

COMPUESTOS HETEROARIL-1,2,4-TRIAZOL Y HETEROARIL-TETRAZOL

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

La presente invención está en el campo de control de plagas, en particular el control de ectoparásitos en animales. Las infecciones parasitarias resultan en un
10 sufrimiento significativo para el animal, tanto como consecuencia de la propia infección y las enfermedades transmitidas por los parásitos. Además, la infección parasitaria en animales de ganado puede resultar en pérdidas económicas significativas. Esto se observa, por ejemplo, en
15 la industria ganadera donde la infestación por garrapatas, en particular, causa pérdidas importantes. Cuando las garrapatas se alimentan en grandes cantidades, consumen grandes cantidades de sangre, lo que puede provocar anemia y pérdida de nutrientes. Además, la irritación causada por las
20 garrapatas conduce a una reducción en la ingesta de alimentos por el ganado. Todos estos factores afectan negativamente el aumento de peso y la producción de leche (Rajput *et al.*, J. Zhejiang Univ. SCIENCE B, 2006, 7 (11): 912-921). Además, las garrapatas causan daño a la piel (Rajput *et al.*) y
25 predisponen al ganado a infecciones bacterianas y fúngicas.

Se sabe que una serie de enfermedades se transmiten a través de patógenos transmitidos por garrapatas, entre las que se encuentran las enfermedades de ganado como babesiosis bovina, también conocida como piroplasmosis o fiebre del agua roja, y la anaplasmosis bovina, también conocida como enfermedad biliar (Rajput et al.). Estas enfermedades conducen a un menor aumento de peso, disminución de la producción de leche y mortalidad incrementada.

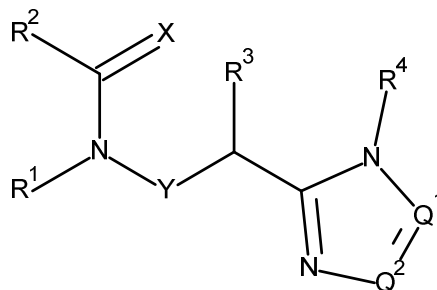
Hay muchos compuestos comercialmente disponibles en uso común para el control de ectoparásitos. Para animales de ganado, estos incluyen amitraz; fluazuron; piretroides sintéticos, por ejemplo permetrina; lactonas macrocíclicas, por ejemplo ivermectina; y organofosfatos. Para animales de compañía se incluyen fipronil; piretroides sintéticos; e inhibidores del canal de cloruro GABA-cerrados, por ejemplo fluralaner. A pesar de la amplia gama de productos en el mercado, sigue existiendo la necesidad de compuestos alternativos que sean efectivos en el control de ectoparásitos.

WO 2006/004924 describe una serie de compuestos de heteroaril-imidazol que son moduladores del receptor CXCR3. Los moduladores del receptor CXCR3 son útiles en el tratamiento y la prevención de ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

La presente invención proporciona compuestos de

heteroaril-1,2,4-triazol y heteroaril-tetrazol novedosos que son útiles en el control de plagas, especialmente el control de ectoparásitos en animales.

La presente invención proporciona compuestos de
5 fórmula I:



(I)

en donde:

X es O o S;

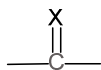
Q¹ y Q² son independientemente CR⁵ o N, siempre que al menos uno de Q¹ y Q² sea N;

15 Y es un enlace directo o CH₂;

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

R² es fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en donde el fenilo, piridina, pirimidina,
25 pirazina o piridazina está opcionalmente sustituido con uno a

tres sustituyentes, siempre que el o los sustituyentes no estén en carbono adyacente al carbono unido al grupo



, cada uno independientemente seleccionado de:
 5 alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, tihaloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halo, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, COOH y C(S)NH₂;

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

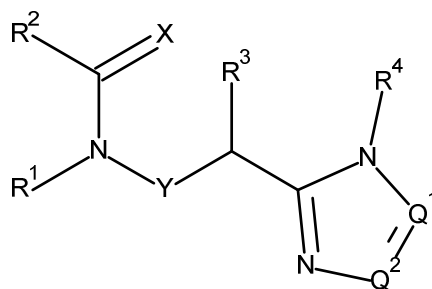
R⁴ es piridina, pirimidina, pirazina o piridazina,
 10 en donde la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halo o hidroxio;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
 15 cicloalquilo C₃-C₄, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃C(O)- o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-;

o una sal del mismo.

En una modalidad alternativa, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:

20



25

(I)

en donde:

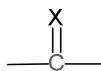
X es O o S;

Q^1 y Q^2 son independientemente CR^5 o N, siempre que al menos uno de Q^1 y Q^2 sea N;

5 Y es un enlace directo o CH_2 ;

R^1 es H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: CN, $CONH_2$, COOH y NO_2 ; haloalquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; haloalqueno C_2-C_6 ; alquino C_2-C_6 ; haloalquino C_2-C_6 ; cicloalquil C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 en donde cicloalquilo C_3-C_4 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il- CH_2 ; o bencilo opcionalmente sustituido con halo o haloalquilo C_1-C_3 ;

R^2 es fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en donde el fenilo, piridina, pirimidina, 15 pirazina o piridazina está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, siempre que el o los sustituyentes no estén en carbono adyacente al carbono unido al grupo



, cada uno independientemente seleccionado de: 20 alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , tiohaloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , halo, NO_2 , SF_5 , CN, $CONH_2$ y COOH;

R^3 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ;

R^4 es piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en donde la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina está 25 opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado de:

alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halo o hidroxí;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄ o alcoxi C₁-C₃;

5 o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona una formulación que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo, y al menos un portador aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para uso en terapia. La presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para uso en el control de parásitos en o sobre un animal. La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para uso en el control de ectoparásitos en un animal. La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para controlar parásitos en o sobre un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para controlar ectoparásitos en un animal. La presente invención proporciona

además el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

La presente invención proporciona el uso de un
5 compuesto de la invención, o una sal del mismo, en el control de parásitos en o sobre un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en el control de ectoparásitos en un animal.

10 La presente invención proporciona un método para controlar parásitos en o sobre un animal que lo necesita, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal del mismo. La presente invención proporciona además un método para controlar ectoparásitos en
15 un animal que lo necesita, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal del mismo. La presente invención proporciona además un método para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos que comprende administrar una cantidad efectiva
20 de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, a un animal que lo necesite.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para controlar plagas que comprende poner en contacto las plagas o su entorno con una cantidad efectiva de un
25 compuesto de la invención, o una sal del mismo.

Como se utiliza aquí, el término alquilo C_1-C_6 se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y
5 similares.

Del mismo modo, el término "alquilo C_1-C_3 " incluye metilo, etilo, isopropilo y similares.

Como se utiliza aquí, el término "haloalquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más
10 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4-clorobutilo y similares.

Del mismo modo, el término "haloalquilo C_1-C_3 "
15 incluye trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares.

Como se usa aquí, el término "tiohaloalquilo C_1-C_3 " se refiere a un radical haloalquilo C_1-C_3 enlazado a través de un átomo de azufre.

20 Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo C_3-C_4 " se refiere a ciclopropilo o ciclobutilo.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquil- C_3-C_4 -alquilo- C_1-C_2 " se refiere a un cicloalquilo C_3-C_4 enlazado a través de una cadena de alquilo C_1-C_2 .

25 Como se usa aquí, el término "alquenilo C_2-C_6 " se

refiere a una cadena alquenilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-2-enilo y lo similar.

Como se usa aquí, el término "haloalquenilo C₂-C₆"
5 se refiere a un radical alquenilo C₂-C₆ sustituido con uno o más átomos halo que pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza aquí, el término "alquinilo C₂-C₆"
se refiere a una cadena alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un enlace triple, por
10 ejemplo etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo y lo similar.

Como se usa aquí, el término "haloalquinilo C₂-C₆"
se refiere a un radical alquinilo C₂-C₆ sustituido con uno o más átomos halo que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa aquí, el término "halo" se refiere a un
15 átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxi C₁-C₃" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, por ejemplo, etoxi, propoxi, terc-butoxi y lo similar.

20 Como se usa aquí, el término "haloalcoxi C₁-C₃" se refiere a un radical alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4-clorobutoxi, y lo
25 similar.

Como se utiliza aquí, el término "que controla" se refiere a la reducción del número de plagas o parásitos, eliminación de plagas o parásitos y/o prevención de otras plagas o infestación por parásitos.

5 Como se usa aquí, el término "que tratar" se
refiere a la restricción, ralentización, detención o
inversión de la progresión o gravedad de un síntoma o
enfermedad existente.

Como se utiliza aquí, el término "que previene" se
10 refiere a la evitación de un síntoma o enfermedad que se
desarrolla en el animal.

Como se usa aquí, el término "animal" puede referirse a un mamífero y un no mamífero, tal como un ave o un pez. En el caso de un mamífero, puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales de ganado y animales de compañía. Los animales de ganado incluyen, pero no se limitan a, ganado, camélidos, cerdos, ovejas, cabras y caballos. Los animales de compañía incluyen, pero no se limitan a, perros, gatos y conejos.

Como se usa aquí, el término "plaga" incluye, pero no se limita a, plagas de animales y plantas. El término abarca todas las etapas del ciclo de vida de la plaga.

Un "parásito" es una plaga que vive en o sobre el
25 animal hospedero y se beneficia derivando nutrientes a costa

del animal hospedero. Un "endoparásito" es un parásito que vive en el animal hospedero. Un "ectoparásito" es un parásito que vive en el animal hospedero. Los ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, ácaros, insectos y crustáceos (por ejemplo, piojos de mar). La subclase Acari (o Acarina) comprende garrapatas y ácaros. Las garrapatas incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes géneros: *Rhipicephalus*, por ejemplo, *Rhipicaphalus* (*Boophilus*) *microplus* y *Rhipicephalus sanguineus*; *Amblyomma*; *Dermacentor*; 5 *Haemaphysalis*; *Hyalomma*; *Ixodes*; *Rhipicentor*; *Margaropus*; *Argas*; *Otobius*; y *Ornithodoros*. Los ácaros incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes géneros: *Chorioptes*, por ejemplo *Chorioptes bovis*; *Psoroptes*, por ejemplo *Psoroptes ovis*; *Cheyletiella*; *Dermanyssus*; por ejemplo 15 *Dermanyssus gallinae*; *Ortnithonyssus*; *Demodex*, por ejemplo *Demodex canis*; *Sarcoptes*, por ejemplo *Sarcoptes scabiei*; y *Psorergates*. Los insectos incluyen, pero no se limitan a, miembros de las órdenes: Sifonáptera, Díptera, Ftiráptera, Lepidóptera, Coleóptera y Homóptera. Los miembros del orden 20 de Sifonáptera incluyen, pero no se limitan a, *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*. Los miembros del orden de Díptera incluyen, pero no se limitan a, *Musca* spp; mosca bot, por ejemplo *Gasterophilus intestinalis* y *Oestrus ovis*; moscas mordedoras; moscas de caballo, por 25 ejemplo *Haematopota* spp. y *Tabanus* spp.; *Haematobia*, por

ejemplo *haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; jejenes y mosquitos. Los miembros de la clase de ftiraptera incluyen, pero no se limitan a, piojos de succión de sangre y piojos de masticación, por ejemplo *Bovicola Ovis* y *Bovicola Bovis*.

5 Como se utiliza aquí, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una sal del mismo, que, tras la administración de dosis única o múltiple al animal, proporciona el efecto deseado en o sobre el animal.

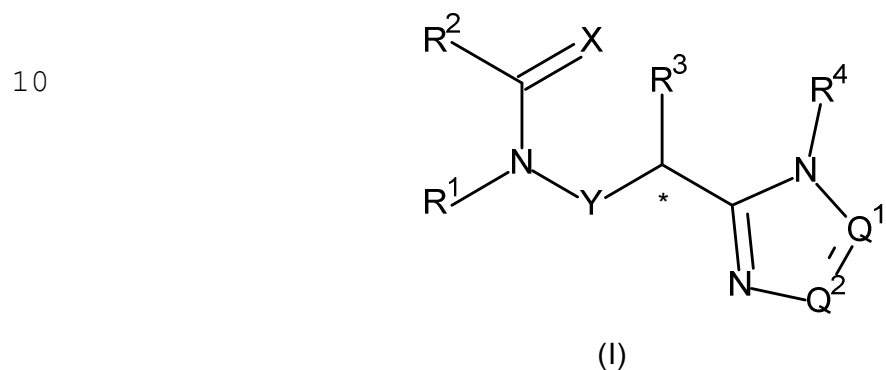
10 Una cantidad efectiva puede determinarse fácilmente por el especialista en la materia, como una persona con experiencia en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad efectiva,
15 un número de factores son considerados por el médico que diagnostica, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el parásito a controlar y el grado de infestación; la enfermedad o trastorno específico involucrado; el grado de o la afectación
20 o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del individuo; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras
25 circunstancias relevantes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar al animal por cualquier ruta que tenga el efecto deseado incluyendo, pero sin limitarse a, tópicamente, oralmente, parenteralmente y subcutáneamente. Se prefiere la
5 administración tópica. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones y suspensiones y pueden adoptar la forma de un vertido, un pulverizado, una pulverización o una inmersión. En la alternativa, los compuestos de la invención se pueden
10 administrar por medio de una etiqueta de oído o collar.

Las formas de sal de los compuestos de la invención incluyen tanto sales farmacéuticamente aceptables como sales veterinarias aceptables. Las sales aceptables farmacéuticamente y veterinaria y la metodología común para
15 prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic*
20 *Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977). Un experto en la técnica de síntesis apreciará que los compuestos de la invención se convierten fácilmente y pueden aislarse como una
25 sal, tal como una sal de clorhidrato, utilizando técnicas y

condiciones bien conocidas por un experto en la técnica. Además, un experto en la técnica de síntesis apreciará que los compuestos de la invención se convierten fácilmente en y se pueden aislar como la base libre correspondiente a partir
 5 de la sal correspondiente.

Como apreciará un experto ordinario en la técnica, los compuestos de Fórmula I contienen un centro estereogénico que se indica con un asterisco en la siguiente estructura:



15 La presente invención contempla tanto racematos como enantiómeros individuales. Los compuestos que tienen una estereoquímica preferida se exponen a continuación.

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

- a) Y es un enlace directo;
- b) X es O;
- c) X es S;
- d) R³ es metilo;
- 25 e) Q¹ es N;

- f) Q^2 es CR^5 y R^5 es H, alquilo C_1-C_3 , alcoxi $C_1-C_3C(O)-$, o $(alcoxi\ C_1-C_3)_2CH-$;
- g) Q^2 es CR^5 y R^5 es H, alquilo C_1-C_3 , o $(alcoxi\ C_1-C_3)_2CH-$;
- 5 h) Q^2 es CR^5 y R^5 es H o alquilo C_1-C_3 ;
- i) Q^2 es CR^5 y R^5 es H, metilo o $(CH_3CH_2O)_2CH-$;
- j) Q^2 es CR^5 y R^5 es H o metilo;
- k) Q^2 es CR^5 y R^5 es H;
- 10 l) Q^1 es N, Q^2 es CR^5 y R^5 es H, metilo o $(CH_3CH_2O)_2CH-$;
- m) Q^1 es N, Q^2 es CR^5 y R^5 es H o metilo;
- N) R^4 es una 2-piridina; o 2-pirimidina
opcionalmente sustituida con alcoxi C_1-C_3 o halo;
- o) R^4 es una 2-piridina; o 2-pirimidina
15 opcionalmente sustituida con alcoxi C_1-C_3 ;
- p) R^4 es una 2-piridina; o 2-pirimidina;
- q) R^4 es 2-pirimidina;
- r) R^1 es H; haloalquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6
opcionalmente sustituido con CN o $Si(CH_3)_3$; alquinilo C_3-C_6 ;
20 cicloalquilo C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 en donde el cicloalquilo C_3-C_4
está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos halo; oxetan-
3-il- CH_2- ; o bencilo opcionalmente sustituido con halo;
- s) R^1 es H; haloalquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6
opcionalmente sustituido con CN o $Si(CH_3)_3$; alquinilo C_3-C_6 ; o
25 cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_2 en el que el cicloalquilo C_3-

C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halo;

t) R¹ es haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; alquinilo C₃-C₆; cicloalquilo C₃-C₄-alquilo C₁-C₂- en donde el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2
5 átomos halo;

u) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluoociclopropil-CH₂-, 2,2-dicloociclopropil-CH₂-, H, CH₃-, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂- o CN-CH₂-;

10 v) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluoociclopropil-CH₂- o 2,2-dicloociclopropil-CH₂-;

w) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluoociclopropil-CH₂-,
15 H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂- o CH₃CH₂-;

x) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, o 2,2-difluoociclopropil-CH₂-;
;

x) R¹ es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-,
20 CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂- o FCH₂CH₂CH₂-;

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

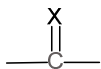
z) R¹ es CH≡C-CH₂- o ciclopropil-CH₂-;

aa) R¹ es ciclopropil-CH₂-;

bb) R² es fenilo, 3-piridina o 4-piridina sustituida

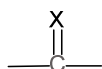
con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halo, CN o C(S)NH₂, siempre que el o los sustituyentes no sea un carbono adyacente al carbono unido al grupo

5



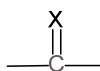
cc) R² es fenilo, 3-piridina o 4-piridina sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halo o CN, siempre que el o los sustituyentes no sean el carbono adyacente al carbono unido

10 al grupo



dd) R² es fenilo o 3-piridina sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halo o CN, siempre que el o los sustituyentes no sea el carbono adyacente al carbono unido al grupo

15



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

20

ff) R² es 3,5- bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-

25

trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo o 3-ciano-5-trifluorometilfenilo;

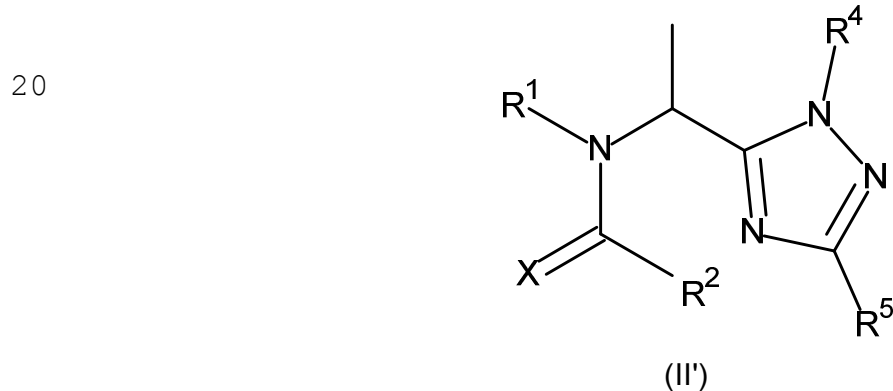
5 gg) R^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo;

hh) R^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo o 3-ciano-5-trifluorometilfenilo;

ii) R^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo;

jj) R^2 es 3,5-bis (trifluorometil)fenilo.

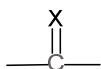
Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de Fórmula II':



25 X es O o S;

R^1 es H; haloalquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con CN o $-Si(CH_3)_3$; alquinilo C_3-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 en donde el cicloalquilo C_3-C_4 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos halo; oxetan-
 5 3-il- CH_2- ; o bencilo opcionalmente sustituido con halo;

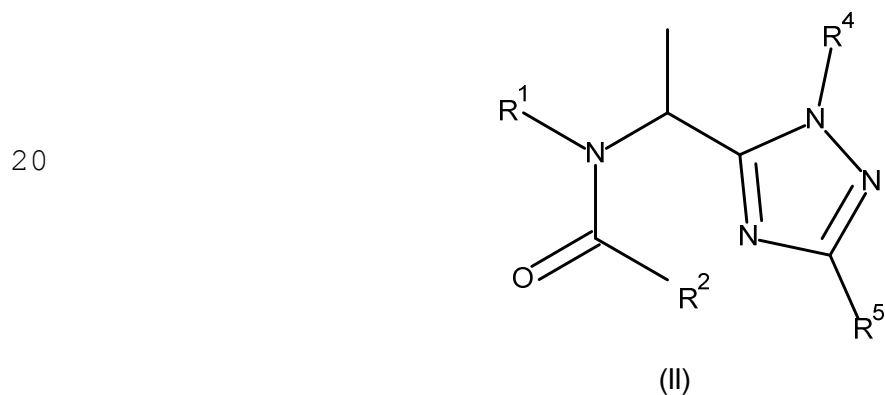
R^2 es fenilo, 3-piridina o 4-piridina sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados de: haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , halo, CN o $C(S)NH_2$, siempre que el o los sustituyentes no sean el carbono adyacente al carbono unido
 10 al grupo



R^4 es 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C_1-C_3 o halo;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 , alcoxi $C_1-C_3C(O)-$ o (alcoxi
 15 $C_1-C_3)_2CH-$.

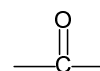
Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula II:



25 en donde:

R^1 es haloalquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 ; alquinilo C_3-C_6 ; o cicloalquilo C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 en donde el cicloalquilo C_3-C_4 está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos halo;

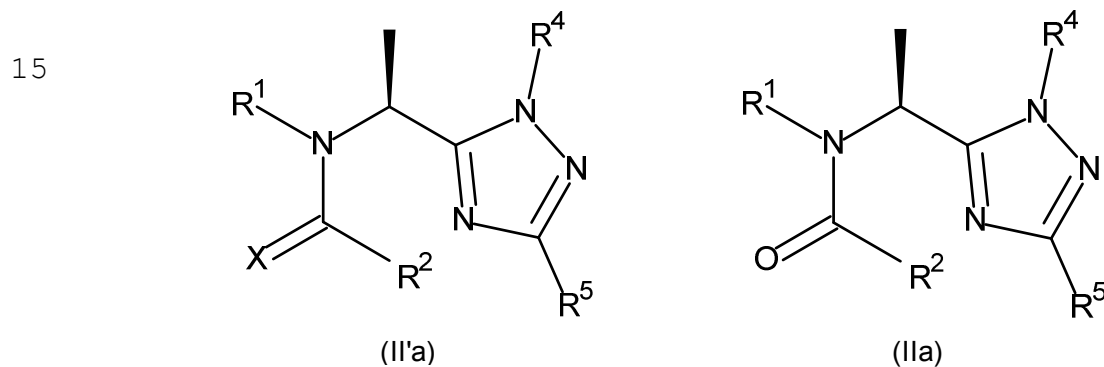
R^2 es fenilo o 3-piridina sustituido con uno o dos
5 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , halo o CN, siempre que el o los sustituyentes no sean el carbono adyacente al carbono unido al grupo



R^4 es 2-piridina; o 2-pirimidina opcionalmente
10 sustituida con alcoxi C_1-C_3 ;

R^5 es H o alquilo C_1-C_3 , o una sal del mismo.

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



20

en donde X, R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron para la Fórmula II' o Fórmula II respectivamente; o una sal del mismo.

Los compuestos preferidos de Fórmula I, II' y II'a,
25 o sus sales, incluyen aquellos en los que R^1 es ciclopropil-

CH₂, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-,
 2,2-difluorociclopropil-CH₂-, 2,2-diclorociclopropil-CH₂-, H,
 CH₃, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂-, o CN-CH₂-; R² es 3,5-
 bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenil, 3-
 5 trifluorometoxifenil, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-
 cianofenil, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-
 trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo,
 3-ciano-5-trifluorometilfenilo o 2,6-
 bis(trifluorometil)piridin-4-ilo; R⁴ es 2-piridina, o 2-
 10 pirimidina opcionalmente sustituida con alcoxi C₁-C₃; y R⁵ es
 H, metilo o (CH₃CH₂O)₂CH-.

Los compuestos preferidos de Fórmula I, II', II,
 II'a y IIa, o sus sales, incluyen aquellos en los que R¹ es
 ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-,
 15 FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂- o 2,2-
 diclorociclopropil-CH₂-; R² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo,
 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-
 trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-
 trifluorometoxifenilo, o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; R⁴ es
 20 2-piridina, o 2-pirimidina opcionalmente sustituido con
 alcoxi C₁-C₃ y R⁵ es H o metilo.

Los compuestos preferidos adicionales de Fórmula I,
 II', II, II'a y IIa, o sus sales, incluyen aquellos en los
 que R¹ es es ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-
 25 , FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, o 2,2-difluorociclopropil-CH₂-; R² es

3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianometilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; R^4 es 2-piridina, o 2-pirimidina
 5 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_3 ; y R^5 es H o metilo.

Los compuestos preferidos de Fórmula I, II', II, II'a y IIa, o sus sales, incluyen aquellos en los que R^1 es ciclopropil- CH_2- , n-propilo, $CH\equiv C-CH_2-$, $CF_3CH_2CH_2-$, FCH_2CH_2- o $FCH_2CH_2CH_2-$; R^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, o 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; R^4 es 2-piridina, o 2-pirimidina;
 10 y R^5 es H o metilo.

Los compuestos preferidos adicionales de Fórmula I, II', y II'a, o sus sales, incluyen aquellos en los que R^1 es $CH\equiv C-CH_2-$, ciclopropil- CH_2- , H o CH_3 ; R^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxifenilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo o 3-ciano-5-trifluorometilfenilo; R^4 es 2-piridina, o 2-pirimidina; y R^5 es H, metilo o
 15 $(CH_3CH_2O)_2CH-$.
 20

Un compuesto preferido de la presente invención es N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)enzamida, o una sal del mismo. Un compuesto especialmente preferido es N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-
 25

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

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

alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar pulgas en un perro o en un gato. En otra modalidad alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden usar para controlar piojos sobre un perro
5 o un gato.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir y/o tratar enfermedades, por ejemplo protozoarios, enfermedades bacterianas y virales, transmitidas por ectoparásitos. En particular, pueden ser
10 utilizados para la prevención y/o tratamiento de babesiosis, anaplasmosis y enfermedad de Lyme.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más compuestos son activos contra parásitos o plagas, que incluyen afoxolaner,
15 fluralaner, lotilaner, surolaner, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, parabendazol, tiabendazol, triclabendazol, amitraz, demiditraz, clorsulón, closantel, oxiclonazida, rafoxanida, cifenotrina, flumetrina, permetrina, ciromazina, derquantel,
20 diamalfenetida, diciclanil, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, tiametoxam, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina oxima, emodepsida, epsiprantel, fipronil, fluazuron, fluhexafon, indoxacarb, levamisol, lufenuron,
25 metaflumizona, metopreno, monepantel, morantel, niclosamida,

nitroscá, nitroxinil, novalurón, oxantel, praziquantel, pirantel, piriprol, piriproxifeno, sisapronilo, espinosad, espinetoram y triflumezopirim.

Los compuestos de Fórmula I, II', II, II'a y IIa
5 pueden ser preparados por un experto en la técnica siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I, II', II, II'a y IIa pueden prepararse como se expone en los esquemas, métodos y ejemplos expuestos a continuación. Un experto en la técnica
10 reconocerá que las etapas individuales de los siguientes esquemas pueden variarse para proporcionar los compuestos de Fórmula I, II', II, II'a y IIa. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique
15 lo contrario, son como se ha definido previamente.

Algunos centros estereogénicos se han dejado sin especificar y ciertos sustituyentes han sido eliminados en los esquemas siguientes por razones de claridad y no se pretende limitar la enseñanza de los esquemas de ninguna
20 manera. Además, los enantiómeros individuales pueden ser separados o resueltos por un experto en la técnica en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables allí por métodos tales como técnicas de cristalización selectiva o
25 cromatografía quiral (véase por ejemplo, J. Jacques, et al.,

"*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "*Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley-Interscience, 1994).

5

Abreviaturas y símbolos

AcOH: ácido acético

Acuoso: acuoso

br: amplio

10

d: doblete

DCC: N, N'-diciclohexilcarbodiimida

DIPEA: diisopropiletilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

15

ee: exceso enantiomérico

eq.: equivalente

ES: ionización por electroaspersión

EtOAc: acetato de etilo

HATU: hexafluorofosfato 3-óxido de 1-

20

[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

HOBt: Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

iPrOH: isopropanol

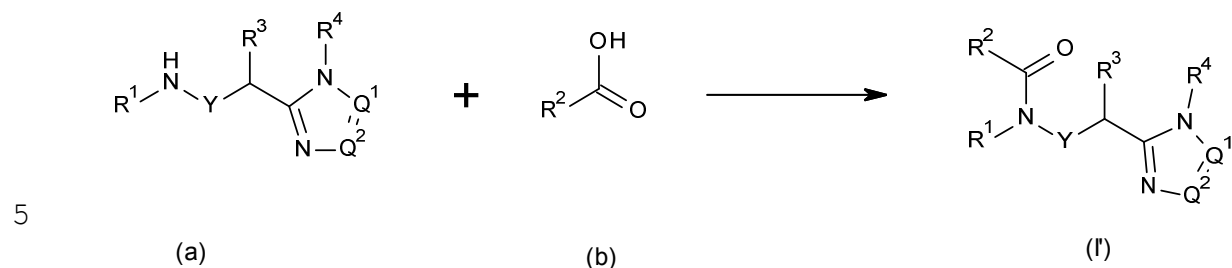
J: constante de acoplamiento

25

LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

	m/z : relación masa-carga
	M: molaridad
	m: multiplete
	MeOH: metanol
5	RMN: resonancia magnética nuclear
	q: cuarteto
	r.t: temperatura ambiente
	R_t : tiempo de retención
	S: singlete
10	sat.: saturado
	T: temperatura
	T: triplete
	T3P: Anhídrido propilfosfónico
	THF: tetrahidrofurano
15	wt: peso
	δ : cambio químico
	λ : longitud de onda

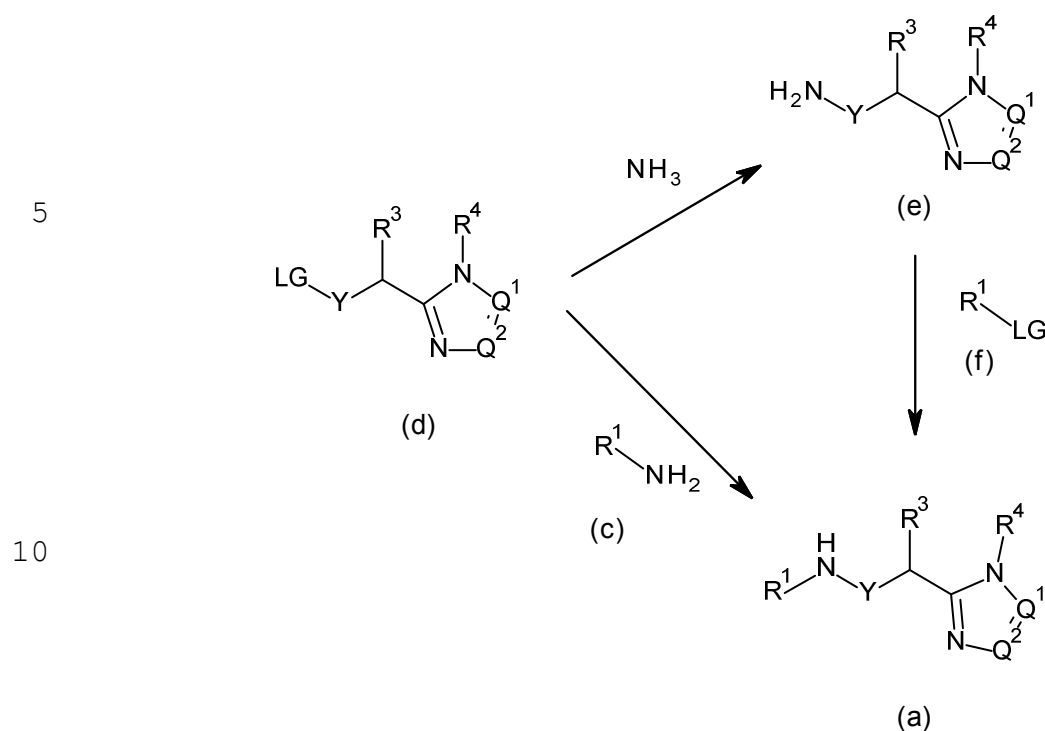
Los compuestos de fórmula I' se pueden preparar
20 como se ilustra en el siguiente esquema en donde R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 , Q^1 , Q^2 e Y son como se definieron previamente.

ESQUEMA I

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

Los ácidos carboxílicos de fórmula (b) están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de azol requeridos de fórmula (a) se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema, en donde R¹, R³, R⁴, Q¹, Q² e Y son como se describieron anteriormente y LG es un grupo saliente adecuado.

ESQUEMA 2

Una amina de fórmula (c) se hace reaccionar con un
 15 azol sustituido de fórmula (d) para formar compuestos de
 fórmula (a). Por ejemplo, se mezclan una mezcla de un azol de
 fórmula (d), una amina de fórmula (c), una base adecuada, tal
 como K_2CO_3 , NaH o DIPEA en un solvente adecuado, tal como
 acetonitrilo o DMF, a temperaturas que van desde
 20 aproximadamente 20 a 120°C para proporcionar compuestos de
 fórmula (a) que pueden ser aislados y, si es necesario y
 deseado, purificados usando técnicas bien conocidas en la
 técnica, tales como cromatografía.

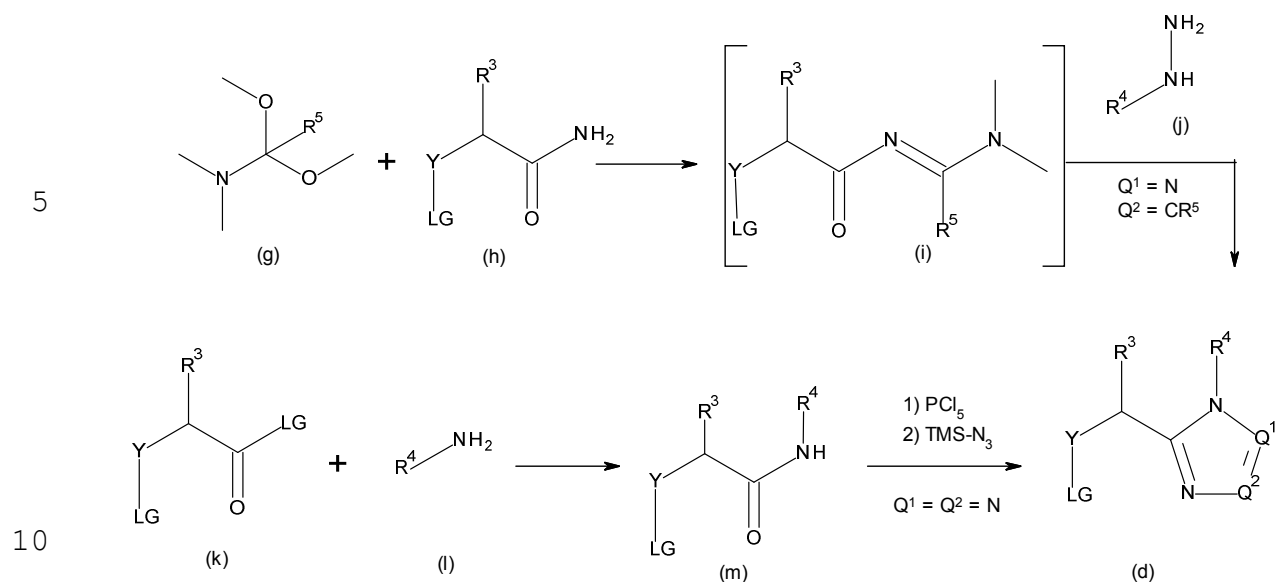
Alternativamente, se hace reaccionar un azol
 25 sustituido de fórmula (d) con amoniaco para formar compuestos

de fórmula (e). Por ejemplo, una solución de amoníaco en un solvente adecuado, tal como metanol, y un azol sustituido de fórmula (d) se mezclan en un tubo sellado a temperaturas que varían entre aproximadamente 0 y 25°C para proporcionar
5 compuestos de fórmula (e) que pueden aislarse y, si es necesario y deseado, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como la trituración.

Un azol sustituido de fórmula (e), un compuesto de fórmula (f), una base adecuada, tal como K_2CO_3 o DIPEA en un
10 solvente adecuado, tal como acetonitrilo o DMF, se mezclan a temperaturas que varían entre aproximadamente 20 y 120°C para proporcionar compuestos de fórmula (a) que pueden a continuación aislarse y, si es necesario y deseado, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica,
15 tales como cromatografía.

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

20 Los compuestos azoles requeridos de fórmula (d) se pueden preparar como se ilustra en el esquema siguiente, en donde R^3 , R^4 , R^5 , Q^1 , Q^2 e Y son como se ha descrito previamente, LG es un grupo saliente adecuado.

ESQUEMA 3

Se hace reaccionar una amida de fórmula (h) con un N,N-dimetilamida dimetilacetal (g) para formar compuestos de fórmula (i) que posteriormente se hacen reaccionar con hidrazinas (j) en condiciones ácidas para formar compuestos de fórmula (d). Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (h) y un N,N-dimetilamida dimetil acetal de fórmula (g) en un solvente adecuado, tal como CH₂Cl₂ a reflujo para proporcionar compuestos de fórmula (i). Tras la eliminación del solvente, los compuestos de fórmula (i) se hacen reaccionar con una hidrazina sustituida (j) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, ácido acético o una mezcla de tales solventes a temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 100°C para proporcionar compuestos de fórmula (d) que pueden a continuación aislarse y, si es

necesario y deseado, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

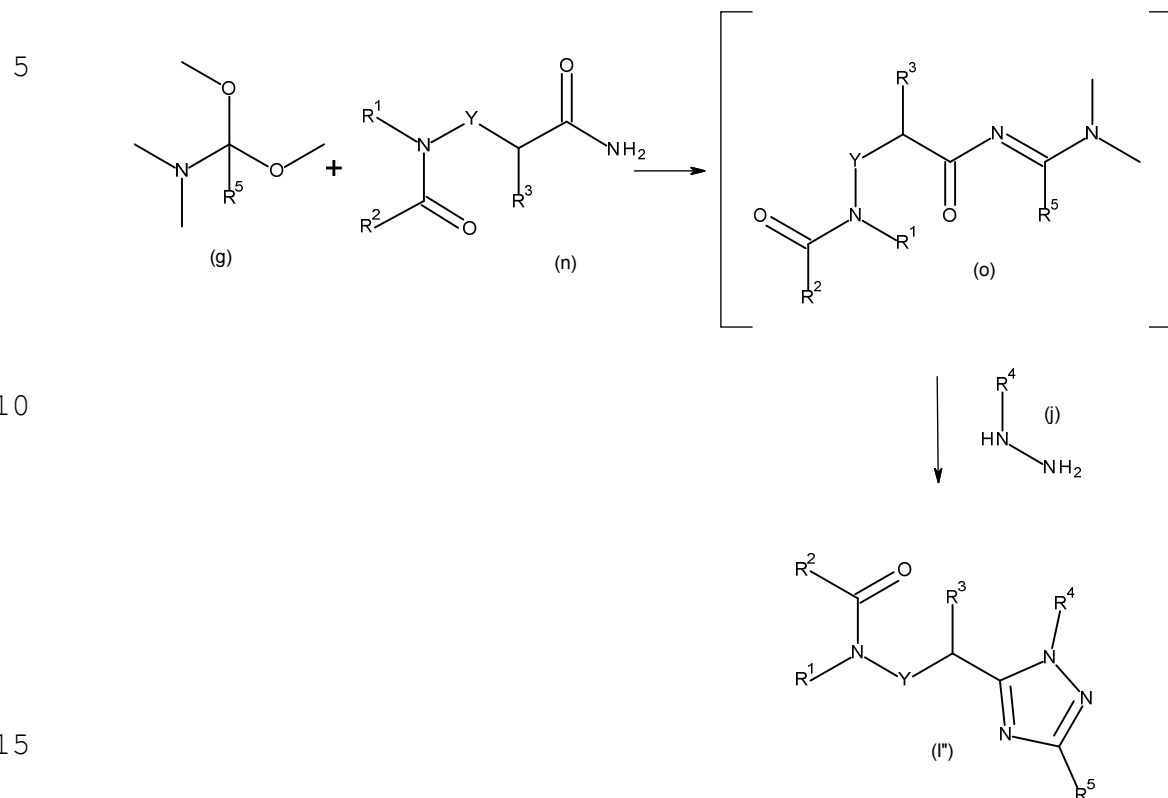
Alternativamente, se hace reaccionar un derivado de ácido carboxílico de fórmula (k) con una amina de fórmula (l) y una base adecuada, tal como trietilamina o DIPEA, en un solvente adecuado, tal como tolueno, a temperaturas que varían entre aproximadamente 0 y 120°C. Los compuestos resultantes (m) pueden a continuación aislarse y, si es necesario y deseado, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía. Las amidas resultantes de fórmula (m) y pentacloruro de fósforo se hacen reaccionar en un solvente adecuado, tal como CH₂Cl₂, a temperatura ambiente y después se añade azida de trimetilsililo a la mezcla a 0°C y la mezcla se agita a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula (d) que pueden ser aislados y, si es necesario y deseado, purificados usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

N,N-dimetilamida acetales de fórmula (g), amidas de fórmula (h), derivados de ácido carboxílico de fórmula (k) e hidrazinas de fórmula (j) están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I' se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema en el que R¹, R², R³,

R^4 , R^5 and Y son como se definieron previamente.

ESQUEMA 4



Se hace reaccionar una amida de fórmula (n) con un N,N-dimetiamida dimetil acetal de fórmula (g) para formar compuestos de fórmula (o) que posteriormente se hacen reaccionar con hidrazinas sustituidas de fórmula (j) en condiciones ácidas para formar compuestos de Fórmula I". Por ejemplo, un compuesto de fórmula (n) y un N,N-dimetilamida dimetil acetal de fórmula (g) se hacen reaccionar en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 a reflujo para proporcionar compuestos de fórmula (o). Tras la eliminación del solvente,

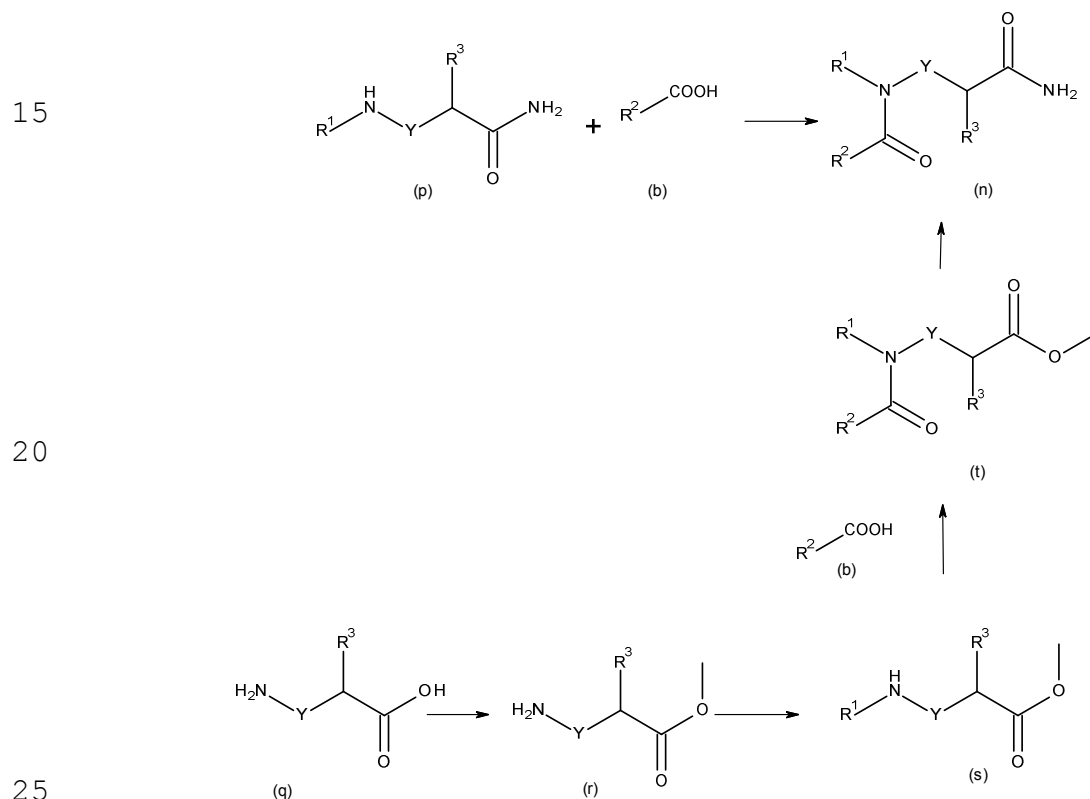
20

25

los compuestos de fórmula (o) se hacen reaccionar con una hidrazina sustituida de fórmula (j) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, ácido acético o una mezcla de tales solventes a temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 100°C. Los compuestos resultantes de fórmula I'' pueden aislarse entonces y, si es necesario y deseado, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Las amidas requeridas de fórmula (n) se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema, en donde R¹, R², R³, e Y son como se ha descrito previamente.

ESQUEMA 5



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

Alternativamente, un aminoácido de fórmula (q) se hace reaccionar con cloruro de tionilo en un solvente
15 adecuado, tal como MeOH, a temperatura ambiente para proporcionar amino ésteres de fórmula (r). Los aminoésteres (r) resultantes se hacen reaccionar con un aldehído o una cetona, un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un agente deshidratante, tal
20 como Na₂SO₄, en un solvente adecuado, tal como ácido acético, a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula (s). Los aminoésteres resultantes de fórmula (s) se hacen reaccionar luego con un ácido carboxílico de fórmula (b), un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P®, una
25 base adecuada tal como DIPEA, en un solvente adecuado, tal

como acetato de etilo a aproximadamente 90°C para proporcionar aminoésteres de fórmula (t) que entonces pueden aislarse y, si es necesario y deseado, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como

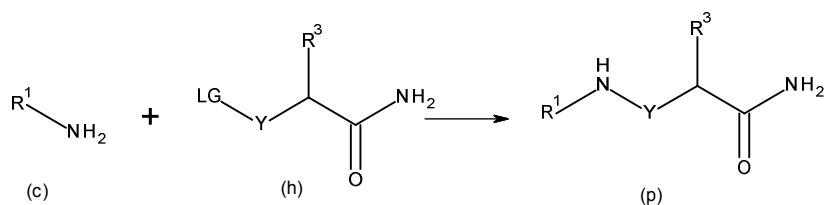
5 cromatografía. Los amidoésteres resultantes de fórmula (t) se hacen reaccionar con nitruro de magnesio en un solvente adecuado, tal como MeOH a aproximadamente 80°C en un tubo sellado para proporcionar compuestos de fórmula (n) que entonces pueden aislarse y, si es necesario y deseado,

10 purificados usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía o extracción.

Los compuestos de fórmula (b) y (q) están disponibles comercialmente. Los compuestos aminoamida requeridos de fórmula (p) están disponibles comercialmente o

15 se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema, en donde R^1 , R^3 e Y son como se describieron anteriormente y LG es un grupo saliente adecuado.

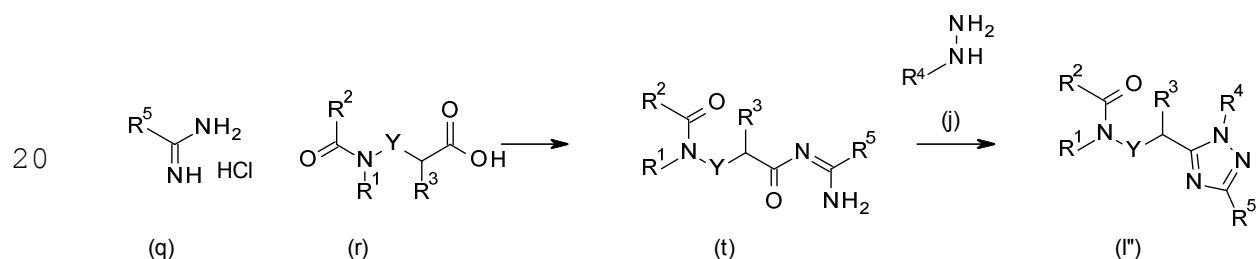
Los compuestos de fórmula (c) y (h) están disponibles comercialmente.

ESQUEMA 6

5

Una amina de fórmula (c) se hace reaccionar con una amida de fórmula (h) para formar compuestos de fórmula (p). Por ejemplo, una mezcla de una amina de fórmula (c), una amida de fórmula (h), una base adecuada, tal como K_2CO_3 o DIPEA en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo o DMF se mezclan a $25\text{--}80^\circ\text{C}$ para proporcionar compuestos de fórmula (p) que pueden a continuación ser aislados y, si es necesario y deseados, purificados usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

15

ESQUEMA 7

20

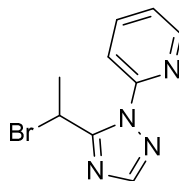
Se hace reaccionar un clorhidrato de amidina de fórmula (q) con un ácido de fórmula (r) para formar compuestos de fórmula (t) que posteriormente se hacen

25

reaccionar con hidrazinas sustituidas de fórmula (j) bajo condiciones ácidas para formar compuestos de fórmula I''.

PREPARACIÓN 1

5



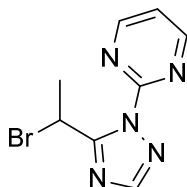
2-[5-(1-Bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina

10 Se añadió de N,N-dimetilamida dimetilacetal (3.00 ml) a una solución de 2-bromopropanamida (2.28 g) en CH₂Cl₂ (50 ml) y se agitó a reflujo durante 1 h. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (15 ml/15 ml), se añade 2-

15 hidrazinopiridina (1.80 g) y se agita a 90°C durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se divide el residuo entre NaHCO₃ (acuoso saturado) y CH₂Cl₂. Se separan las capas, se extrae la fase acuosa tres veces con CH₂Cl₂, se secan los extractos orgánicos combinados

20 sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina (2.82 g, 74%). LCMS (método 2): R_t 1.31 min, m/z (ES+) = 253 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ and 255 [M(⁸¹Br)+H]⁺.

25

PREPARACIÓN 2

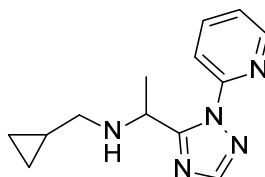
5

2-[5-(1-Bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina

Se añade N,N-dimetilamida dimetilacetal (3.3 ml) a una solución de 2-bromopropanamida (2.5 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se agita a reflujo durante 1.5 HORAS. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (15 ml/15 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (2.2 g) y se agita a 50°C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se divide el residuo entre agua y EtOAc.

15 Se separan las fases, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (acuoso saturado), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina (2.0 g, 48%). LCMS

20 (método 4): R_t 0.55 min, m/z (ES+) = 254 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ and 256 [M(⁸¹Br)+H]⁺.

PREPARACIÓN 3

5

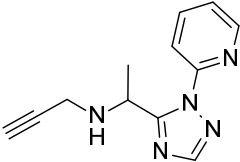
N-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina

Se añade ciclopropanometilamina (8.29 ml) a una suspensión de 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina
 10 (12.2 g) y K_2CO_3 (20.1 g) en DMF (100 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite® se lavado con EtOAc. Se concentra el filtrado a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se separan las capas y se extrae
 15 la capa acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (11.4 g, 97%). 1H NMR
 20 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.09-0.11 (2H, m), 0.36-0.47 (2H, m), 0.83-1.03 (1H, m), 1.59 (3H, d, J 6.6 Hz), 2.29 (1H, dd, J 11.9, 7.5 Hz), 2.50 (1H, dd, J 11.7, 6.6 Hz), 4.96 (1H, q, J 6.8 Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.90-7.93 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.52 (1H, dt, J 4.7, 1.3 Hz).

25 Los compuestos de las Preparaciones 4-19 expuestas

en el cuadro 1 pueden prepararse esencialmente como se describe en la preparación 3.

CUADRO 1

Prep	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentario
4		N-[1-[2-(2-Piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]prop-2-in-1-amina	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.60 (3H, d, J 6.8 Hz), 2.07 (1H, d, J 4.9 Hz), 3.07 (1H, s), 3.38 (1H, dd, J 16.7, 2.5 Hz), 3.49 (1H, dd, J 16.8, 2.5 Hz), 5.03 (1H, q, J 6.8 Hz), 7.29-7.40 (1H, m), 7.93 (2H, dd, J 3.7, 1.2 Hz), 7.99 (1H, s), 8.54 (1H, dt, J 4.9, 1.4 Hz)	-

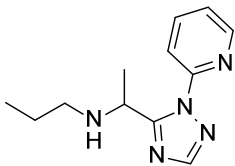
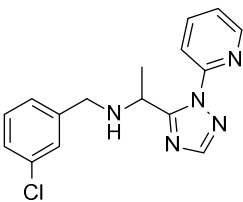
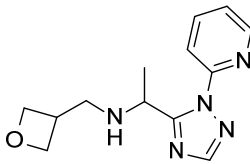
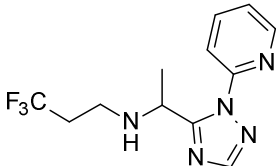
5

10

15

20

25

5		<i>N</i> -[1-[2-(2-Piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]propan-1-amina	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.86 (3H, t, <i>J</i> 7.4 Hz), 1.42-1.54 (2H, m), 1.56 (3H, d, <i>J</i> 6.9 Hz), 2.42 (1H, ddd, <i>J</i> 11.0, 8.1, 6.3 Hz), 2.50 (1H, ddd, <i>J</i> 11.0, 8.1, 6.8 Hz), 2.68 (1H, s), 4.84-4.98 (1H, m), 7.34 (1H, td, <i>J</i> 4.9, 3.6 Hz), 7.87-7.95 (2H, m), 7.99 (1H, d, <i>J</i> 0.5 Hz), 8.48-8.55 (1H, m)	-
6		<i>N</i> -[(3-Chlorophenil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 1) <i>R</i> _t 1.70 min, <i>m/z</i> (ES+) 314 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 20 h
7		<i>N</i> -(Oxetan-3-ilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 7) <i>R</i> _t 1.40 min, <i>m/z</i> (ES+) 260 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 16 h; T = r.t.
8		3,3,3-Trifluoro- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]propan-1-amina	LCMS: (método 7) <i>R</i> _t 1.59 min, <i>m/z</i> (ES+) 286 [M+H] ⁺	1.0 eq. adicionales de DIPEA; Tiempo de reacción: 18 h; T = 50 °C

5

10

15

20

9		2-[1-[2-(2-Piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etilamino]acetonitrilo	LCMS: (método 7) R_t 1.65 min, m/z (ES+) 229 [M+H] ⁺	DIPEA usado en la misma cantidad como solvente en lugar de K ₂ CO ₃ ; Tiempo de reacción: 18 h; T = r.t.
10		N-[(2,2-Dichlorociclopropil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 7) R_t 1.69 min, m/z (ES+) 312 [M+H] ⁺	Amina usada como reactive limitante; Tiempo de reacción: 16 h; T = r.t.
11		N-(2-Fluoroetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 4) R_t 0.31 min, m/z (ES+) 237 [M+H] ⁺	Solvente: MeCN; T = reflujo; Tiempo de reacción: 16 h
12		3-Fluoro-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]propan-1-amina	LCMS: (método 5) R_t 0.44 min, m/z (ES+) 251 [M+H] ⁺	Solvente: MeCN; T = reflujo; Tiempo de reacción: 1 h
13		3,3,3-Trifluoro-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]propan-1-amina	LCMS: (método 5) R_t 0.33 min, m/z (ES+) 287 [M+H] ⁺	Solvente: MeCN; T = reflujo

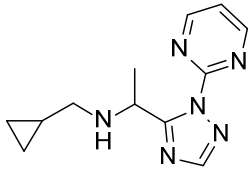
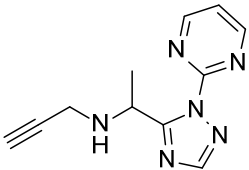
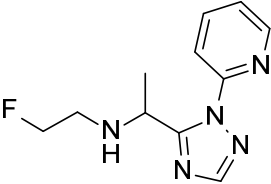
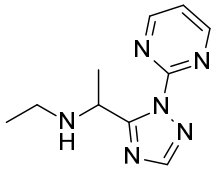
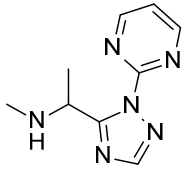
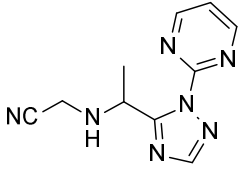
25

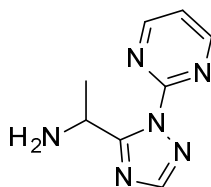
5

10

15

20

14		N-(Ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 5) R_t 0.34 min, m/z (ES+) 245 $[M+H]^+$	Solvente: MeCN; T = reflujo
15		N-[1-(2-Pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]prop-2-in-1-amina	LCMS: (método 4) R_t 0.31 min, m/z (ES+) 229 $[M+H]^+$	Solvente: MeCN; Tiempo de reacción: 16 h; T = reflujo
16		N-(2-fluoroetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina	LCMS: (método 8) R_t 2.88 min, m/z (ES+) 236 $[M+H]^+$	DIPEA (1.0 eq.) y NaH (2.0 eq.) usado en lugar de K_2CO_3 ; Tiempo de reacción: 18 h; T = r.t.
17		N-Etil-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 4) R_t 0.39 min, m/z (ES+) 219 $[M+H]^+$	Solvente: MeCN; Tiempo de reacción: 1 h 45 min; T = reflujo
18		N-Metil-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina	LCMS: (método 4) R_t 0.29 min, m/z (ES+) 205 $[M+H]^+$	Solvente: MeCN; Tiempo de reacción: 1 h; T = reflujo
19		2-[1-(2-Pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etilamino]acetonitrilo	LCMS: (método 4) R_t 0.37 min, m/z (ES+) 230 $[M+H]^+$	Solvente: MeCN; Tiempo de reacción: 1 h; T = reflujo

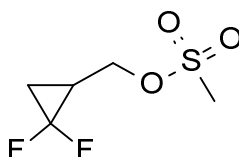
PREPARACIÓN 20

5

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

Se añade amoníaco (7 M en MeOH, 15 ml) a 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina (1.14 g) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (1.27 g, 61% de pureza, 90%). LCMS (método 5): R_t 0.35 min, m/z (ES+) = 191 $[M+H]^+$.

15

PREPARACIÓN 21**Metanosulfonato de (2,2-Difluorociclopropil)metilo**

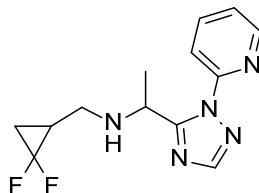
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (600 μ l) a una mezcla de trietilamina (1.4 ml) y (2,2-difluorociclopropil) metanol (677 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C y se agitó durante 2 horas. Se calienta a temperatura ambiente se agita durante la noche. Se divide entre agua y CH_2Cl_2 , se separan las capas, se extrae la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 , se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtran y se

25

concentran bajo presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo (1.17 g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.27–1.35 (1 H, m), 1.63 (1 H, tdd, J 11.4, 8.2, 4.9 Hz), 1.97–2.14 (1 H, m), 3.04 (3 H, s), 4.18–4.38 (2 H, m).

PREPARACIÓN 22

10



N-[(2,2-Difluorociclopropil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina

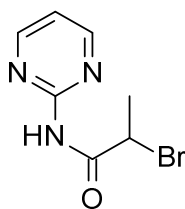
Se añadió amoníaco (saturado en MeOH, 1.8 ml) a 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridina (1.80 g) en un tubo sellado a 0°C y se agitó durante 1 hora. Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se concentra bajo presión reducida y se tritura el residuo en pentano para proporcionar 1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (1.10 g, 82%). LCMS (método 8): R_t 2.51 min, m/z (ES+) = 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se añadió metanosulfonato de (2,2-difluorociclopropilo) (500 mg) a una mezcla de 1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (660 mg) y K_2CO_3 (1.11 g) en DMF (5.0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante

la noche. Se diluye con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con NaCl (acuoso saturado), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (250 mg, 32%). LCMS (método 7): R_t 1.66 min, m/z (ES+) = 280 [M+H]⁺.

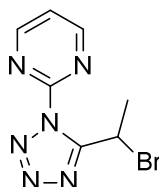
PREPARACIÓN 23

10



2-Bromo-N-pirimidin-2-il-propanamida

15 Se añade 2-aminopirimidina (1.72 g) y trietilamina (1.85 ml) a cloruro de 2-bromopropanoilo (900 µl) en tolueno (30 ml) y se agita a reflujo durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se divide entre NaHCO₃ (acuoso saturado) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase
20 orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 2-bromo-N-pirimidin-2-Propanamida (750 mg, 40%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.64 (3 H, d, J 6.7 Hz), 5.03 (1 H, q, J 6.7 Hz), 7.20 (1 H, t, J 4.8 Hz), 8.67 (2 H, d, J 4.9
25 Hz), 10.42 (1 H, s).

PREPARACIÓN 24

5

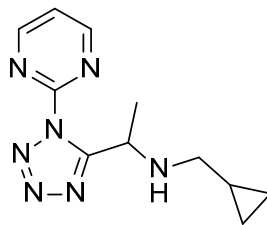
2-[5-(1-Bromoetil)tetrazol-1-il]pirimidina

Se añade pentacloruro de fósforo (360 mg) a una solución de 2-bromo-N-pirimidin-2-il-propanamida (304 mg) en CH₂Cl₂ (6.5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5

10 horas. Se enfría a 0°C, se añade azida de trimetilsililo (280 µl), se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se divide entre NaHCO₃ (acuoso saturado) y CH₂Cl₂, se separan las capas y se lava la fase orgánica con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se

15 concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 2-[5-(1-bromoetil)tetrazol-1-il]pirimidina (333 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.20 (3 H, d, *J* 6.9 Hz), 6.16-6.22 (1 H, m), 7.57 (1 H, t, *J* 4.9 Hz), 9.00 (2 H, dd, *J* 4.9, 1.1 Hz).

20

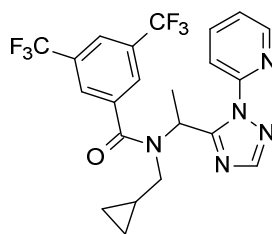
PREPARACIÓN 25

5

N-(ciclopropilmetil)-1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etanamina

Se añaden K_2CO_3 (213 mg) y ciclopropilmetanamina (90 μ l) a una solución de 2-[5-(1-bromoetil)tetrazol-1-il]pirimidina (120 mg) en acetonitrilo (2.0 ml) y se agita a reflujo durante 3.5 horas a temperatura ambiente durante 5 días. Se concentra bajo presión reducida, se divide el residuo entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtran, se concentran bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etanamina (34 mg, 29%). LCMS (método 5): R_t 0.56 min, m/z (ES+) = 246 $[M+H]^+$.

20

EJEMPLO 1

5

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

Se añade ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (12.1 g) a una solución de N-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (10.4 g) y DIPEA (24.6 ml) en EtOAc (415 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 45.7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se divide la mezcla entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica secuencialmente con agua, NaHCO₃ (acuoso saturado) y NH₄Cl (acuoso saturado). Se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (17.2 g, 83%). LCMS (método 2): R_t 1.86 min, m/z (ES+) = 484 [M+H]⁺.

20

Los compuestos de los ejemplos 2-32 y 50-60 expuestos en el cuadro 2 pueden prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 1.

25

CUADRO 2

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Método LCMS	Comentarios
5 2		3,5-Dicloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS (método 2): R_t 1.79 min, m/z (ES+) = 416 $[M+H]^+$	-
3		3,5-Dicloro- <i>N</i> -propil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS (método 2): R_t 1.78 min, m/z (ES+) = 404 $[M+H]^+$	Tiempo de reacción: 48 h
10 4		<i>N</i> -(Ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.59 min, m/z (ES+) = 432 $[M+H]^+$	-
15 5		<i>N</i> -[(3-Clorofenil)metil]-3-ciano- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.52 min, m/z (ES+) = 443 $[M+H]^+$	-
6		3-Cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.68 min, m/z (ES+) = 450 $[M+H]^+$	-
20 7		3-Cloro- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.55 min, m/z (ES+) = 434 $[M+H]^+$	-

5	8		3-Cloro- <i>N</i> -propil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.70 min, m/z (ES+) = 438 [M+H] ⁺	-
	9		<i>N</i> -(Ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS (método 1): R_t 2.34 min, m/z (ES+) = 417 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 2 h
	10		3-Cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.75 min, m/z (ES+) = 466 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 2 h T = 50 °C
15	11		<i>N</i> -(2-Fluoroetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.63 min, m/z (ES+) = 476 [M+H] ⁺	-
	12		<i>N</i> -[1-[2-(2-Piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.77 min, m/z (ES+) = 526 [M+H] ⁺	-
20	13		<i>N</i> -(Oxetan-3-ilmetil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.51 min, m/z (ES+) = 500 [M+H] ⁺	-

5

10

15

20

25

14		<i>N</i> -(Cianometil)- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.58 min, m/z (ES+) = 469 [M+H] ⁺	-
15		<i>N</i> -Prop-2-inil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.60 min, m/z (ES+) = 468 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 48 h
16		<i>N</i> -[(2,2-Difluorociclopropil)metil]- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.72 min, m/z (ES+) = 520 [M+H] ⁺	-
17		<i>N</i> -[(2,2-Diclorociclopropil)metil]- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.83 min, m/z (ES+) = 552 [M+H] ⁺	-
18		3-Cloro- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 1): R_t 2.60 min, m/z (ES+) = 450 [M+H] ⁺	T = 80 °C
19		<i>N</i> -(2-Fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1.51 min, m/z (ES+) = 477 [M+H] ⁺	Triple cantidad de ácido carboxílico y T3P®

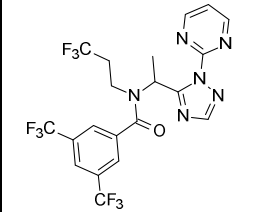
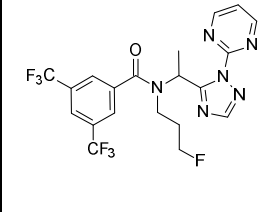
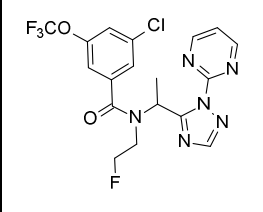
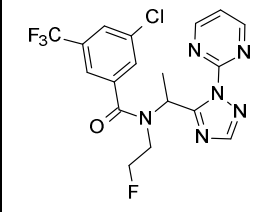
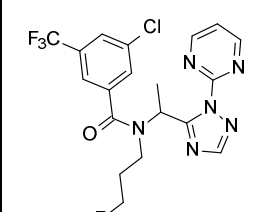
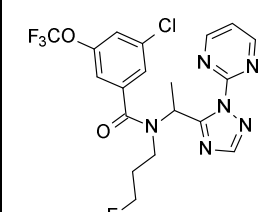
5

10

15

20

25

20		<i>N</i> -[1-(2-Pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1.73 min, m/z (ES+) = 527 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h
21		<i>N</i> -(3-Fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1.55 min, m/z (ES+) = 491 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h 45 min
22		3-Cloro- <i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 2): R_t 1.50 min, m/z (ES+) = 459 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h
23		3-Cloro- <i>N</i> -(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): R_t 1.30 min, m/z (ES+) = 443 [M+H] ⁺	Doble cantidad de ácido carboxílico T3P®
24		3-Cloro- <i>N</i> -(3-fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2.41 min, m/z (ES+) = 457 [M+H] ⁺	-
25		3-Cloro- <i>N</i> -(3-fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2.46 min, m/z (ES+) = 473 [M+H] ⁺	-

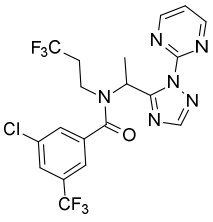
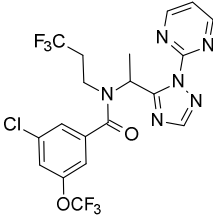
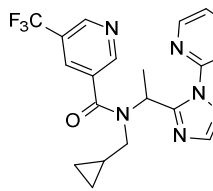
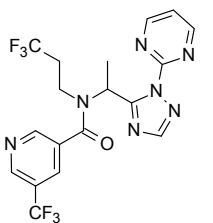
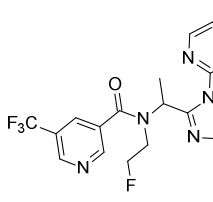
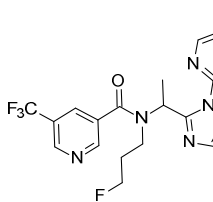
5

10

15

20

25

26		3-Cloro- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2.63 min, m/z (ES+) = 493 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
27		3-Cloro- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamida	LCMS (método 5): R_t 2.68 min, m/z (ES+) = 509 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
28		<i>N</i> -(Ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS (método 4): R_t 0.74 min, m/z (ES+) = 418 [M+H] ⁺	-
29		<i>N</i> -[1-(2-Pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)piridina-3-carboxamida	LCMS (método 5): R_t 2.28 min, m/z (ES+) = 460 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
30		<i>N</i> -(2-Fluoroetil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS (método 3): R_t 2.24 min, m/z (ES+) = 410 [M+H] ⁺	-
31		<i>N</i> -(3-Fluoropropil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS (método 3): R_t 2.28 min, m/z (ES+) = 424 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h

5	32		N-Prop-2-inil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS (método 4): Rt 0.67 min, m/z (ES+) = 402 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 2 h; Sin tratamiento
10	50		3-Ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.47 min, m/z (ES+) = 442 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1.5 h; sin tratamiento
15	51		N-(Ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2,6-bis(trifluorometil)piridina-4-carboxamida	LCMS (método 4): Rt 1.72 min, m/z (ES+) = 486 [M+H] ⁺	-
20	52		3-Ciano-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida	LCMS (método 5): Rt 1.29 min, m/z (ES+) = 320 [M+H] ⁺	-
25	53		N-Etil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.63 min, m/z (ES+) = 459 [M+H] ⁺	Doble cantidad de T3P®
	54		3-Ciano-N-prop-2-inil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida	LCMS (método 4): Rt 0.54 min, m/z (ES+) = 358 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1 h; Sin tratamiento

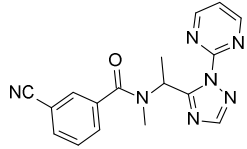
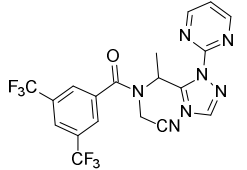
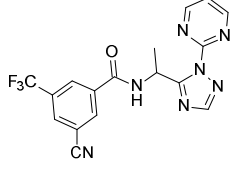
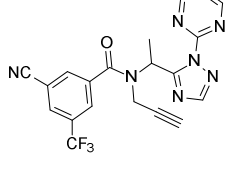
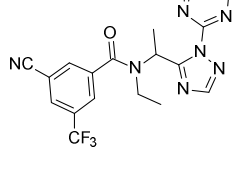
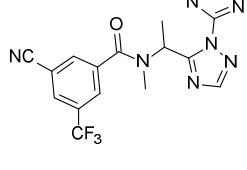
5

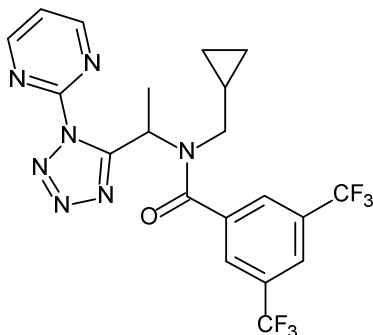
10

15

20

25

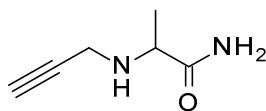
55		3-Ciano- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida	LCMS (método 4): Rt 0.48 min, m/z (ES+) = 334 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 2.5 h
56		<i>N</i> -(Cianometil)- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.60 min, m/z (ES+) = 470 [M+H] ⁺	-
57		3-Ciano- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.06 min, m/z (ES+) = 388 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
58		3-Ciano- <i>N</i> -prop-2-inil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.24 min, m/z (ES+) = 426 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 1.5 h; Sin tratamiento
59		3-Ciano- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.24 min, m/z (ES+) = 416 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h
60		3-Ciano- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS (método 4): Rt 1.04 min, m/z (ES+) = 402 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: 3 h

EJEMPLO 33

5

Se añaden ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (43 mg) y T3P® (≥ 50% en peso en EtOAc, 130 µl) a una solución de N-(ciclopropilmetil)-1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)etanamina (30 mg) y DIPEA (73 µl) en EtOAc (1.5 ml) y se agita a temperatura ambiente Durante 2.5 horas. Se divide entre agua y EtOAc, separar las capas y se lava la fase orgánica secuencialmente con agua, NaHCO₃ (saturado saturado) y NH₄Cl (acuoso saturado). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(1-pirimidin-2-iltetrazol-5-il)5-bis(trifluorometil)benzamida (32 mg, 54%). LCMS (método 2): Rt 1.76 min, m/z (ES+) = 486 [M+H]⁺.

20

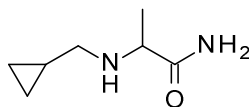
PREPARACIÓN 26**2-(Prop-2-inilamino)propanamida**

25

Se añaden K₂CO₃ (55 g) y propargilamina (17 ml) a 2-

bromopropanamida (20.2 g) en acetonitrilo (320 ml) y se agita a 80°C durante 3.5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a presión reducida, se reparte el residuo entre agua y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar 2-(prop-2-inilamino)propanamida (15.7 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (3 H, d, *J* 7.0 Hz), 1.58 (1 H, br s), 2.23 (1 H, t, *J* 2.4 Hz), 3.34 (1 H, dd, *J* 17.1, 2.4 Hz), 3.41 (1 H, q, *J* 7.0 Hz), 3.49 (1 H, dd, *J* 17.1, 2.5 Hz), 5.39 (1 H, br s), 6.93 (1 H, br s).

PREPARACIÓN 27

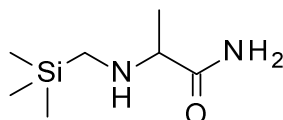


2-(ciclopropilmetilamino)propanamida

Se añaden K₂CO₃ (1.45 g) y ciclopropilmetanamina (560 µl) a 2-bromopropanamida (490 mg) y acetonitrilo (8 ml) y se agita a 80°C durante 1 hora. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se separa el residuo entre agua y EtOAc, separar las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (351 mg,

77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.06–0.23 (2 H, m), 0.44–0.58 (2 H, m), 0.83–1.02 (1 H, m), 1.36 (3 H, d, J 6.9 Hz), 1.73 (1 H, br s), 2.42 (1 H, dd, J 12.4, 6.9 Hz), 2.55 (1 H, dd, J 12.1, 6.6 Hz), 3.24 (1 H, q, J 6.9 Hz), 5.39 (1 H, br s), 7.18 (1 H, br s).

PREPARACIÓN 28

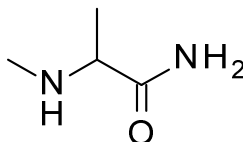


10 2-(Trimetilsililmetilamino)propanamida

Se añaden K_2CO_3 (628 mg) y (aminometil) trimetilsilano (341 mg) a 2-bromopropanamida (456 mg) en acetonitrilo (5 ml) y se agita a reflujo durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca el sólido resultante a presión reducida para proporcionar 2-(trimetilsililmetilamino)propanamida (512 mg, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.05 (9 H, s), 1.31 (3 H, d, J 6.9 Hz), 3.09 (1 H, q, J 6.9 Hz), 5.63 (1H, br s), 7.04 (1 H, br s).

20

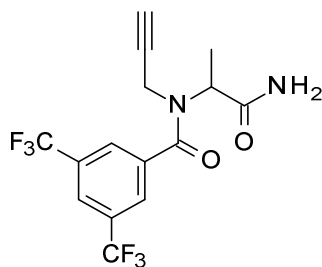
PREPARACIÓN 29



25 2-(metilamino)propanamida

Se añaden K_2CO_3 (4.15 g) y metilamina (2 M en THF, 10 ml) a 2-bromopropanamida (1.53 g) en acetonitrilo (30 ml) y se agita a $80^\circ C$ durante una noche. Se enfría a la temperatura ambiente, se filtra, se lava con MeOH y se seca el sólido resultante a presión reducida para proporcionar 2-(metilamino)propanamida (792 mg, 77%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (3 H, d, J 6.9 Hz) 1.83 (1 H, br s) 2.18 (3 H, s) 2.77-2.90 (1 H, m) 6.92 (1 H, br s) 7.23 (1 H, br s).

10

PREPARACIÓN 30

15

N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

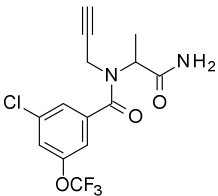
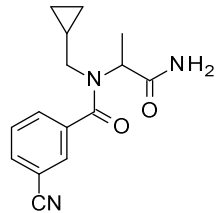
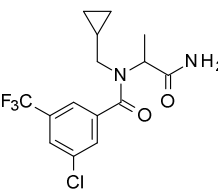
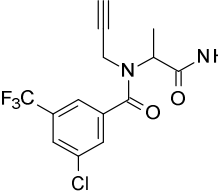
Se añadió DIPEA (73.7 g) a una solución de 2-(prop-2-inilamino) propanamida (24.0 g) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (58.9 g) en EtOAc (528 ml). Se enfría a $0^\circ C$ y se añade T3P® ($\geq 50\%$ en peso en EtOAc, 170 ml) gota a gota. Se calienta a temperatura ambiente t se agita durante la noche. Se divide entre agua y EtOAc, se separan las capas, se lavan la fase orgánica con $NaHCO_3$ (acuoso saturado) y NaOH (acuoso 1 M). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se

25

purifica el residuo por trituración con pentano para proporcionar N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-prop-2-,5-bis(trifluorometil) benzamida (50 g, 72%). LCMS (método 7): R_t 2.17 min, m/z (ES+) = 367 $[M+H]^+$.

Los compuestos de las preparaciones 31-40 expuestos en el cuadro 3 pueden prepararse esencialmente como se describe en la preparación 30.

CUADRO 3

Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
31		N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-cloro-N-prop-2-inil-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS: (método 2) R_t 1.41 min, m/z (ES-) 347 $[M-H]^-$	Tiempo de reacción: 1 h 45 min; purificación por cromatografía
32		N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-ciano-N-(ciclopropilmetil)benzamida	LCMS: (método 3) R_t 2.07 min, m/z (ES+) 272 $[M+H]^+$	Tiempo de reacción: 4 h; purificación por cromatografía
33		N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 2) R_t 1.46 min, m/z (ES+) 349 $[M+H]^+$	Tiempo de reacción: 30 min; purificación por cromatografía
34		N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-cloro-N-prop-2-inil-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R_t 1.33 min, m/z (ES-) 331 $[M-H]^-$	-

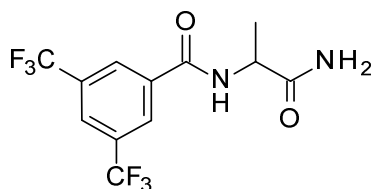
5

10

15

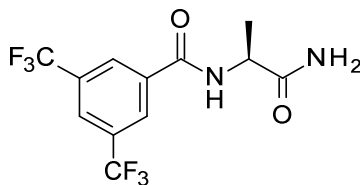
20

35		N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometoxi)benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1.51 min, m/z (ES-) 363 [M-H] ⁻	Tiempo de reacción: 1 h 45 min; purificación por cromatografía
36		N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-prop-2-inil-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R _t 0.54 min, m/z (ES+) 300 [M+H] ⁺	Purificación por cromatografía
37		N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R _t 0.64 min, m/z (ES+) 316 [M+H] ⁺	Purificación por cromatografía
38		N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.55 min, m/z (ES-) 391 [M-H] ⁻	Tiempo de reacción: 3 días; tratamiento no acuoso; purificación por cromatografía
39		N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.27 min, m/z (ES-) 341 [M-H] ⁻	Tiempo de reacción: durante la noche; cantidad doble de T3P [®] ; purificación por cromatografía
40		N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-3,5-bis(trifluorometil)-N-(trimetilsililmetil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.97 min, m/z (ES-) 413 [M-H] ⁻	Tiempo de reacción: durante la noche; purificación por cromatografía

PREPARACIÓN 41

5 N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-3,5-
bis(trifluorometil)benzamida

Se añade DIPEA (587 mg) a una solución de 2-aminopropanamida (661 mg) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (387 mg) en DMF (7 ml). Se añade T3P® (≥50% en peso
 10 en EtOAc, 1.79 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a presión reducida, se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (acuoso saturado) y NaCl (acuoso saturado). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra a
 15 presión reducida para proporcionar 387 mg (79%) de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.
 LCMS (método 4): R_t 1.27 min, m/z (ES-) = 327 [M-H]⁻.

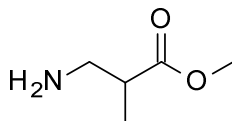
PREPARACIÓN 42

20 N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-3,5-
bis(trifluorometil)benzamida

25 Se añade DIPEA (0.5 ml) a una solución de L-

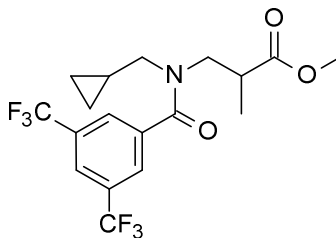
alaninamida (263 mg) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (250 mg) en DMF (4 ml). Se añade T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 1.0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a presión reducida, se reparte entre agua y EtOAc, se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (acuoso saturado) Y NaCl (acuoso saturado). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida para proporcionar N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-3,5-bis (trifluorometil) benzamida (299 mg, 94%). LCMS (método 4): R_t 1.26 min, m/z (ES+) = 329 [M+H]⁺.

PREPARACIÓN 43



3-amino-2-metil-propanoato de metilo

Se añade cloruro de tionilo (1.41 ml) a una solución de ácido 3-amino-2-metil-propanoico (pureza 87%, 1.15 g) en MeOH (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el solvente para proporcionar 3-amino-2-metil-propanoato de metilo (1.13 g, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (3 H, d, J 7.3 Hz), 2.95-3.36 (3 H, m), 3.80 (3 H, s), 8.46 (2 H, br s).

PREPARACIÓN 44

5

3-[[3,5-bis (trifluorometil) benzoil]-
(ciclopropilmetil) amino]-2-metil-propanoato de metilo

Se añaden 1.13 g de 3-amino-2-metil-propanoato de metilo a una mezcla de ciclopropanocarboxaldehído (867 µl) y

10 Na₂SO₄ (13.8 g) en AcOH (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se añade NaBH(OAc)₃ (6.16 g) y se agita durante 4 horas. Se divide entre NaHCO₃ (acuoso saturado) y EtOAc, ajustando el pH de la fase acuosa a >10 con NaOH (aproximadamente 2 M), separando las capas, lavando

15 la fase orgánica con NaCl (acuoso saturado), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 3-(ciclopropilmetilamino)-2-metil-propanoato de metilo. Se disuelve el residuo y el ácido 3,5-bis (trifluorometil)benzoico (3.73 g) en EtOAc (30 ml), se añade

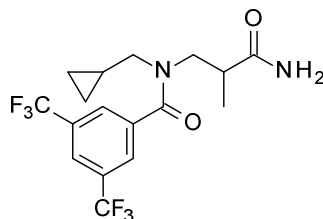
20 T3P® (≥ 50% en peso en EtOAc, 11.7 ml) y DIPEA (7.56 ml) y se agita a 90°C durante 3 horas. Se divide entre NaHCO₃ (saturado acuoso) y EtOAc, se separan las capas y se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran a presión

25 reducida y se purifica el residuo por cromatografía para

proporcionar 3-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-(ciclopropilmetil)amino]-2-metil-propanoato de metilo 100 mg, 2%). LCMS (método 1): R_t 2.75 min, m/z (ES+) = 412 $[M+H]^+$.

5

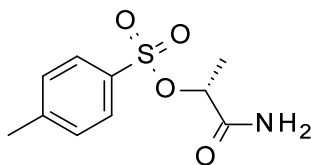
PREPARACIÓN 45



N-(3-Amino-2-metil-3-oxo-propil)-N-

10 (ciclopropilmetil)-3,5-bis (trifluorometil) benzamida

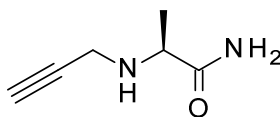
Se añadió Mg_3N_2 (123 mg) a una solución de 3-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-(ciclopropilmetil)amino]-2-metil-propanoato de metilo (100 mg) en MeOH (2.3 ml) a 0°C y se agita en un tubo sellado durante 1 horas. Se calienta a 80°C y se agita durante 4 días. Se divide entre agua y $CHCl_3$, se separan las capas, se lava la fase orgánica con HCl (acuoso 2 M), se extrae la fase acuosa tres veces con $CHCl_3$, se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar N-(3-amino-2-metil-3-oxo-propil)-N-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (55 mg, 57%). LCMS (método 1): R_t 2.42 min, m/z (ES+) = 397 $[M+H]^+$.

PREPARACIÓN 46

[(1R)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-

5 metilbencenosulfonato

Se añaden cloruro de p-toluenosulfonilo (154 g) y DIPEA (113 ml) a (R)-(+)-lactamida (48.1 g) en CH₂Cl₂ (1.3 l) a 0°C, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. Se concentra a presión reducida, se reparte entre NaHCO₃ (saturado saturado) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se disuelve el residuo en CH₂Cl₂. Se añade pentano, se filtra el precipitado y se vuelve a separar entre NaHCO₃ (acuoso saturado) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida para proporcionar [(1R)-2-amino-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (69.7 g, 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (3 H, d, J 6.9 Hz), 2.43 (3 H, s), 4.70 (1 H, q, J 6.9 Hz), 7.29 (1 H, br s), 7.43-7.54 (2 H, m), 7.80-7.85 (2 H, m).

PREPARACIÓN 47

25 (2S)-2-(prop-2-inilamino) propanamida

Se mezcla propargilamina (240 μ l), [(1R)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (493 mg) y K_2CO_3 (790 mg) en acetonitrilo (10 ml) y se agita a 30°C durante 3 días. Se filtra a través de Celite® y lava con acetonitrilo.

5 Se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar (2S)-2-(prop-2-inilamino)propanamida (49 mg, 21%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (3 H, d, J 7.3 Hz), 1.75 (1 H, br s), 2.24 (1 H, t, J 2.6 Hz), 3.36 (1 H, dd, J 17.2, 2.6 Hz), 3.42 (1 H, q, J 6.9 Hz)

10 3.49 (1 H, dd, J 17.2, 2.6 Hz), 5.48 (1 H, br s), 6.95 (1 H, br s).

PREPARACIÓN 48



(2S)-2-(ciclopropilmetilamino) propanamida

Se mezcla ciclopropilmetanamina (44 ml), [(1R)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (69.3 g) y K_2CO_3 (107 g) en acetonitrilo (700 ml) y agitar a 30°C durante

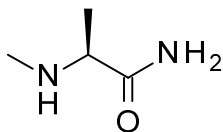
20 6 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar (2S)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29.7 g, 81%). 1H NMR (400

25 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.09-0.18 (2 H, m), 0.44-0.57 (2 H, m),

0.87-0.98 (1 H, m), 1.35 (3 H, d, J 6.9 Hz), 1.60 (1 H, br s), 2.40 (1 H, dd, J 12.1, 7.3 Hz), 2.54 (1 H, dd, J 12.1, 6.6 Hz), 3.21 (1 H, q, J 6.9 Hz), 5.31 (1 H, br s), 7.14 (1 H, br s).

5

PREPARACIÓN 49



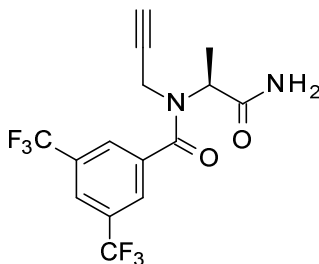
(2S)-2-(metilamino) propanamida

10 Se mezcla metilamina (2 M en THF, 1.0 ml), [(1R)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (243 mg) y K_2CO_3 (419 mg) en acetonitrilo (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión

15 reducida para proporcionar (2S)-2-(metilamino)propanamida (50% en peso, 46 mg, 22%). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.09 (3 H, d, J 6.94 Hz), 1.84 (1 H, br s), 2.19 (3 H, s), 2.86 (1 H, q, J 6.81 Hz), 6.94 (1 H, br s), 7.25 (1 H, br s).

20

PREPARACIÓN 50



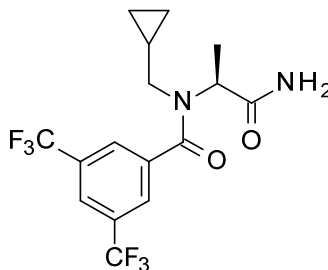
25

N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-prop-2-inil-

3,5-bis (trifluorometil) benzamida

Se añaden T3P® ($\geq 50\%$ en peso en EtOAc, 350 μ l) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (120 mg) a una solución de DIPEA (200 μ l) y (2S)-2-(prop-2-ilamino)propanamida (49 mg) en EtOAc (1.0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se divide entre agua y EtOAc, se separan las capas, se lava la fase orgánica con agua, NH₄Cl (acuoso saturado) Y NaOH (acuoso 1 M). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-prop-2--3,5-bis(trifluorometil)benzamida (58 mg, 38%). LCMS: (método 4) R_t 1.48 min, m/z (ES-) 365 [M-H]⁻.

15

PREPARACIÓN 51

20

N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-
(ciclopropilmetil)-3,5-bis (trifluorometil) benzamida

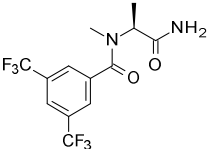
Se añaden T3P® ($\geq 50\%$ en peso en EtOAc, 185 ml) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (64.3 g) a una solución de DIPEA (109 ml) y (2S)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29.5 g) en EtOAc (590 ml) y se agita a

25

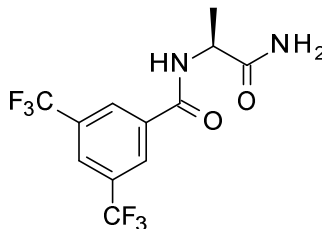
temperatura ambiente durante la noche. Se divide entre agua y EtOAc, se separan las capas, se lava la fase orgánica con agua, NH₄Cl (acuoso saturado) y NaOH (acuoso 1 M). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por precipitación a partir de CH₂Cl₂ y pentano para proporcionar N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-Ciclopropilmetil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (49.1 g, 62%). LCMS: (método 4) R_t 1.61 min, m/z (ES+) 383 [M+H]⁺.

El compuesto de la preparación 52 expuesto en el cuadro 4 puede prepararse esencialmente como se describe en la preparación 51.

CUADRO 4

Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
52		N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.28 min, m/z (ES-) 341 [M-H] ⁻	1 eq. de ácido carboxílico y 1.5 eq. de T3P®; purificación por cromatografía

PREPARACIÓN 53



N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-3,5-

bis(trifluorometil)benzamida

Se añadieron ácido 3,5-bis (trifluorometil) benzoico (900 mg) y T3PR ($\geq 50\%$ en EtOAc, 4.2 ml) a una mezcla de L-alaninamida (1.25 g) y DIPEA (1.9 ml) en DMF (15 ml). Se

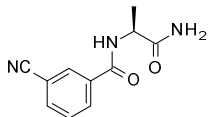
5 agita a temperatura ambiente durante la noche. Se divide entre agua y EtOAc, se separan las capas, se lava la fase orgánica NaHCO_3 (acuoso saturado) y NaCl (acuoso saturado). Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida para proporcionar N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-

10 oxo-etil]-3,5-bis (trifluorometil)benzamida (1.05 g, 92%). LCMS: (método 4) R_t 1.27 min, m/z (ES+) 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

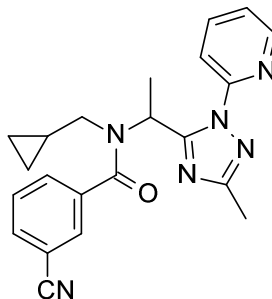
El compuesto de la preparación 54 expuesto en el cuadro 5 puede prepararse esencialmente como se describe en la preparación 53.

15

CUADRO 5

Prep.	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
54		N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-3-ciano-benzamida	LCMS: (método 4) R_t 0.39 min, m/z (ES+) 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$	3 eq. de L-alaninamida

20

EJEMPLO 34

5

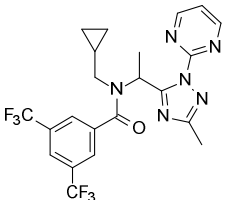
3-Ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[5-metil-2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida

Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida (88 μ l) a una solución de N (2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-ciano-N-(ciclopropilmetil)benzamida (108 mg) en CH_2Cl_2 3.0 ml) y se agitó a reflujo durante 1 hora. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se disolvió el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (1 ml/1 ml), se añadió 2-hidrazinopiridina (87 mg) y se agitó a 90°C durante 15 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaHCO_3 (acuoso saturado). Se extraen las fases acuosas combinadas dos veces con EtOAc, se lavan los extractos orgánicos 20 combinados con NaCl saturado, se secan sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 3-ciano-N-(ciclopropilmetil)N-[1-[5-metil-2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida (104 mg, 68%). LCMS (método 3): R_t 2.66 25 min, m/z (ES+) = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

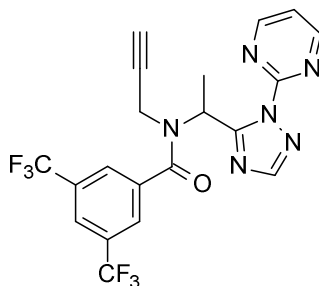
El compuesto del ejemplo 61 expuesto en el cuadro 6 puede prepararse esencialmente como se describe en el ejemplo 34.

5

CUADRO 6

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
61		N-(Ciclopropilmetil)-N-[1-(5-metil-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.80 min, m/z (ES+) 499 [M+H] ⁺	2 ^a paso: Tiempo de reacción: 16 h; T = 50 °C

10

EJEMPLO 35

15

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

Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilamida (2.8 ml) a una solución de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (5.00 g) en CH₂Cl₂ (70 ml) y se agita a reflujo durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (80 ml/8 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (2.48 g) y se agita a 50°C

25

durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se divide el residuo entre NaHCO_3 (acuoso, saturado) y EtOAc. Se separan las capas, extraer la fase acuosa tres veces con EtOAc, se seca los

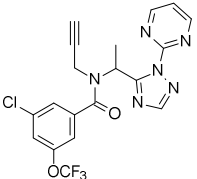
5 extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtran, se concentran a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-prop-2-inil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (2.97 g, 46%). LCMS (método 2):

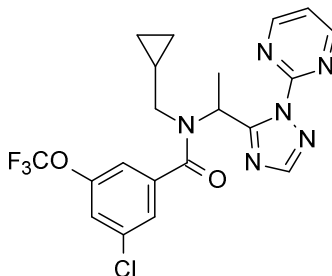
10 R_t 1.52 min, m/z (ES+) = 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm), heptano/iPrOH/dietilamina 95:5:0.1, caudal 1 ml/min, temperatura ambiente, λ 240 nm, R_t 13.8 y 16.6 min.

El compuesto del ejemplo 36 expuesto en el cuadro 7

15 puede prepararse esencialmente como se describe en el ejemplo 35.

CUADRO 7

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
36		3-Cloro-N-prop-2-inil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)-benzamida	LCMS: (método 2) R_t 1.49 min, m/z (ES+) 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2° paso: Tiempo de reacción: 1 h; T = 90 °C

EJEMPLO 37

5

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

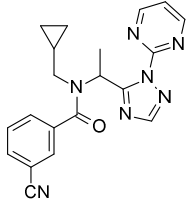
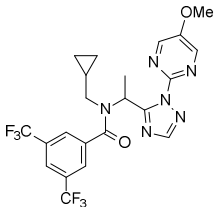
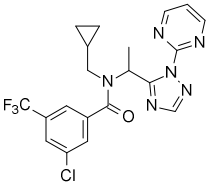
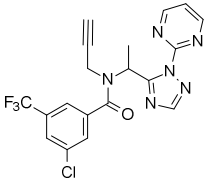
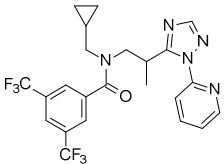
Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilamida (60 μ l) a una solución de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometoxi)-benzamida (106 mg) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agita a reflujo durante 1 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (1.5 ml/15 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (48 mg) y se agita a 90°C durante 1 hora. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se divide el residuo entre NaHCO_3 (acuoso, saturado) y CH_2Cl_2 . Se separan las capas, extraer la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 , se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtran, se concentran a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometoxi)benzamida (101 mg, 59%). LCMS (método 2): R_t 1.64 min, m/z (ES+) = 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

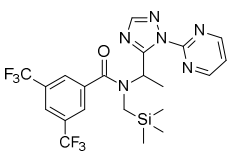
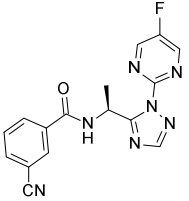
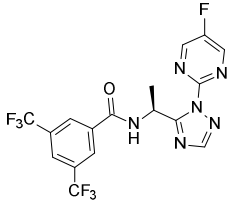
Los compuestos de los ejemplos 38-45 y 62-69

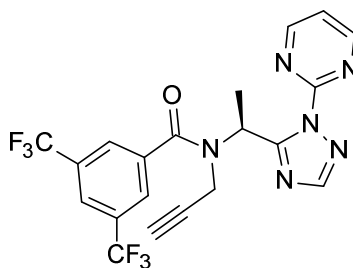
expuestos en el cuadro 8 pueden prepararse esencialmente como se describe en el ejemplo 37.

CUADRO 8

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
38		3-Ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS: (método 2) R _t 1.11 min, m/z (ES+) 374 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche; T = 80 °C
39		N-(Ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(5-metoxipirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)b enzamida	LCMS: (método 2) R _t 1.71 min, m/z (ES+) 515 [M+H] ⁺	-
40		3-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benz amida	LCMS: (método 2) R _t 1.59 min, m/z (ES+) 451 [M+H] ⁺	-
41		3-Cloro-N-prop-2-inil-N-[1-(2-pirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benz amida	LCMS: (método 2) R _t 1.45 min, m/z (ES+) 435 [M+H] ⁺	-
42		N-(Ciclopropilmetil)-N-[2-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]propil]-3,5-bis(trifluorometil)b enzamida	LCMS: (método 1) R _t 2.72 min, m/z (ES+) 498 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche; T = 80 °C

5	43		N-Prop-2-ynyl-N-[(1S)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide	LCMS: (método 4) R _t 0.67 min, m/z (ES+) 402 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche
	44		N-(Ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 2.05 min, m/z (ES+) 484 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche
	45		N-(Ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	LCMS: (método 4) R _t 0.93 min, m/z (ES+) 418 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción: durante la noche
10	62		3-Bromo-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.74 min, m/z (ES+) 495 [M+H] ⁺	2o paso: T = 50 °C
15	63		N-[1-(2-Pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.53 min, m/z (ES+) 431 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C
	64		N-(Ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.93 min, m/z (ES+) 503 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C
20	65		N-Metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.49 min, m/z (ES+) 445 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C
	66		N-[(1S)-1-(2-Pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 1.53 min, m/z (ES+) 431 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C

67		<i>N</i> -[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(trimetilsililmetil)benz amida	LCMS: (método 4) Rt 2.19 min, m/z (ES+) 517 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C
68		3-Cyano- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida	LCMS: (método 4) Rt 0.57 min, m/z (ES+) 338 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C
69		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-Fluoropirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benza mida	LCMS: (método 4) Rt 1.67 min, m/z (ES+) 449 [M+H] ⁺	Tiempo de reacción 2o paso: durante la noche T = 50 °C

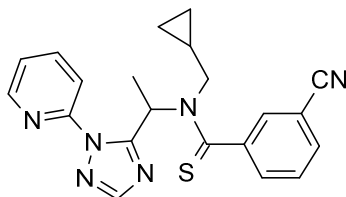
EJEMPLO 46

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

Se añadió dimetilacetal de *N,N*-dimetilamida (32 μ l) a una solución de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-*N*-prop-2-inil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (58 mg) en CH₂Cl₂ (0.7 ml) y se agita a reflujo durante 1 hora. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (0.7 ml/0.7 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (23 mg) y se agita a 50°C durante

la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se divide el residuo entre NaHCO₃ (acuoso, saturado) y EtOAc. Se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-prop-2-inil-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-ilo-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (38 mg, 58%). LCMS: (método 4) R_t 1.59 min, m/z (ES) 469 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250x4.6 mm), heptano/iPrOH/dietilamina 95:5:0.1, caudal 1 ml/min, temperatura ambiente, λ 240 nm, R_t 14.1 min, ee> 99%.

EJEMPLO 47



3-Ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]bencenocarbotioamida

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

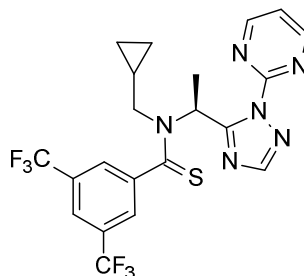
Se añadió ácido 3-cianobenzoico (81 mg) a una solución de N-(ciclopropilmetil)-1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etanamina (60 mg) y DIPEA 287 µl en EtOAc (6 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 534 µl) y se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se divide la mezcla entre agua y EtOAc, se separan las capas y se lava la fase orgánica secuencialmente con agua, NaHCO₃ (acuoso saturado) y NH₄Cl (saturado saturado). Se seca sobre MgSO₄, se
 5 filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 3-ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]benzamida (160 mg, 85%). LCMS (método 1): R_t 2.32 min, m/z (ES+) = 373 [M+H]⁺.

10

(ii) 3-Ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]bencenocarbotioamida

Se añade el reactivo de Lawesson (191 mg) a una solución de 3-ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il] (160 mg) en tolueno (10 ml) y se agita a
 15 reflujo durante la noche. Se enfrió a TA, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía y trituración con pentano para proporcionar 3-ciano-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-Triazol-3-il] etil] bencenocarbotioamida (145 mg, 87%). LCMS (método
 20 1): R_t 2.58 min, m/z (ES+) = 389 [M+H]⁺.

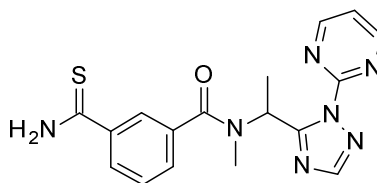
EJEMPLO 70

5

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

Se añadió el reactivo de Lawesson (92 mg) a una
 10 solución de N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il) 3,5-bis (trifluorometil) benzamida (100 mg) en tolueno (5 ml) y se agita a reflujo durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía y
 15 trituración con pentano para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil) bencenocarbotioamida (61 mg, 59%). LCMS (método 4): R_t 2.19 min, m/z (ES+) = 501 $[M+H]^+$.

20

EJEMPLO 71

25

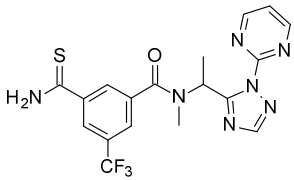
3-Carbamotioil-N-metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-

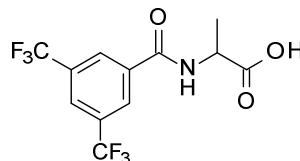
1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida

Se añaden trietilamina (0.1 ml) y sulfuro de amonio (a 40-48% en peso, 126 mg) a una solución de 3-ciano-N-metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (224 mg) en piridina (2 ml) y se agita a 50°C durante 1 hora. Se enfría a temperatura ambiente, se divide la mezcla entre agua y CH₂Cl₂, se separan las capas y se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 3-carbamotioil-N-metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (62 mg, 24%). LCMS (método 4): R_t 0.41 min, m/z (ES+) = 368 [M+H]⁺.

El compuesto del ejemplo 72 expuesto en el cuadro 9 puede prepararse esencialmente como se describe en el ejemplo 71.

CUADRO 9

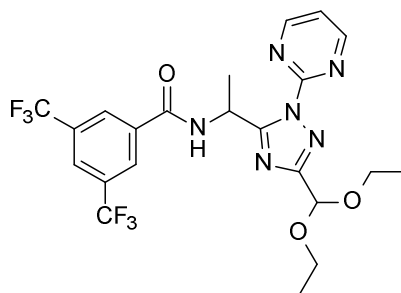
Ejemplo	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
72		3-Carbamotioil-N-metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida	LCMS: (método 4) R _t 0.81 min, m/z (ES+) 436 [M+H] ⁺	-

PREPARACIÓN 55

Ácido 2-[[3,5-bis (trifluorometil) benzoil] amino]

5 propanoico

Se añade DL-alanina (918 mg) a una solución de NaOH (1.74 g) en agua (6.0 ml) y acetonitrilo (2.0 ml). Se enfría la mezcla a 0°C, se añade cloruro de 3,5-bis (trifluorometil)-benzoilo (2.0 ml) y se agita a 0°C durante 10 30 min. Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se concentra a presión reducida, se añade HCl (aproximadamente 12 M, 1.0 ml) y se filtra el sólido resultante. Se seca el sólido a vacío para proporcionar ácido 2-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]propanoico (3.00 g, 15 54%). LCMS (método 4): R_t 1.52 min, m/z (ES+) = 330 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 73

20

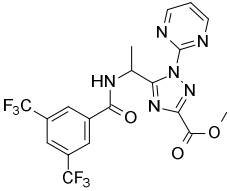
N-[1-[5-(dietoximetil)-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

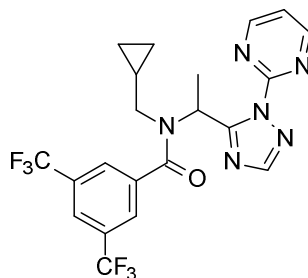
Se añade N,N-diisopropilamina (3.84 ml) a una 25 mezcla de 1.33 g de clorhidrato de 2,2-dietoxiacetamidina,

(3.00 g) de ácido 2-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]propanoico y HATU 3.05 g) en DMF (10 ml). Se agita a temperatura ambiente Durante 3 horas. Se añade 2-hidrazinopirimidina (1.20 g) seguida de AcOH (4.18 ml) y se agita a 80°C durante 1 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (50 ml). Se lava la fase orgánica secuencialmente con NaHCO₃ (acuoso saturado) y agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar N-[1-[5-(dietoximetil)-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il]3,5-bis(trifluorometil)benzamida (900 mg, 23%). LCMS (método 4): R_t 1.96 min, m/z (ES-) = 531 [M-H]⁻.

El compuesto del ejemplo 74 expuesto en el cuadro 10 puede prepararse esencialmente como se describe en el ejemplo 73.

CUADRO 10

Ejemplo	Estructura	Compuesto	Datos analíticos	Comentarios
74		5-[1-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]etil]-1-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo	LCMS: (método 4) R _t 1.80 min, m/z (ES+) 499 [M+H] ⁺	

EJEMPLO 48

5

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

(i) 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida

Se añaden K₂CO₃ (1.45 g) y ciclopropilmetanamina
 10 (560 µl) a 2-bromopropanamida (490 mg) y acetonitrilo (8 ml)
 y se agita a 80°C durante 1 horas. Se enfría a temperatura
 ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con
 acetonitrilo. Se separa el residuo entre agua y EtOAc, se
 separan las capas y extrae la fase acuosa dos veces con
 15 EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre
 MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para
 proporcionar 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (351 mg,
 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.06-0.23 (2 H, m), 0.44-
 0.58 (2 H, m), 0.83-1.02 (1 H, m), 1.36 (3 H, d, *J* 6.9 Hz),
 20 1.73 (1 H, br s), 2.42 (1 H, dd, *J* 12.4, 6.9 Hz), 2.55 (1 H,
 dd, *J* 12.1, 6.6 Hz), 3.24 (1 H, q, *J* 6.9 Hz), 5.39 (1 H, br
 s), 7.18 (1 H, br s).

(ii) N-(2-Amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-

25 (ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añaden T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 6.2 ml) y DIPEA (4 ml) a una mezcla de 2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (990 mg) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (2.02 g) En EtOAc (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se divide entre agua y EtOAc, se separan las capas, se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos combinados con NaCl (acuoso saturado), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran a presión reducida. Se separa el residuo entre NaOH (acuoso 1 M) y CH₂Cl₂, se separan las capas, se extrae la fase acuosa tres veces con CH₂Cl₂, se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran a presión reducida para proporcionar N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (2.37 g, 78%). LCMS: (método 2) R_t 1.52 min, m/z (ES-)=381 [M-H]⁻.

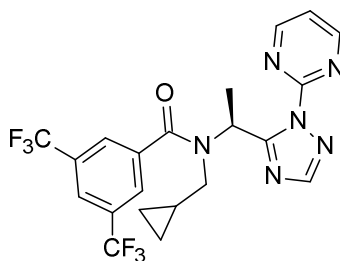
(iii) N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilamida (220 µl) a una solución de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-N-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (408 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agita a reflujo durante 1.5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se disolvió el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (6 ml/0.6 ml), se añadió 2-hidrazinopirimidina (183 mg) y se

agitó a 50°C durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se divide el residuo entre NaHCO₃ (acuoso, saturado) y EtOAc. Se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (173 mg, 33%). LCMS (método 5): Rt 2.16 min, *m/z* (ES+) = 485 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250×4.6 mm), heptano/*i*PrOH/dietilamina 95:5:0.1, caudal 1.3 ml/min, T = 30°C, λ 240 nm, R_t 13.5 y 16.9 min.

EJEMPLO 49

15



20

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

(i) [(1R)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato

Se añaden cloruro de p-toluensulfonilo (154 g) y DIPEA (113 ml) a (R)-(+)-lactamida (48.1 g) en CH₂Cl₂ (1.3 l) a 0°C, calentamiento a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. Se concentra a presión reducida, se reparte

entre NaHCO_3 (saturado saturado) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida y se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 . Se añade pentano, se filtra el precipitado y se vuelve
 5 a separar entre NaHCO_3 (saturado saturado) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a presión reducida para proporcionar [(1R)-2-amino-Metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (69.7 g, 48%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.31 (3 H, d, J 6.9 Hz), 2.43 (3
 10 H, s), 4.70 (1 H, q, J 6.9 Hz), 7.29 (1 H, br s), 7.43–7.54 (2 H, m), 7.80–7.85 (2 H, m).

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

Se mezcla ciclopropilmetanamina (44 ml), (1R)-2-
 15 amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (69.3 g) y K_2CO_3 (107 g) en acetonitrilo (700 ml) y se agita a 30°C durante 6 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por
 20 cromatografía para proporcionar (2S)-2-(ciclopropilmetilamino)propanamida (29.7 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.09–0.18 (2 H, m), 0.44–0.57 (2 H, m), 0.87–0.98 (1 H, m), 1.35 (3 H, d, J 6.9 Hz), 1.60 (1 H, br s), 2.40 (1 H, dd, J 12.1, 7.3 Hz), 2.54 (1 H, dd, J 12.1, 6.6 Hz), 3.21 (1 H, q, J 6.9 Hz), 5.31 (1 H, br s), 7.14 (1
 25

H, br s).

(iii) N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-(ciclopropilmetil)-3,5-bis (trifluorometil) benzamida

5 Se añaden T3P® (≥50% en peso en EtOAc, 185 ml) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (64.3 mg) a una solución de DIPEA (109 ml) y (2S)-2-(ciclopropilmetilamino) propanamida (29.5 g) en EtOAc (590 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se divide entre agua y
10 EtOAc, se separan las capas, se lava la fase orgánica con agua, NH₄Cl (acuoso saturado) y NaOH (acuoso 1 M). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por precipitación a partir de CH₂Cl₂ y pentano para proporcionar N-[(1S)-2-amino-1-metil-
15 2-oxo-ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (49.1 g, 62%). LCMS: (método 4) R_t 1.61 min, m/z (ES+)=383 [M+H]⁺.

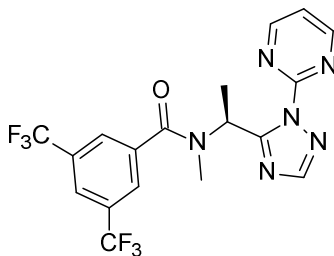
(iv) N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

20 Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilamida (25.5 ml) a una solución de N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-(ciclopropilmetil)-3,5-bis(trifluorometil-)benzamida (48.7 g) en CH₂Cl₂ (490 ml) y se agita a reflujo durante 1 hora 15 min.
25 Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión

reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (275 ml/275 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (16.9 g) y se agita a 50°C durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se divide el
 5 residuo entre agua y EtOAc. Se filtra a través de Celite®, se separan las fases, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (acuoso saturado), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía y precipitación a partir de éter dietílico y éter de petróleo
 10 para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (29.7 g, 48%). LCMS: (método 4) R_t 1.79 min, m/z (ES)=485 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (250×4.6 mm), heptano/*i*PrOH/dietilamina
 15 95:5:0.1, caudal 1.3 ml/min, T = 30 °C, λ 240 nm, R_t 13.5 min, (R_t para el R-enantiómero 16.9 min) ee >99%.

EJEMPLO 75

20



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

25

(i) [(1R)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-

metilbencenosulfonato

Se añaden cloruro de p-toluensulfonilo (891 mg) y DIPEA (2.1 ml) a (R)-(+)-lactamida (891 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agita a temperatura ambiente por 2 días. Se concentran a presión reducida, se reparten entre NaHCO₃ (acuoso saturado) y EtOAc, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía para proporcionar [(1R)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (1.32 g, 54%).

10 LCMS: (método 4) R_t 0.71 min, *m/z* (ES+)=244 [M+H]⁺.

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

Se mezcla metanamina (2 M en THF, 1 ml), [(1R)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-4-metilbencenosulfonato (243 mg) y K₂CO₃ (419 mg) en acetonitrilo (1 ml) y se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Se filtra a través de Celite® y se lava con acetonitrilo. Se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar (2S)-2-(metilamino)propanamida (50% en peso, 46 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (3 H, d, *J* 6.94 Hz), 1.84 (1 H, br s), 2.19 (3 H, s), 2.86 (1 H, q, *J* 6.81 Hz), 6.94 (1 H, br s), 7.25 (1 H, br s).

20

(iii) N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-

25 3,5-bis(trifluorometil)benzamida

A una solución de DIPEA (140 μ l) y (2S)-2-(metilamino)propanamida se añaden T3P® ($\geq$ 50% en peso en EtOAc, 320 μ l) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (50% en peso, 46 mg) en DMF (1.3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se divide entre agua y EtOAc, se separan las capas, se extrae la fase acuosa una vez con EtOAc, se lavan los extractos orgánicos combinados con NaCl (acuoso saturado). Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (pureza del 90% en peso, 82 mg, 80%). LCMS: (método 4) R_t 1.28 min, m/z (ES-)=341 $[M-H]^-$.

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

Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilamida (38 μ l) a una solución de N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-(metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (pureza al 90% en peso, 72 mg) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agita a reflujo durante 1.5 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se disuelve el residuo en 1,4-dioxano/AcOH (0.5 ml/0.5 ml), se añade 2-hidrazinopirimidina (25 mg) y se agita a 50°C durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se divide el

residuo entre agua y EtOAc. Se filtra a través de Celite®, se separan las capas, se lava la fase orgánica con NaCl (acuoso saturado), Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar N-metil-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (41 mg, 49%). LCMS: (método 4) R_t 1.50 min, m/z (ES+)=445 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna Diacel Chiralpak IC-3 (150×4.6 mm), 0.1% TFA en H₂O/0.1% TFA en MeCN 48:52, caudal 0.3 ml/min, T = 25°C, λ 235 nm, R_t 16.4 min (R_t para el R-enantiómero 15.4 min), ee 99.3%.

Métodos analíticos

El análisis de las muestras se realiza en cada caso utilizando un sistema de Autopurificación de Waters (HPLC/MS) o un sistema de Autopurificación Agilent (HPLC/MS) con una columna de fase inversa utilizando uno de los métodos descritos a continuación. Las muestras se caracterizan por m/z y tiempo de retención o por espectroscopia de NMR usando un espectrómetro Bruker Avance 400.

Método 1:

Columna: Xterra MS C18 5 µm × 4.6 mm × 50 mm

Eluyente: agua (A) y acetonitrilo (B)

Caudal: 0.6 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
2.0	5	95
4.0	5	95

5

Método 2:

Columna: Xterra MS C18 5 μm $\times$ 4.6 mm $\times$ 50 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0.1% en agua (A) y ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 2 ml/min

10

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	70	30
0.5	70	30
2.5	5	95
2.8	5	95
2.9	70	30
3.0	70	30

15

Método 3:

Columna: Bischoff SC-03-150 Daisogel SP-120-ODS-AP
5.0 μm $\times$ 3.0 mm $\times$ 150 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0.1% en agua (A) y ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (B)

20

Caudal: 2 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
5.5	5	95
6.0	5	95
6.5	90	10
7.0	90	10

25

Método 4:

Columna: Xterra MS C18, 5 μm $\times$ 4,6 mm $\times$ 50 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (B)

5

Caudal: 2 ml/min

Gradiente:

10

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	65	35
0.5	65	35
2.5	5	95
2.8	5	98
2.9	65	35
3.0	65	35

Método 5:

Columna: XBridge C18 5 μm $\times$ 2.1 mm $\times$ 50 mm

Eluyente: ácido fórmico al 0.1% en agua (A) y ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (B)

15

Caudal: 0.6 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0.3	90	10
3.3	5	95
4.0	5	95

20

Método 6:

Columna: XBridge C18 2.5 μm $\times$ 2.1 mm $\times$ 50 mm

Eluyente: 0.5% de amoníaco en agua (A) y 0.5% de amoníaco en acetonitrilo (B)

Caudal: 0.6 ml/min

25

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0.3	90	10
3.3	5	95
4.0	5	95

5 Método 7:

Columna: BEH C18 1.7 μm $\times$ 2.1 mm $\times$ 50 mm

Eluyente: acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0.1% en agua (A) y ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (B)

Caudal: 0.55 ml/min

10 Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	95	5
0.4	95	5
0.8	65	35
1.2	45	55
2.5	0	100
3.3	0	100
3.31	95	5
4.0	95	5

15

Método 8:

Columna: XBridge C18 3.5 μm $\times$ 4.6 mm $\times$ 50 mm

Eluyente: amoníaco al 0.1% en agua (A) y amoníaco al 0.1% en acetonitrilo (B)

20 Caudal: 1.00 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0.01	95	5
5.00	10	90
5.80	5	95
7.20	5	95
7.21	95	5
10.00	95	5

25

Todos los compuestos ejemplificados de los ejemplos 1 a 49 exhibieron uno o más de los siguientes: mayor que 80% de eficacia (EC_{80}) a 32 ppm en el ensayo de pulga de gato in vitro (Ensayo A); una eficacia superior al 80% (EC_{80}) a 3.2 ppm en el ensayo de mosca soplada de oveja australiana (Ensayo A); o superior al 80% de eficacia (EC_{80}) a 10 ppm en el ensayo de garrapata de perros in vitro (Ensayo A). Todos los compuestos ejemplificados de los ejemplos 50 a 75 exhibieron uno o más de los siguientes: mayor que 50% de eficacia (EC_{50}) a 10 ppm en el ensayo de pulga de gato in vitro (Ensayo B); una eficacia superior a 50% (EC_{50}) a 10 ppm en el ensayo de mosca soplada de oveja australiana (Ensayo B); o superior al 50% de eficacia (EC_{50}) a 20 ppm en el ensayo de garrapata de perros in vitro (Ensayo B).

15

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

Se coloca una población adulta mixta de pulgas en una placa de 96 pozos de formato adecuado que permite que las pulgas tengan acceso y se alimenten de la sangre tratada a través de un sistema de alimentación artificial. Las pulgas se alimentan de sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto compuesto. La actividad insecticida se determina sobre la base del número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación. En este

ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (EC_{80}) de eficacia a 100 ppm: 1 a 11, 13 a 22, 24 a 32 y 34 a 49.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 18 mostró un EC_{80} de 10 ppm.

5

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

Los compuestos de ensayo se añaden a sangre orgánica bovina contenida en un recipiente de alimentación artificial. Los compuestos con actividad insecticida conocida se incluyen para servir como controles positivos. Las pulgas adultas recién emergidas de una colonia de laboratorio son aspiradas en cada vial. Las jaulas de ensayo se mantienen usando el aparato de alimentación artificial para permitir la ingestión del compuesto. Las pulgas se evalúan para el porcentaje de mortalidad 48 horas después de la infestación. Las pulgas que muestran movimiento normal y/o habilidad de salto son consideradas viables y aquellas que no muestran movimiento son calificadas como muertas. En este ensayo, los siguientes ejemplos mostraron más del 50% (EC_{50}) de eficacia a 10 ppm: 50 a 61, 63 a 73 y 75.

10

15

20

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 59 mostró una EC_{50} de 1.6 ppm.

Actividad *in vitro* contra *Lucilia Cuprina* (Mosca australiana de oveja)-Ensayo A

Los huevos de mosca de mosca recién colocados se usan para sembrar una microplaca con el formato adecuado que
5 contiene las sustancias de prueba a evaluarse para la actividad antiparasitaria. Cada compuesto se somete a prueba mediante dilución en serie con el fin de determinar su dosis mínima de eficacia. Los compuestos de prueba están embebidos en un medio nutritivo basado en agar que permite el
10 desarrollo completo de los huevos en larvas de 3er estadio. La incubación dura 4 días a 28°C y 60% de humedad relativa. La incubación de huevos y el desarrollo larvario consiguiente también se registran para identificar una posible actividad reguladora del crecimiento. En esta prueba, los siguientes
15 ejemplos mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 32 ppm: 1 a 4, 6 a 33, 35 a 46, 48 y 49. En esta prueba el compuesto del ejemplo 41 mostró un EC₈₀ de 1 ppm.

20 Actividad *in vitro* contra *Lucilia Cuprina* (Mosca australiana de oveja)-Ensayo B

El compuesto formulado en suero bovino se dispensa en centelleo. Se añade un rollo de algodón dental a cada vial para absorber la solución del compuesto. Se añaden larvas de
25 *L.cuprina* a cada vial de tratamiento. Los viales se tapan y

se mantienen durante 24 horas en una cámara ambiental a temperatura apropiada, humedad y ciclos de luz/oscuridad. Las evaluaciones se realizan solamente a las 24 horas porque las larvas muertas después de 24 horas pueden ser canibalizadas por las restantes vivas. Se examinan los viales para determinar el porcentaje de mortalidad. En esta prueba, los siguientes ejemplos mostraron más del 50% (EC₅₀) de eficacia a 10 ppm: 50, 51, 53, 56 a 70, 72 y 75.

En este ensayo, el compuesto del ejemplo 59 mostró EC₅₀ de 0.77 ppm

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

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

En esta prueba, el compuesto del ejemplo 41 mostró un EC_{80} de 32 ppm.

Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus*

5 (garrapata de perro)-Ensayo B

Se usa una solución de los compuestos de prueba para revestir la pared interior de viales de vidrio que contienen un papel de filtro en el fondo de cada vial. También se recubre un segundo papel de filtro y se coloca en
10 la tapa del vial. Los viales y las tapas se dejan secar durante la noche. Cada vial tratado está infestado con garrapatas. El contacto de las garrapatas con los residuos se induce mediante el almacenamiento de los viales en un entorno controlado y la evaluación se realiza a las 48 horas después
15 de la aplicación en comparación con viales de vidrio sin tratar y viales de vidrio tratados con solventes. En esta prueba, los siguientes ejemplos mostraron más del 50% de eficacia (EC_{50}) a 20 ppm: 50, 54, 55, 58 a 63, 65, 67 a 70 y 73 a 75.

20 En esta prueba, el compuesto del Ejemplo 59 mostró una EC_{50} de 14 ppm.

Actividad *in vitro* contra la hembra hinchada de

Rhipicephalus microplus (garrapata de ganado)

25 Se realiza una prueba de contacto al pre-recubrir

microplacas de 6 pozos con dilución en serie del compuesto a evaluarse para determinar la actividad antiparasitaria. Se distribuyen 10 garrapatas hembras hinchadas de la cepa Ultimo resistente a organofosforados a cada pozo por triplicado. Las
 5 placas se incuban después a 28°C y 80% de humedad relativa. La evaluación tiene lugar 28 días después, basada en la mortalidad, oviposición y larvas eclosionadas. Una indicación de la actividad de los compuestos de prueba se muestra por el número de hembras que:

- 10 • mueren rápidamente antes de poner huevos,
- sobrevivir durante algún tiempo sin poner huevos,
- ponen huevos en los que no se forman embriones,
- ponen huevos en los que se forman los embriones,
- de los cuales no nacen las larvas, y
- 15 • ponen huevos en los que se forman los embriones,
- de los cuales las larvas normalmente eclosionan dentro de 26 a 27 días

En esta prueba, los siguientes ejemplos mostraron más del 80% de eficacia (EC_{80}) a 200 ppm: 1 a 4, 6 a 12, 14 a
 20 25, 35 a 41, 44 a 46 y 48.

Actividad in vivo contra las ninfas de
Rhipicephalus sanguineus en gerbos mongoles (*Meriones*
unguiculatus) (aplicación por pulverización)

25 El día 0, los gerbos se tratan con el compuesto de

ensayo a una dosis dada por vertido en la aplicación. En el día +1 (+2), los animales están infestados con ninfas de *R.sanguineus*. Las garrapatas se dejan en los animales hasta su completa repleción. Siete días después de la infestación, se recogen y se cuentan las ninfas que caen completamente hinchadas. Se mantienen hasta la muda para evaluar también la actividad reguladora del crecimiento del compuesto de prueba. La eficacia en la muerte (y la regulación del crecimiento) se expresa como una reducción del número de garrapatas (y número de garrapatas fundidas) en comparación con un grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbott:

$$\% \text{ corregido} = 100 \times 1 - \left[\frac{n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento}} \right]$$

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

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

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

En el día 0, los conejos se tratan con el compuesto de prueba a una dosis dada mediante aplicación por

pulverización en sus orejas solamente. El día +1, los animales están infestados en sus orejas con garrapatas de *R. sanguineus* adultas (relación de sexos 1:1). La evaluación de la eficacia se realiza 24 horas, 48 horas y 72 horas después de la infestación contando el número de garrapatas muertas y vivas recuperadas de los animales. La eficacia se expresa como comparación con un grupo tratado con placebo usando la fórmula de Abbott:

$$\% \text{ corregido} = 100 \times 1 - \left[\frac{n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento}} \right]$$

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

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

Actividad *in vivo* contra piojos (*Polyplax serrata*) en ratones (tópico)

Los ratones naturalmente infectados con *P. serrata* se tratan con el compuesto de prueba formulado el día 0 por aplicación de vertido. En los días +4 y +14, la eficacia se evalúa contando el número de piojos vivos bajo un binocular. La eficacia en los dos puntos de tiempo se expresa como una comparación de los números de piojos contados en el mismo

ratón antes del tratamiento, usando la fórmula de Henderson y Tilton, teniendo también en cuenta los números de piojos encontrados en ratones tratados con la formulación vacía (grupo placebo)

$$5 \quad \% \text{ corregido} = 100 \times \left[1 - \frac{n \text{ en Co antes del tratamiento} \times n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento} \times n \text{ en T antes del tratamiento}} \right]$$

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

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

15 Actividad de los compuestos contra la infestación de garrapatas experimental con *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en ganado

20 Se realizan estudios para evaluar la actividad curativa y profiláctica de los compuestos contra la garrapata de ganado *R. (B.) microplus*, cuando se administran como vertido sobre ganado infestado experimentalmente. Los bovinos adultos jóvenes (aproximadamente de 80 a 250 kg, $n = 5$ por grupo) se alojan individualmente en corrales techados, pero expuestos a las condiciones ambientales.

25 Durante una fase de aclimatación de 30 días, todos los animales se infestan tres veces por semana en la región

dorsal del cuello con aproximadamente 5000 larvas de *R. (B.) microplus* por infestación. Al final del período de aclimatación, los animales se tratan con una formulación experimental que se vierte sobre la línea posterior de cada
5 becerro (Día 0). Para la formulación experimental, el compuesto se disuelve, como ejemplo, en alcohol bencílico, carbonato de propileno e isopropanol. La dosis se ajusta para alcanzar una dosis puntual de ≤ 10 mg/kg de peso corporal. Después del tratamiento, la infestación de los animales con
10 larva de *R. (B.) microplus* continúa con una frecuencia de dos infestaciones por semana hasta el final del estudio. A partir del día 1 después del tratamiento, las garrapatas hembras hinchadas adultas se recogen diariamente de cada animal de acuerdo con Holdsworth et al. (W.A.A.V.P. directrices para
15 evaluar la eficacia de los acaricidas contra las garrapatas (Ixodidae) en rumiantes, Vet Parasitol., 136(1): 29-43 (2005)). Esta configuración permite evaluar la eficacia curativa (inicio de la eficacia) así como la protección residual. La infestación de los animales y la recolección
20 cotidiana de las garrapatas continúa hasta el día de estudio 77.