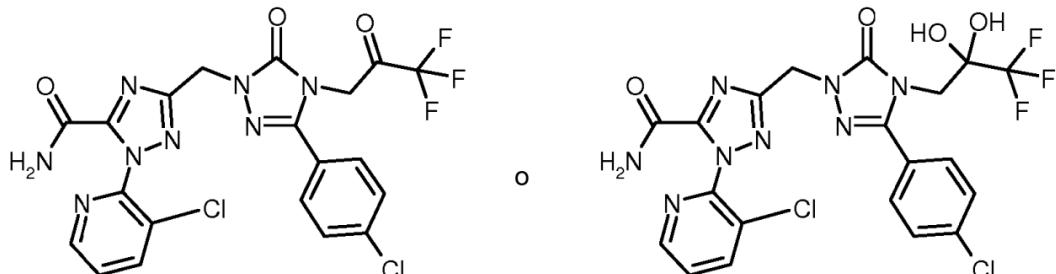
CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,63$ min; EM (IEN pos): $m/z = 577,1$ $[M+H]^+$

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 9,03$ (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68-7,59 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,28-5,05 (m, 2H), 4,39 – 4,20 (a m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

20

Ejemplo 14

3-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1-(3-cloropiridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de cetona) o 3-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de hidrato)



25

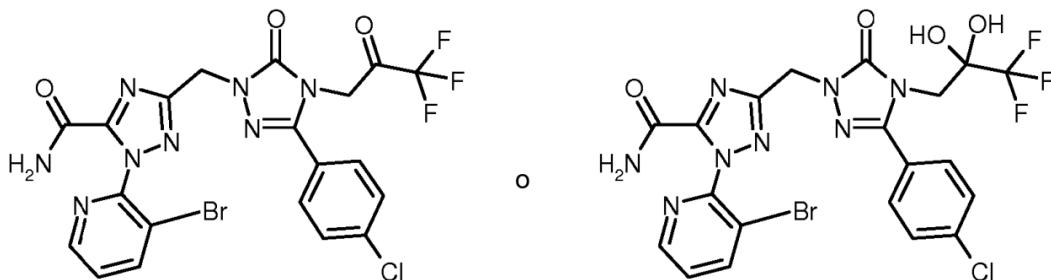
Una solución de 250 mg del ejemplo 1 (460 μ mol) en 5,0 ml de diclorometano se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 780 mg (1,84 mmol) de peryodinano de Dess-Martin y 9,0 μ l (506 mmol) de agua. Se agitó la mezcla resultante durante 1

h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó 5 ml de solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y 5 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml, se repitió tres veces), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 230 mg (87 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): $Tr = 1,57$ min; EM (IEN pos): $m/z = 541,0$ $[M+H]^+$ (forma de cetona).
 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 8,54$ (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 3H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,05 (s, 2H) (forma de hidrato).

10 Ejemplo 15

1-(3-bromopiridin-2-il)-3-{{[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de cetona) o 1-(3-bromopiridin-2-il)-3-{{[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de hidrato)

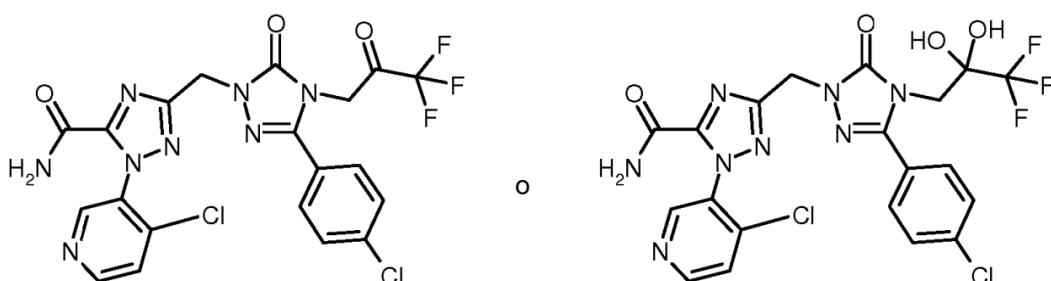


15 Una solución de 68,0 mg del ejemplo 4 (116 μ mol) en 1,3 ml de diclorometano se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 196 mg (463 mmol) de peryodinano de Dess-Martin y 2,3 μ l (127 mmol) de agua. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le agregó 1,3 ml de solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y 1,3 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 30,1 mg (42 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): $Tr = 1,58$ min; EM (IEN pos): $m/z = 585,0$ $[M+H]^+$ (forma de cetona).
 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 8,57$ (dd, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 3H), 7,44 (s, 2H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,05 (s, 2H) (forma de hidrato).

Ejemplo 16

3-{{[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-1-(4-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de cetona) o 3-{{[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-1-(4-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de hidrato)



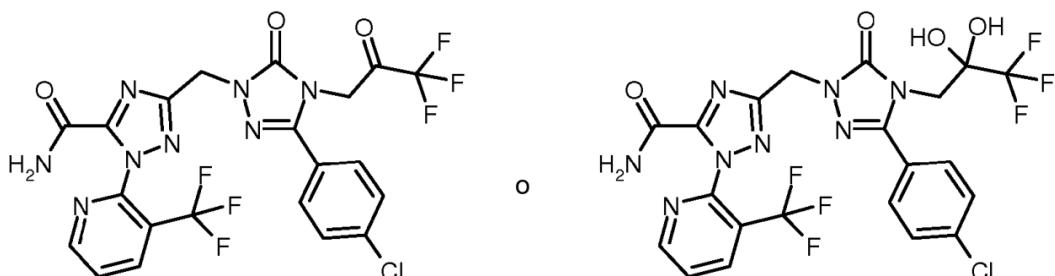
30 Una solución de 120 mg del ejemplo 6 (221 μ mol) y 4,3 μ l (243 mmol) agua en 2,4 ml de diclorometano se enfriaron hasta 0 °C y luego se agregaron 140,5 mg (331 mmol) de peryodinano de Dess-Martin. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 h. A la suspensión se le agregó 5 ml de THF y la agitación se prolongó durante 72 h a 4 °C seguido de 3 h más a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó 2 ml de solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y 2 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla luego se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml, se repitió cuatro veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó por chromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo). La evaporación del producto que contiene fracciones proporcionó 8,0 mg (7 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 4): $Tr = 2,43$ min; EM (IEN pos): $m/z = 541,2$ $[M+H]^+$ (forma de cetona).
 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 8,78$ (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58

(d, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,06 (s, 2H) (forma de hidrato).

Ejemplo 17

3-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de cetona) o 3-[(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (forma de hidrato)



Una solución de 100 mg del ejemplo 2 (173 μ mol) en 1,9 ml de diclorometano se enfrió hasta 0 °C y luego se agregaron 294 mg (693 mmol) de peryodinano de Dess-Martin y 3,5 μ l (191 mmol) de agua. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le agregó 2 ml de solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y 2 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante luego se agitó durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml, se repitió cuatro veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento 5). La liofilización del producto que contiene fracciones proporcionó 18,4 mg (19 % teor.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,64 min; EM (IEN pos): m/z = 575,0 [M+H]⁺ (forma de cetona).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8,88-8,85 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,05 (s, 2H) (forma de hidrato).

SECCIÓN EXPERIMENTAL – ENSAYOS BIOLÓGICOS

20 Abreviaturas y acrónimos:

Acc. n.º	número de referencia
AVP	arginina vasopresina
B _{máx}	máxima capacidad de unión al ligando
ASB	albúmina de suero bovino
AMPc	adenosina monofosfato cíclico
Cat. N.º	número de catálogo
ADNc	ácido desoxirribonucleico complementario
CHO	ovario de hámster chino (por sus siglas en inglés "chinese hamster ovary")
CRE	elemento de respuesta a AMPc
Ct	umbral de ciclo (por sus siglas en inglés "cycle threshold")
DMEM/F12	medio de Eagle modificado por Dulbecco/ medio de Ham F12 (1:1)
ADN	ácido desoxirribonucleico
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitol
CE ₅₀	concentración eficaz media máxima
EDTA	ácido etilendiamina tetraacético
FAM	carboxifluoresceína succinimidil éster
c.f.	concentración final
STF	suero de ternero fetal
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Cl ₅₀	concentración inhibidora media máxima
K _d	constante de disociación
K _i	constante de disociación de un inhibidor
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PEG	Polietilenglicol
oral	per os, peroral

ARN	ácido ribonucleico
RTPCR	reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (por sus siglas en inglés (<i>real-time polymerase chain reaction</i>))
SPA	ensayo de proximidad de centelleo (por sus siglas en inglés " <i>scintillation proximity assay</i> ")
TAMRA	carboxitetrametilrodamina
TRIS; Tris	2-amino-2-hidroximetilpropan-1,3-diol

Los ejemplos se analizaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se analizan más de una vez, los datos se reportan como valores promedio o como valores medios, en los que

- el valor promedio, también denominado valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos divididos por la cantidad de veces analizados y
- el valor medio representa la cantidad media del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendiente. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la media es el valor del medio. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es par, la media es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medios calculados usando los conjuntos de datos obtenidos de las pruebas de uno o más lotes sintéticos.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención se puede lograr a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

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

La identificación de agonistas y antagonistas de los receptores de vasopresina V1a y V2 de seres humanos, ratas y perros, así como la cuantificación de la actividad de los compuestos de la invención, se realizan usando líneas celulares recombinantes. Estas líneas celulares derivan originalmente de una célula epitelial de ovario de hámster (ovario de hámster chino, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EUA). Estas líneas celulares de prueba expresan constitutivamente los receptores V1a y V2 de ser humano, rata o perro. En el caso de los receptores V1a acoplados a G_{aq}, las células también se transfecan de forma estable con una forma modificada de fotor proteínas sensibles a calcio aequorina (V1a de ser humano y rata) u obelina (V1a de perro), que, después de la reconstitución con el cofactor coelenterazina, emiten luz cuando hay aumentos en las concentraciones de calcio libre [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, *Gene* 153 (2), 273-274 (1995)]. Las células del receptor de vasopresina resultantes reaccionan a la estimulación de los receptores V1a expresados recombinantemente por liberación intracelular de iones de calcio, que se pueden cuantificar por la luminiscencia de fotoproteína resultante. Los receptores V2 acoplados con G_s se transfecan de forma estable en líneas celulares que expresan el gen para luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor responsable de CRE. La activación de receptores V2 induce la activación del promotor de respuesta a CRE mediante aumento de AMPc, induciendo así la expresión de luciferasa de luciérnaga. La luz emitida por las fotoproteínas de las líneas celulares V1a así como la luz emitida por las luciferasa de luciérnaga de las líneas celulares V2 corresponden a la activación o inhibición del receptor de vasopresina correspondiente. La bioluminiscencia de las líneas celulares se detecta usando un luminómetro adecuado [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)].

35 Procedimiento de prueba:

Líneas celulares del receptor de vasopresina V1a:

El día previo al ensayo, las células se colocan en medio de cultivo (DMEM/F12, FCS al 2 %, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, 5 µg/ml de coelenterazina) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se mantienen en una incubadora celular (96 % de humedad, 5 % en v/v de CO₂, 37 °C). El día del ensayo, los compuestos de prueba en varias concentraciones se colocan durante 10 minutos en los pocillos de la placa de microtitulación antes de agregar el agonista [Arg⁸]-vasopresina en una concentración de EC₅₀. La señal de luz resultante se mide inmediatamente en un luminómetro.

Líneas celulares del receptor de vasopresina V2:

El día previo al ensayo, las células se colocan en medio de cultivo (DMEM/F12, FCS al 2 %, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se mantienen en una incubadora celular (96 % de humedad, 5 % en v/v de CO₂, 37 °C). El día del ensayo, los compuestos de prueba en varias concentraciones y el agonista [Arg⁸]-vasopresina en una concentración de EC₅₀ se agregan juntos a los pocillos y las placas se incuban durante 3 horas en una incubadora celular. Tras la adición del reactivo de lisis celular Triton™ y la luciferina sustrato, se mide la luminiscencia de luciferasa de luciérnaga en un luminómetro.

La Tabla 1A a continuación enumera valores individuales de IC_{50} para los compuestos de la invención (que incluyen mezclas racémicas así como enantiómeros separados) que se obtuvieron de las líneas celulares transfectadas con el receptor V1a o V2 humano:

Tabla 1A

Ejemplo n.º	IC_{50} hV1a [μ M]	IC_{50} hV2 [μ M]	relación IC_{50} hV2/hV1a
1	0,00102	0,03900	38,2
2	0,00120	0,16966	141,0
3	0,01600	0,87500	54,7
4	0,00123	0,08933	72,6
5	0,01450	1,24500	85,9
6	0,00057	0,02500	43,9
7	0,00250	0,29333	117,3
8	0,02550	0,89250	35,0
9	0,07500	2,25000	30,0
10	0,00680	0,79000	116,2
11	0,00310	0,61000	196,8
12	0,00345	0,86000	249,3
13	0,00160	0,69000	431,3
14	0,00520	0,10375	20,0
15	0,01350	0,63667	47,2
16	0,00140	0,07500	53,6
17	0,00530	0,35000	66,0

5

Los datos de IC_{50} enumerados en la Tabla 1A demuestran que los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas selectivos y potentes del receptor de vasopresina V1a.

Con fines comparativos, los derivados seleccionados de fenil-triazol que se suponía representaban la técnica previa más reciente (cf. solicitud de patente internacional WO 2011/104322-A1 y ejemplos de compuestos descritos en la misma) se analizaron también en los ensayos celulares de V1a y V2 descritos anteriormente. Los valores de IC_{50} para estos compuestos obtenidos de líneas celulares transfectadas con el receptor V1a o V2 humano se enumeran en la Tabla 1B a continuación:

Tabla 1B

Ejemplo n.º WO 2011/104322	IC_{50} hV1a [μ M]	IC_{50} hV2 [μ M]	relación IC_{50} hV2/hV1a
54	0,0114	0,0402	3,51
63	0,0068	0,0042	0,622
64	0,0329	0,0345	1,049
66	1,8265	0,0950	0,052
67	2,4650	1,1400	0,462
68	0,0071	0,0096	1,353
69	1,3160	0,0699	0,053
101	0,0678	0,0342	0,503
105	0,3238	0,0551	0,170
135	0,2500	0,0098	0,04
143	0,4590	0,9090	1,98
144	0,2800	0,2410	0,86
148	2,2200	0,0707	0,03

Con fines comparativos, los derivados adicionales seleccionados de fenil-triazol que se suponía representaban la técnica previa más reciente (cf. solicitud de patente internacional WO 2016/071212-A1 y ejemplos de compuestos descritos en la misma) también se analizaron en los ensayos celulares de V1a y V2 descritos anteriormente. Los valores de Cl_{50} para estos compuestos obtenidos de líneas celulares transfectadas con el receptor V1a o V2 humano 5 se enumeran en la Tabla 1C a continuación:

Tabla 1C

Ejemplo n.º WO 2016/071212	Cl_{50} hV1a [μ M]	Cl_{50} hV2 [μ M]	relación Cl_{50} hV2/hV1a
4	0,0012	0,0086	6,94
8	0,0012	0,0107	8,78
73	0,0011	0,0070	6,48
74	0,0022	0,0247	11,44
82	0,0006	0,0022	3,43
83	0,0010	0,0067	6,48

B-2. Ensayo de unión radioactivo

Los valores de Cl_{50} y K_i se pueden determinar en ensayos de unión radioactiva usando fracciones de membrana de 10 línea celular de riñón embrionario humano 293 (HEK293) o líneas celulares CHO-K1 que expresan los receptores de vasopresina humana V1a y V2 correspondientes.

Los receptores de vasopresina recombinante humana V1a expresados en células HEK293 se usan en de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, 0,1 % de ASB usando técnicas estándar. Alícuotas de membranas preparadas se incuban con compuestos de prueba en varias concentraciones en duplicados y [125 I]fenilacetil-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂ 0,03 nM durante 120 minutos a 25 °C. La unión no específica se estima en presencia de [125 I]Vasopresina 1 μ M. Los receptores se filtraron y lavaron, los filtros luego se contaron para determinar el [125 I]fenilacetil-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂ específicamente unido.

Las células CHO-K1 transfectadas de forma estable con un plásmido que codifica el receptor de vasopresina recombinante humana V2 se usan para preparar membranas en tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, 0,1 % de ASB usando técnicas estándar. Alícuotas de membranas preparadas se incuban con compuestos de prueba en varias concentraciones en duplicados y [3 H](Arg⁸)-Vasopresina 4 nM durante 120 minutos a 25 °C. La unión no específica se estima en presencia de [125 I]Vasopresina 1 mM. Las membranas se filtran y se lavan 3 veces y los filtros se cuentan para determinar la [3 H](Arg₈)-Vasopresina específicamente unida.

Los valores de Cl_{50} se determinan por análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineales usando MathIQTM (ID Business Solutions Ltd., Reino Unido). La constante de inhibición K_i se calcula usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973).

B-3. Ensayo celular *in vitro* para detectar la acción de antagonistas del receptor de vasopresina V1a en la regulación de genes profibróticos

La línea celular H9C2 (American Type Culture Collection n.º ATCC CRL-1446), descrita como un tipo de cardiomocito 30 aislado de tejido cardíaco de rata, expresa de forma endógena el receptor de vasopresina V1a AVPR1A en gran cantidad de copias, mientras la expresión de AVPR2 no se puede detectar. Asimismo, la línea celular NRK49F (ATCC n.º CRL1570) aislada de tejido de riñón de rata, muestra un patrón de expresión similar de expresión de AVPR1A ARNm alto y reducción de expresión de AVPR2. Para los ensayos celulares que detectan la inhibición de la regulación dependiente del receptor AVPR1A de expresión génica por antagonistas del receptor, el procedimiento es el siguiente: 35 Las células H9C2 o células NRK49F se siembran en placas de microtitulación de 6 pocillos para cultivo celular a una densidad celular de 50 000 células/ pocillo en 2,0 ml de medio Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EUA, n.º de catálogo 11058-021) y se mantienen en una incubadora celular (96 % de humedad, 8 % en v/v de CO_2 , 37 °C). Después de 24 horas, se cargan conjuntos de tres pocillos (triplicado) con solución vehicular (control negativo) y 40 solución de vasopresina ([Arg8]-vasopresina acetato, Sigma, n.º de catálogo V9879) o compuesto de prueba (disuelto en vehículo: agua con 20 % en v/v de etanol) y solución de vasopresina. En el cultivo celular, la concentración de vasopresina final es 1 nM. La solución del compuesto de prueba se agrega al cultivo celular en pequeños volúmenes, de modo que no se exceda una concentración final de 0,03 % de etanol en el ensayo celular. Después de un tiempo de incubación de 5 horas, el sobrenadante de cultivo se quita bajo succión, las células adherentes se lisan en 350 μ l de tampón RLT (Qiagen, n.º de catálogo 79216) y el ARN se aísla del lisado usando el kit RNeasy (Qiagen, n.º 74104). 45 A esto le sigue digestión del ADNse (Invitrogen, n.º de catálogo 18068-015), síntesis del ADNc (Promaga, ImProm-II Reverse Transcription System, n.º de catálogo A3800) y reacción en cadena de polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR) (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, Bélgica). Todos los procedimientos se realizan de acuerdo con los protocolos de trabajo de los fabricantes del reactivo de prueba. Los conjuntos de cebadores para

el RTPCR se seleccionan según las secuencias génicas del ARNm (NCBI GenBank Entrez Nucleotide Data Base) usando el programa Primer3Plus con sondas etiquetadas con 6-FAM TAMRA. El RTPCR para determinar la expresión del ARNm relativa de células de varios lotes de ensayo se realiza usando el detector de secuencia Applied Biosystems ABI Prism 7700 en formato de placa de microutilación de 384 pocillos de acuerdo con las instrucciones operativas del instrumento. La expresión génica relativa se representa por el valor delta-delta Ct [Applied Biosystems, User Bulletin n.º 2 ABI Prism 7700 SDS, 11 de diciembre de 1997 (actualizado 10/2001)] con referencia al nivel de expresión del gen L-32 de proteína ribosómica (n.º de acceso GenBank NM_013226) y el valor Ct umbral de Ct = 35.

B-4. Inhibición de vasopresina indujo agregación de plaquetas humanas

Las plaquetas humanas expresan el receptor de V1a de forma endógena. Se descubrió que las concentraciones de vasopresina relativamente altas (aprox. 50-100 nM) estimulan la agregación de plaquetas ex vivo. Entonces, las plaquetas enriquecidas con sangre humana pueden servir como un tejido que expresa V1a para estudios farmacológicos con concentraciones altas correspondientes de antagonistas de vasopresina.

La sangre humana se recoge en una solución de citrato de trisodio 10 mM por punción venosa en voluntarios sanos no fumadores (n = 4-8) que no tomaron fármacos durante al menos 1 semana. Se obtiene plasma rico en plaquetas (PRP) centrifugando la muestra de sangre a 140 g durante 20 min a 4 °C. El sedimento resultante se centrifuga adicionalmente (15.000 rpm, 2 min) para producir plasma pobre en plaquetas (PPP). La agregación de plaquetas se mide de forma turbidimétrica usando un agregómetro (APACT 4). La reacción se sigue monitoreando los cambios en la transmisión de luz en alícuotas de 178 µl de PRP, en agitación continua a 37 °C, en comparación con control de PPP. Varias concentraciones de antagonistas de vasopresina (en 2 µl) se agregan al PRP 5 min antes de la adición de 20 µl de Arg-vasopresina (concentración final 100 nM). Los efectos inhibidores de los compuestos se determinan midiendo la altura de la onda de agregación desde el fondo del cambio de forma en comparación con la respuesta de control. Los valores de IC_{50} se calculan en una curva de inhibición de respuesta a la dosis por un programa de regresión no lineal iterativo.

B-5. Efectos sobre la contracción de anillos de vasos de ratas aislados

25 Aorta aislada

Los compuestos de prueba se pueden investigar en anillos aórticos aislados de ratas macho Wistar que expresan el receptor V1a. Las ratas macho Wistar se sometieron a eutanasia usando dióxido de carbono. La aorta se remueve y se coloca en tampón enfriado con hielo de Krebs-Henseleit de la siguiente composición (en mmol/l): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glucosa 11,5. La aorta se corta en anillos de 3 mm y se transfiere a 20 ml de baños de órganos que contienen solución de Krebs-Henseleit equilibrada con O₂ al 95 %, CO₂ al 5 % a 37 °C. Para registrar la tensión isométrica los anillos se montan entre dos ganchos. La tensión restante se ajusta hasta 3 g. Después de un período de equilibrio, cada experimento se inicia exponiendo la preparación a K⁺ (50 mM) de solución de Krebs-Henseleit. Los anillos aórticos luego se precontraen usando 1 nmol/l de Arg-vasopresina. Después de establecida una contracción estable, se construye una curva de respuesta a dosis cumulativa del compuesto de prueba. La contracción estabilizada inducida por la Arg-vasopresina se define como el 100 % de tensión. La relajación se expresa como porcentaje de tensión.

Arteria renal aislada

Las ratas macho Wistar (200-250 g) se sometieron a eutanasia usando dióxido de carbono. La arteria renal se remueve y coloca en tampón enfriado con hielo de Krebs-Henseleit de la siguiente composición (en mmol/l): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glucosa 11,5. Para medir la tensión isométrica, los segmentos de anillo, de 2 mm de longitud, se montan en un miógrafo de cámara de vasos pequeños (Danish Myo Technology A/S, Dinamarca) usando dos cables de tungsteno sujetos a montajes de mandíbula. Un montaje de mandíbula se une a un micrómetro permitiendo el control de la circunferencia del vaso. El otro montaje de mandíbula se une con un transductor de fuerza para medir el desarrollo de tensión. La preparación total se mantiene en una cámara con solución de sal fisiológica a 37 °C burbujeada con oxígeno. Después de 30 min de período de equilibrio, los vasos se extienden a su diámetro óptimo de lumen para desarrollo de tensión activo que se determina en función de la relación de tensión de circunferencia interna-pared. La circunferencia interna se establece en el 90 % de lo que sería la de los vasos si se hubieran expuesto a una tensión pasiva equivalente a la producida por una presión transmural de 1,33 kPa.

Después, los vasos se lavan tres veces con tampón de Krebs-Henseleit y se dejan equilibrar durante 30 min. La contractilidad luego se analiza por una exposición de dos veces a una solución de K⁺ alto (50 mmol/l de KCl). Después de lavar con tampón de Krebs-Henseleit los vasos luego se precontraen usando 1 nmol/l de Arg-vasopresina. Después de establecida una contracción estable, se construye una curva de respuesta a dosis cumulativa del compuesto de prueba. La contracción estabilizada inducida por la Arg-vasopresina se define como el 100 % de tensión. La relajación se expresa como porcentaje de tensión.

55 B-6. Ensayo *in vivo* para detectar efectos cardiovasculares: medición de presión sanguínea en ratas anestesiadas (modelo de "desafío" de vasopresina)

Se usan ratas macho Sprague-Dawley (250-350 g de peso corporal) bajo anestesia de inyección de

ketamina/xilazina/pentobarbital. Tubos de polietileno (PE-50, Intramedic®), que se precargan con solución de cloruro de sodio isotónica que contiene heparina (500 IU/ml), se introducen en la vena yugular y la vena femoral y luego se relacionan. Mediante un acceso venoso, con la ayuda de una jeringa, se inyecta Arg-vasopresina (SIGMA); la sustancia de prueba se administra mediante el segundo acceso venoso. Para la determinación de la presión sanguínea sistólica, se relaciona un catéter de presión (Millar SPR-320 2F) en la arteria carótida. El catéter arterial está conectado a un transductor de presión que alimenta sus señales a una computadora de registro equipada con software de registro adecuado. En un experimento típico, al animal experimental se le administran 34 inyecciones de bolo sucesivas en intervalos de 1015 min con una cantidad definida de Arg-vasopresina (30 ng/kg) en solución de cloruro de sodio isotónica. Cuando la presión sanguínea alcanzó nuevamente niveles iniciales, la sustancia de prueba se administra como un bolo con infusión continua posterior en un disolvente adecuado. Después de esto, en intervalos definidos (1015 min) se administra nuevamente la misma cantidad de Arg-vasopresina que al comienzo. En función de los valores de presión sanguínea, se hace una determinación de la medida con la que la sustancia de prueba contrarresta el efecto hipertenso de la Arg-vasopresina. Los animales de control solo reciben disolvente en vez de la sustancia de prueba.

15 Despues de la administración intravenosa, los compuestos de la invención en comparación con los controles del disolvente ocasionan una inhibición del aumento de presión sanguínea por Arg-vasopresina.

B-7. Ensayo *in vivo* para detectar efectos renales protectores: Modelo de lesión de isquemia aguda/reperfusión en roedores

20 Se obtienen ratones macho C57BL/6J criados en laboratorio de 6-8 semanas de edad en Taconic Biosciences y se obtienen ratas Sprague Dawley® de 6-8 semanas de edad en Charles River. Tanto ratas como ratones se mantienen en condiciones de laboratorio estándar, ciclos de 12 horas de luz-oscuridad con acceso a alimentación normal y tomando agua ad libitum. Para el modelo de lesión por reperfusión isquémica se usa un total de 10-12 ratas o ratones en cada grupo de control y experimental.

25 Los animales se anestesian con isoflurano inhalado continuo. Se realiza una nefrectomía derecha a través de una incisión en el flanco derecho 7 días antes de los procedimientos isquémicos en los riñones contralaterales. Para la isquemia renal se realiza una incisión en el flanco izquierdo. Los vasos renales se exponen por disección del pedículo renal izquierdo. Se usan grapas vasculares no traumáticas para detener el flujo de sangre (arteria y vena) durante 45 min (ratas) o 25 min (ratones) de isquemia. La reperfusión se establece removiendo las grapas.

30 La pared abdominal (capa muscular y piel) se cierra con suturas de polipropileno 5,0. Se aplica Temgesic® (buprenorfina, 0,025 mg/kg s.c.) como analgésico.

35 Se recoge orina de cada animal en jaulas metabólicas durante la noche antes de sacrificarlos 24 h después de la isquemia. Despues de sacrificarlos, se obtienen las muestras de sangre bajo anestesia terminal. Despues de la centrifugación de las muestras de sangre, se aísla el suero. Se mide la creatinina en suero y la urea en suero mediante un analizador de bioquímica clínica (Pentra 400). Para la evaluación de los biomarcadores de lesión en riñones en suero y urinarios (lipocalina asociada con neutrófilo gelatinasa [NGAL], ELISA de molécula de lesión renal - 1 [KIM-1] y Osteopontina) se realizan de acuerdo con el protocolo de los fabricantes. Se mide la creatinina y albúmina urinarias para determinar la relación albúmina/creatinina.

40 El ARN total se aísla de los riñones. Los riñones izquierdos se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido en el sacrificio. El tejido de riñones luego se homogeniza y se obtiene el ARN. El ARN total se transcribe en ADNc. Usando NGAL renal PCR en tiempo real TaqMan, la expresión del ARNm de Osteopontina, KIM-1, Nefrina y Podocina se analiza en los tejidos de riñones completos.

Las diferencias entre grupos se analizaron por ANOVA unidireccional con correcciones de Dunnett para múltiples comparaciones. La importancia estadística se define como < 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizan usando GraphPad Prism 6.

45 B-8. Ensayo *in vivo* para detectar efectos cardiovasculares: investigaciones hemodinámicas en perros anestesiados

50 Se anestesian perros beagle machos (Beagle, Marshall BioResources, EUA) con un peso de entre 10 y 15 kg con pentobarbital (30 mg/kg i.v., Narcoren®, Merial, Alemania) para las intervenciones quirúrgicas y exámenes hemodinámicos y funcionales. Pancuroniumbromide (Pancuronium Inresa, Inresa, Alemania, 2-4 mg/animal i.v.) sirve además como un relajante muscular. Los perros se intuban y ventilan con una mezcla de aire ambiente/oxígeno (30/70 %), alrededor de 2,5-4 l/min. La ventilación tiene lugar usando un ventilador de GE Healthcare (Avance, Alemania) y se monitorea usando un analizador de dióxido de carbono (-Datex Ohmeda). Se mantiene la anestesia por infusión continua de pentobarbital (50 µg/kg/min); se usa fentanilo como analgésico (10 µg/kg/h).

55 En intervenciones preparatorias, los perros se equipan con un marcapasos cardíaco. Al comienzo del experimento, se implanta un marcapasos cardíaco de Biotronik (Logos®, Alemania) en un bolsillo de piel subcutáneo y se pone en contacto con el corazón mediante un electrodo de marcapasos (Siello S60®, Biotronik, Alemania) que se avanza a través de la vena yugular externa con iluminación en el ventrículo derecho.

Entonces los accesos se remueven y los perros se despiertan espontáneamente de la anestesia. Después de 7 días adicionales, se activa el marcapasos descrito anteriormente y el corazón se estimula a una frecuencia de 220 latidos por minuto.

- 5 Los experimentos de prueba de fármaco real se realizan 28 días después del comienzo de la estimulación del marcapasos usando la siguiente instrumentación:
- Introducción de un catéter en la vejiga para liberación de la vejiga y para medir el flujo de orina
 - Unión de electrocardiografía (ECG) lleva a las extremidades para medición de ECG
 - Introducción de un introductor de vaina relleno con solución de cloruro de sodio en la arteria femoral. Este tubo está conectado con un sensor de presión (Braun Melsungen, Melsungen, Alemania) para medir la presión arterial sistémica
 - Introducción de un catéter Millar Tip (tipo 350 PC, Millar Instruments, Houston, EUA) a través de un puerto asegurado en la arteria carótida, para medir hemodinámica cardíaca
 - Introducción de un catéter Swan-Ganz (CCOMbo 7,5F, Edwards, Irvine, EUA) mediante la vena yugular en la arteria pulmonar, para medir la salida cardíaca, saturación de oxígeno, presiones arteriales pulmonares y presión venosa central
 - Colocación de un catéter venoso en la vena cefálica para infundir pentobarbital para remplazo líquido y para muestreo de sangre (determinación de niveles en plasma de la sustancia o de otros valores sanguíneos clínicos)
 - Colocación de un catéter venoso en la vena safena para infundir fentanilo y para administración de la sustancia
 - Infusión de vasopresina (Sigma) en dosificación en aumento hasta una dosis de 4 mU/kg/min. Las sustancias farmacológicas luego se analizan con esta dosificación.

Las señales primarias se amplían si es necesario (ACQ7700, Data Sciences International, EUA, o Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, EUA) y se introducen posteriormente en el sistema Ponemah (Data Sciences International, EUA) para evaluación. Las señales se registran continuamente a lo largo del período experimental y se procesan además de forma digital por dicho software y se promedian durante 30 segundos.

25 **B-9. Determinación de parámetros farmacocinéticos después de administración intravenosa y oral**

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinan en ratones macho C57bl6, ratas macho Wistar, perros hembra Beagle y monos hembra *Cynomolgus*. La administración intravenosa en el caso de ratones y ratas se realiza por medio de una formulación de DMSO/plasma específico de especie y en el caso de perros y monos por medio de una formulación de agua/PEG400/etanol. En todas las especies, la administración oral de la sustancia disuelta se realiza mediante alimentación forzada en función de una formulación de agua/PEG400/etanol. La toma de muestra de sangre de ratas se simplifica insertando un catéter de silicona en la vena yugular externa derecha antes de la administración de sustancia. La operación se realiza al menos un día antes del experimento con anestesia de isoflurano y de la administración de un analgésico (atropina/Rimadyl (3/1) 0,1 ml s.c.). La sangre se toma (generalmente al menos 10 puntos de tiempo) en un período de tiempo que incluye puntos de tiempo terminales de al menos 24 hasta un máximo de 72 horas después de la administración de la sustancia. Cuando se toma la sangre, se pasa a tubos heparinizados. Luego el plasma sanguíneo se obtiene por centrifugación y opcionalmente se almacena a 20 °C hasta procesamiento adicional.

40 Un estándar interno (que también puede ser una sustancia químicamente no relacionada) se agrega a las muestras de los compuestos de acuerdo con la invención, las muestras de calibración y los clasificadores y le sigue la precipitación de proteínas por medio de exceso de acetonitrilo. Además de una solución tampón emparejada con las condiciones de la CL y mezcla en vórtex posterior, le sigue centrifugación a 1000 g. El sobrenadante se analiza por CL-EM/EM usando columnas de fase inversa de C18 o bifenilo y mezclas de fase móvil variable. Las sustancias se cuantifican mediante las alturas o áreas máximas de los cromatogramas de iones extraídos de experimentos de monitoreo de iones seleccionados específicos.

45 La concentración de plasma/gráficas de tiempo determinados se usan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como ABC (área bajo la curva), $C_{\text{máx}}$ (máxima concentración), $t_{1/2}$ (semivida terminal), F (biodisponibilidad), MRT (por sus siglas en inglés "*mean residence time*") (tiempo de permanencia medio) y CL (por sus siglas en inglés "*clearance*") (depuración), usando un programa de cálculo farmacocinético validado.

50 Dado que la cuantificación de sustancia se realiza en plasma, es necesario determinar la distribución de sangre/plasma de la sustancia para ser capaz de ajustarse a los parámetros farmacocinéticos correspondientes. Con este fin, una cantidad definida de sustancia se incuba en sangre entera heparinizada de la especie en cuestión en una mezcla oscilante durante 20 min. Después de la centrifugación a 1000 g, la concentración de plasma se midió (por medio de CL-EM/EM; véase anteriormente) y se determinó calculando la relación de la concentración de sangre entera contra

la concentración de plasma (valor C_{sangre}/C_{plasma}).

B-10. Estudio metabólico

Para determinar el perfil metabólico de los compuestos de acuerdo con la invención, se incuban con enzimas citocromo humano recombinante P450 (CYP), microsomas hepáticos o hepatocitos frescos primarios de varias especies animales (por ejemplo, ratas, perros, monos) y también se origin humano, para obtener y comparar información acerca de sustancialmente el metabolismo completo de la fase hepática I y la fase hepática II y acerca de las enzimas implicadas en el metabolismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incuban con una concentración de alrededor de 0,1-10 μ M. Con este fin, se prepararon las soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención con una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo y luego se colocaron en pipetas con dilución 1:100 en la mezcla de incubación. Los microsomas hepáticos y las enzimas recombinantes se incubaron a 37 °C en tampón de fosfato de potasio 50 mM de pH 7,4 con y sin sistema generador de Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) que consiste en NADP⁺ 1 mM, glucosa 6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Los hepatocitos primarios se incubaron en suspensión en medio Williams E, asimismo a 37 °C. Después de un tiempo de incubación de 0 – 4 h, las mezclas de incubación se detuvieron con acetonitrilo (concentración final alrededor del 30 %) y la proteína se centrifugó a alrededor de 15 000 x g. Las muestras así detenidas de analizaron directamente o se almacenaron hasta a -20 °C hasta el análisis.

El análisis se realizó por medio de una cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta y de espectrometría de masas (CLAR-UV-EM/EM). Con este fin, los sobrenadantes de las muestras de incubación se sometieron a cromatografía con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de fase móvil variables de acetonitrilo y solución acuosa 10 mM de formiato de amonio o ácido fórmico al 0,05 %. Los cromatogramas UV junto con los datos de las espectrometrías de masas sirven para identificar, elucidar de forma estructural y estimar de forma cuantitativa los metabolitos y evaluar cuantitativa y metabólicamente el compuesto de acuerdo con la invención en las mezclas de incubación.

B-11. Prueba de permeabilidad Caco-2

La permeabilidad de una sustancia de prueba se puede determinar con la ayuda de la línea celular Caco-2, un modelo *in vitro* establecido para predicciones de permeabilidad en la barrera gastrointestinal (Artursson, P. y Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.*, 175 (3), 880-885). Las células CaCo-2 (ACC n.º 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Alemania) se siembran en placas de 24 pocillos con recuadro y se cultivan durante de 14 a 16 días. Para los estudios de permeabilidad, la sustancia de prueba se disuelve en DMSO y se diluye con tampón de transporte (solución de sal amortiguada de Hanks, Gibco/Invitrogen, con glucosa 19,9 mM y HEPES 9,8 mM) hasta la concentración de prueba final. Para determinar la permeabilidad del lado apical al basolateral ($P_{app}A-B$) de la sustancia de prueba, la solución que comprende la sustancia de prueba se coloca en el lado apical de la monocapa celular Caco-2 y el tampón de transporte en el lado basolateral. Para determinar la permeabilidad del lado basolateral al apical ($P_{app}B-A$) de la sustancia de prueba, la solución que comprende la sustancia de prueba se coloca en el lado basolateral de la monocapa celular Caco-2 y el tampón de transporte en el lado apical. En el inicio del experimento, las muestras se tomaron del compartimiento del donante correspondiente para calcular el saldo de masa después. Después de incubar durante dos horas a 37 °C, las muestras se tomaron de los dos compartimientos. Las muestras se analizaron por CL-EM/EM y se calcularon los coeficientes de permeabilidad aparente (P_{app}). Para cada monocapa celular, la permeabilidad de amarillo Lucifer se determina para asegurar la integridad de la capa celular. En cada ejecución de prueba, la permeabilidad de atenolol (marcador de baja permeabilidad) y sulfasalazina (marcador de excreción activa) también se determina como control de calidad.

C) Ejemplos de trabajo de composiciones farmacéuticas

Las sustancias de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

El comprimido pesa 212 mg, tiene un diámetro de 8 mm y un radio de curvatura de 12 mm.

Producción:

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución de fuerza al 5 % (m/m) del PVP en agua. Después de secarse, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime en una prensa de formación de comprimidos convencional (véase anteriormente formato del

comprimido).

Suspensión oral:

Composición:

5 1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de FMC, EUA) y 99 g de agua.

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

Producción:

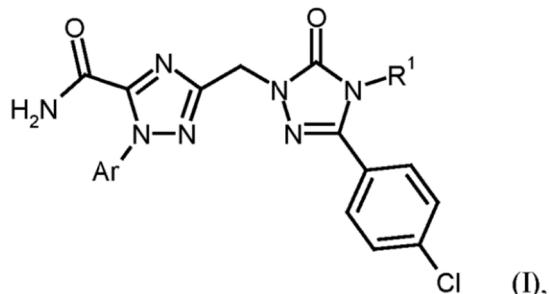
El Rhodigel se suspende en etanol y el compuesto del Ejemplo 1 se agrega a la suspensión. El agua se agrega mientras se agita. La mezcla se agita durante alrededor de 6 h hasta que la hinchazón del Rhodigel esté completa.

10 **Solución i.v. estéril:**

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se rellena en recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que

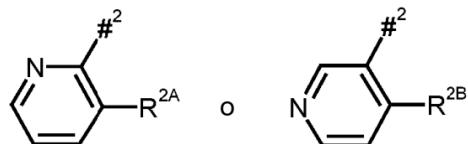
5 R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

#¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

Ar representa un grupo de fórmula



10

en la que

#² representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

R^{2A} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, un átomo de bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, etoxicarbonilo y C(=O)NH₂,

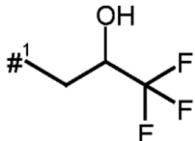
15

R^{2B} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, trifluorometilo y etoxicarbonilo,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

2. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ representa un grupo de fórmula

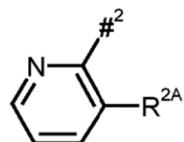


20

en la que

#¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

Ar representa un grupo de fórmula



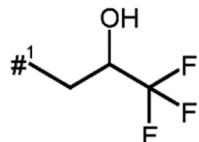
en la que

#² representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{2A} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, un átomo de bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, etoxicarbonilo y C(=O)NH₂,

5 o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

3. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

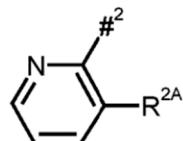
R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

10 #¹ representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

Ar representa un grupo de fórmula



en la que

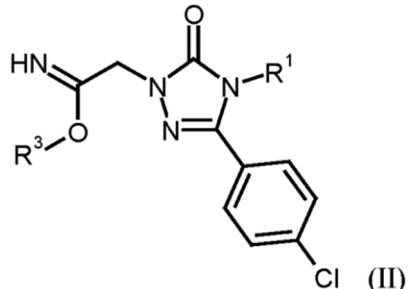
#² representa el punto de unión al átomo de nitrógeno,

15 R^{2A} representa un grupo que se selecciona de un átomo de cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables de esta.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, dicho procedimiento comprende el paso de

[A] de permitir un compuesto intermedio de fórmula (II):

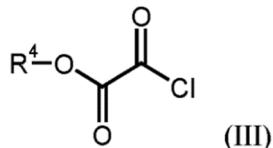


20

en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

R³ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), en particular un grupo metilo,

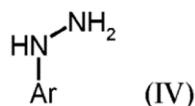
25 para reaccionar en un primer paso en presencia de una base y opcionalmente una sal de cobre, con un compuesto de fórmula general (III):



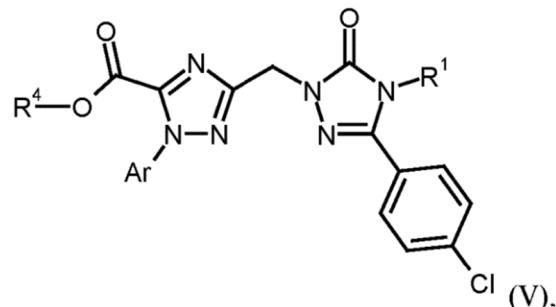
en la que

R⁴ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), en particular un grupo metilo,

para proporcionar un compuesto intermedio, que luego se deja reaccionar en presencia de una base, en un segundo paso con un compuesto de hidrazina de fórmula general (IV) o una respectiva sal de este



5 en la que Ar es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, proporcionando así un compuesto de fórmula general (V):

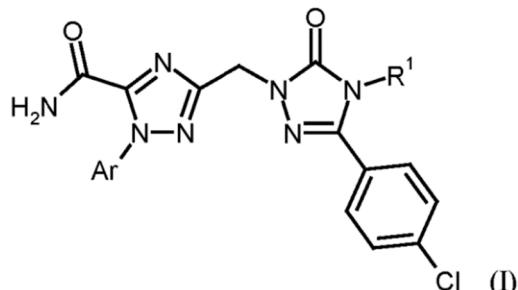


en la que R¹ y Ar son como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y

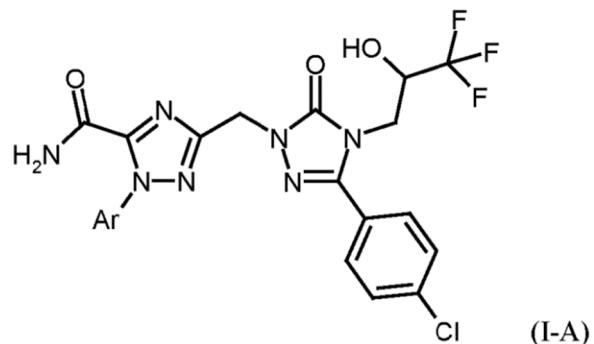
R⁴ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), en particular un grupo metilo,

10 seguido por un paso posterior

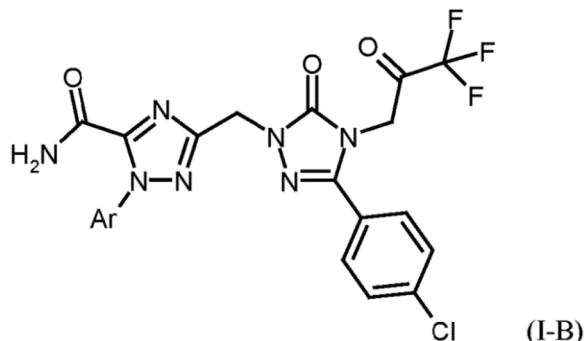
[B] de permitir que el compuesto de fórmula (V) obtenido en el paso [A] reaccione con amoníaco proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



15 en la que R¹ y Ar son como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, opcionalmente seguido por el paso [C] conversión de los alcoholes de fórmula general (I-A):



en la que Ar es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, a las cetonas de fórmula general (I-B):



en la que Ar es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, usando procedimientos de oxidación conocidos, 5 cada [A], [B] y [C] opcionalmente seguidos, si corresponde, por (i) separar los compuestos de fórmula (I) así obtenidos en sus respectivos enantiómeros y/o (ii) convertir los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por el tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.

5. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

10. 6. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales agudas y crónicas que incluyen nefropatía diabética, falla cardíaca aguda y crónica, preeclampsia, enfermedad arterial periférica (EAP), disfunción microvascular coronaria (DMP), síndrome de Raynaud y dismenorrea.

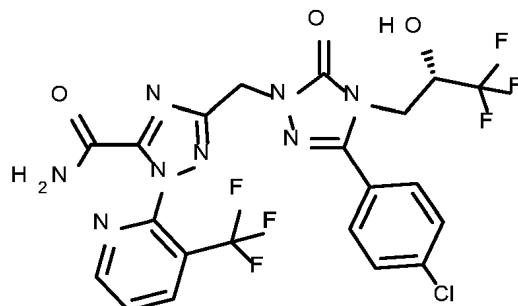
15. 7. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales agudas y crónicas que incluyen nefropatía diabética, falla cardíaca aguda y crónica, preeclampsia, enfermedad arterial periférica (EAP), disfunción microvascular coronaria (DMP), síndrome de Raynaud y dismenorrea.

20. 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25. 9. Composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende uno o más primeros principios activos de un compuesto, en particular compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más principios activos adicionales, en particular uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en diuréticos, antagonistas de angiotensina AI, inhibidores de ECA, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, antidiabéticos, nitratos orgánicos y donantes de NO, activadores y estimuladores de la guanilato ciclase soluble (sGC), agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, aglutinantes de fosfato y/o compuestos que modulan el metabolismo de vitamina D.

30. 10. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 8 o 9 para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales agudas y crónicas que incluyen nefropatía diabética, falla cardíaca aguda y crónica, preeclampsia, enfermedad arterial periférica (EAP), disfunción microvascular coronaria (DMP), síndrome de Raynaud y dismenorrea.

11. 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[{(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula siguiente



o una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

35. 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el compuesto es 3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[{(2S)-3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida de fórmula siguiente

