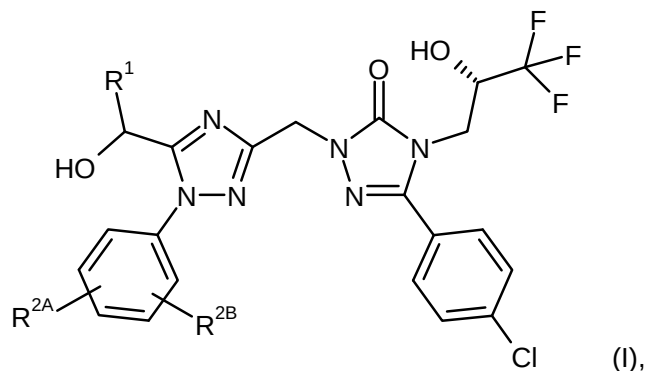


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

- 5 R^1 es hidrógeno o metilo,

y

R^{2A} y R^{2B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

- 10 o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^1 es hidrógeno o metilo,

y

- 15 R^{2A} y R^{2B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y metoxi, donde al menos uno de R^{2A} y R^{2B} es diferente de hidrógeno,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- 20 5-(4-clorofenil)-2-[[1-(3-clorofenil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-[[1-(3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

- 25 5-(4-clorofenil)-2-[[5-(hidroximetil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

2-([1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxi-etil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

- 2-[[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 1*);
- 5 2-[[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 2*);
- 10 2-([1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 15 2-[[1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 2*);
- 20 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-fluorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-fluorofenil)-5-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 25 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-fluorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-clorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 30 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-clorofenil)-5-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 5-(4-clorofenil)-2-([1-(2-clorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 35 y
- 5-(4-clorofenil)-2-([1-(2-clorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de estos.
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 40 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-fluorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-fluorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
- 5-(4-clorofenil)-2-([1-(3-clorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

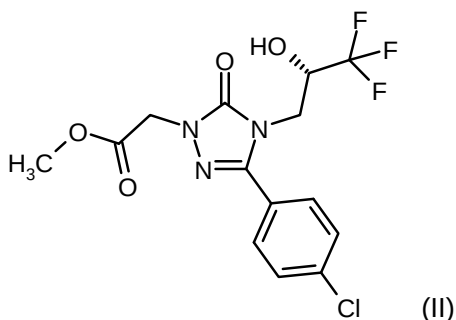
5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

y

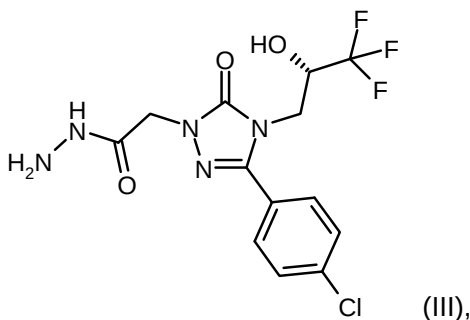
5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de estos.

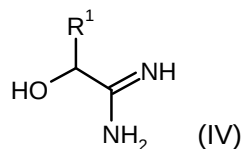
5. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



se hace reaccionar primero con hidrazina para proporcionar la hidrazida de fórmula (III)



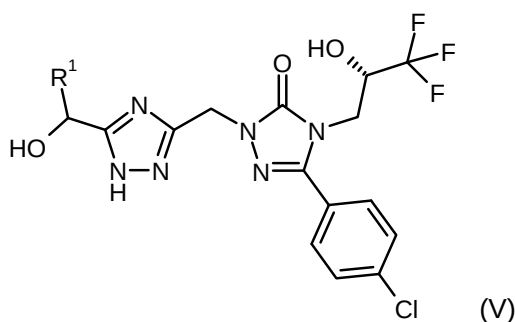
- luego se condensa con una amidina de fórmula (IV)



o una sal de esta,

donde R¹ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

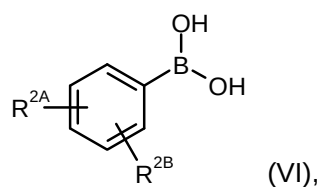
en presencia de una base para proporcionar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (V)



y/o un tautómero de este,

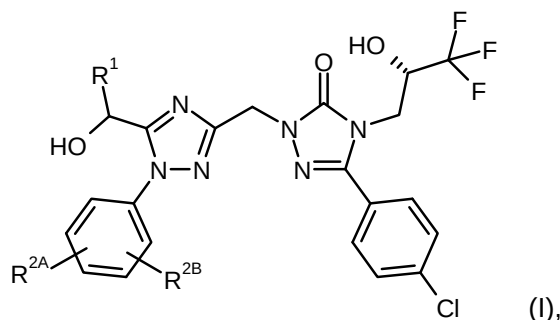
donde R¹ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

y posteriormente se acopla con un ácido fenilborónico de fórmula (VI)



donde R^{2A} y R^{2B} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

en presencia de un catalizador de cobre y una base amina para proporcionar el compuesto diana de fórmula (I)



donde R¹, R^{2A} y R^{2B} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

seguido de, opcionalmente, cuando fuera adecuado, (i) separar los compuestos de fórmula (I) obtenidos así en sus correspondientes diastereómeros, y /o (ii) convertir los compuestos de fórmula (I) en sus correspondientes hidratos, solvatos, sales y/o hidrato o solvatos de las sales por tratamiento con los correspondientes solventes y/o ácidos o bases.

6. Compuesto como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

7. Compuesto tal como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca

aguda y crónica, síndrome cardiorrenal, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

- 5 8. Uso de un compuesto tal como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, síndrome cardiorrenal, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- 10 9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en diuréticos, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, nitratos orgánicos, donantes de NO, activadores de guanilato ciclasa soluble, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y agentes inotrópicos positivos.
- 20 11. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9 o 10 para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, síndrome cardiorrenal, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- 25 12. Método para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, síndrome cardiorrenal, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edema y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) en un ser humano u otro mamífero, que comprende administrarle a un ser humano u otro mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de una composición farmacéutica como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 9 a 11.
- 30