



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 341 473**

(51) Int. Cl.:

**C07D 249/06** (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/4192** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05804019 .7**

(96) Fecha de presentación : **28.11.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1828148**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

(54) Título: **Compuestos de aminobenzofenona sustituida con triazol.**

(30) Prioridad: **13.12.2004 US 635000 P**  
**16.12.2004 DK 2004 01942**

(73) Titular/es: **LEO PHARMA A/S**  
**Industriparken 55**  
**2750 Ballerup, DK**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.06.2010**

(72) Inventor/es: **Ottosen, Erik, Rytter**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.06.2010**

(74) Agente: **Temiño Ceniceros, Ignacio**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de aminobenzofenona sustituida con triazol.

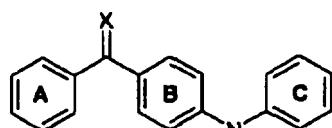
### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo tipo de aminobenzofenonas sustituidas con triazol y a su uso en terapia.

### Antecedentes de la invención

10 Las aminobenzofenonas se conocen a partir de la bibliografía científica y de patentes. Por ejemplo, los documentos WO 98/32730, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/05744 y WO 01/05745 describen todos compuestos con la estructura básica común

15



20

en la que el anillo de fenilo C está sustituido con derivados de amina. Además, los documentos WO 01/42189, WO 02/076447 y Revesz, L. *et al.*, Bioorg. med. chem. Lett., (2004), 14, 3601-3605 describen compuestos con una estructura similar, pero sin un sustituyente de nitrógeno en anillo de fenilo C. Finalmente, los documentos WO 01/90074 y WO 02/083622 describen compuestos donde los anillos de fenilo A y C se sustituyen, respectivamente, por heterociclos. Se indica que los compuestos descritos en estas solicitudes de patente son inhibidores de la secreción *in vitro* de interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lo que hace a los compuestos potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias donde la producción de citoquinas está implicada en la patogénesis. Supuestamente, las aminobenzofenonas ejercen su efecto inhibiendo la quinasa MAP p38, que a su vez inhibe la producción de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ .

25

30 La preparación de aminobenzofenonas estructuralmente relacionadas útiles como colorantes para telas se describe en Man-Made Text. India (1987), 30(6), 275-6, Man-Made Text. India (1986), 29(5), 224-30, y Man-Made Text. India (1985), 28(11), 425, 427-9, 431.

### Sumario de la invención

35

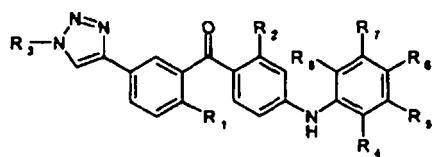
35 Se ha encontrado, sorprendentemente, que los nuevos derivados de aminobenzofenona sustituida con triazol son inhibidores potentes de interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  para la prevención de enfermedades inflamatorias y otras afecciones donde la secreción y modulación de citoquinas proinflamatorias está implicada en la 40 patogénesis. Se ha encontrado que los derivados de aminobenzofenona sustituida con triazol de la presente invención ejercen su efecto antiinflamatorio inhibiendo o regulando a la baja las quinasas MAP, de una forma más específica que la quinasa MAP p38, una proteína activada por estrés, que es un elemento importante de la ruta de transducción de señales que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias.

45

Los derivados de aminobenzofenona sustituida con triazol de la presente invención pueden ser útiles adicionalmente en el tratamiento del cáncer o de enfermedades oftálmicas.

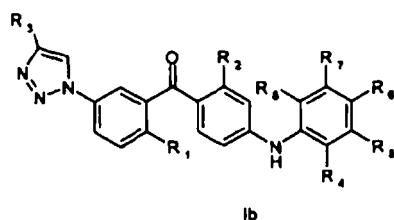
Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general Ia o Ib

50



55

60



65

en las que

R<sub>1</sub> es metilo, cloro, bromo, o metoxi;

R<sub>2</sub> es cloro o metilo;

5 R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, amino C<sub>1-6</sub>, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-6</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub> carbamoílo, o amino C<sub>1-6</sub> carbonilo,

10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilo, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbamoílo, amino C<sub>1-4</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub> tio, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, amino, imino, amino C<sub>1-4</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub> imino, alquil C<sub>1-4</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o heterocicloalquenilo C<sub>2-6</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilo, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbamoílo, amino C<sub>1-4</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub> tio, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, amino, imino, amino C<sub>1-4</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub> imino, alquil C<sub>1-4</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o heterocicloalquenilo C<sub>2-6</sub>, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -NH<sub>2</sub>, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,

20 o R<sub>3</sub> representa hidrógeno, hidroxi, o carboxi;

25 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, -NH<sub>2</sub>, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, acetilo, acetamido, metilo, o etilo;

30 con la condición de que el compuesto no sea [4-(2-aminofenil)amino)-2-clorofenil]-[2-metil-5-[1-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-fenil]-metanona o [4-[(2-aminofenil)amino]-2-clorofenil]-[5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilfenil]-metanona;

35 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia o Ib o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar enfermedades o afecciones inflamatorias, o enfermedades o afecciones oftálmicas, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o Ib.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para tratar o mejorar el cáncer, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o Ib.

45 En otro aspecto adicional más, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib para la preparación de un medicamento para la profilaxis, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones inflamatorias, o enfermedades o afecciones oftálmicas.

50 En otro aspecto adicional más, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib para la preparación de un medicamento para el tratamiento o mejora del cáncer.

## Descripción detallada de la invención

### 55 Definiciones

En el presente contexto, el término “alquilo” pretende indicar el radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo comprende 1-6, preferiblemente 1-4, tal como 2-3, átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (*n*-alquilo), alquilo secundario y terciario, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

60 El término “cicloalquilo” pretende indicar un radical cicloalcano saturado, que comprende 3-6 átomos de carbono, tal como 4-5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

65 El término “cicloalquenilo” pretende indicar radicales hidrocarburo cíclicos no aromáticos, mono-, o di-insaturados, que comprenden 3-6 átomos de carbono, tal como 4-5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, o ciclohexeno.

## ES 2 341 473 T3

El término “heteroarilo” pretende incluir radicales de anillos aromáticos heterocíclicos, que comprenden 1-4 heteroátomos (seleccionados entre O, S y N) y 1-6 átomos de carbono, tal como 1-3 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tal como 1-2 heteroátomos y 1-5 átomos de carbono, tal como 1-2 heteroátomos y 2-4 átomos de carbono, en particular anillos de 5 ó 6 miembros con 1-4 heteroátomos o 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, por ejemplo piridilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, tienilo, pirazinilo, pirimidinilo, [1,2,3]triazolilo, o isotiazolilo.

El término “heterocicloalquilo” pretende indicar un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente, en particular anillos de 5 ó 6 miembros, incluyendo radicales policíclicos, que comprenden 1-4 heteroátomos, preferiblemente 1-3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, por ejemplo tetrahidropiranilo, morfolina, imidazolidinilo, dioxolanilo o piperidinilo.

El término “heterocicloalquenilo” pretende indicar un radical cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, incluyendo radicales policíclicos, que comprenden 1-4 heteroátomos, preferiblemente 1-3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, por ejemplo 1,6-dihidropiridinilo, 4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 1-H-pirazolilo, o 4,5-dihidro-isoxazolilo.

El término “alquenilo” pretende indicar un radical hidrocarburo mono-, di-, o tri-insaturado que comprende 2-6 átomos de carbono, en particular 2-4 átomos de carbono, tal como 2-3 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, o hexenilo.

El término “alquinilo” pretende indicar un radical hidrocarburo que comprende 1-5 triples enlaces C-C, por ejemplo 2 ó 3 triples enlaces, y 2-6 átomos de carbono, comprendiendo la cadena de alcano típicamente 2-5 átomos de carbono, en particular 2-4 átomos de carbono, tal como 2-3 átomos de carbono, por ejemplo etínilo, propinilo, butinilo, pentinilo, o hexinilo.

El término “halógeno” pretende indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, preferiblemente flúor, cloro y bromo.

El término “hidroxialquilo” pretende indicar un radical alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por hidroxi.

El término “haloalquilo” pretende indicar un radical alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno, igual o diferente, tal como bromo, yodo, cloro y/o flúor.

El término “amino” pretende indicar un radical de la fórmula -NR<sub>2</sub>, en la que cada R representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, o cicloalquilo, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo -NH<sub>2</sub>, metilamino, dietilamino, ciclohexilamino, *terc*-butilamino, o etilamino.

El término “imino” pretende indicar un radical de fórmula =N-R, en la que R representa hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término “alcoxi” pretende indicar un radical de fórmula -OR, en la que R es alquilo o alquenilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

El término “alquiltio” pretende indicar un radical de fórmula -S-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término “alcoxicarbonilo” pretende indicar un radical de fórmula -C(O)-O-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, etc.

El término “alquilcarboniloxi” pretende indicar un radical de fórmula -O-C(O)-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metilcarboniloxi, o etilcarboniloxi.

El término “alcoxicarboniloxi” pretende indicar un radical de fórmula -O-C(O)-O-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término “alquilcarbonilo” pretende indicar un radical de fórmula -C(O)-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo acetilo.

El término “ureido” pretende indicar un radical de fórmula -NR'-C(O)-NH-R, en la que R' es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, y R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, metilureido, etilureido, *terc*-butilureido, ciclohexilureido, metiltioureido, isopropilureido, o *n*-propilureido.

El término “tioureido” pretende indicar un radical de fórmula -NR'-C(S)-NH-R, en la que R' es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, y R es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo -NH-C(S)-NH<sub>2</sub>.

## ES 2 341 473 T3

El término “alcoxisulfoniloxi” pretende representar un radical de fórmula -O-S(O)<sub>2</sub>-O-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

5 El término “aminosulfonilo” pretende indicar un radical de fórmula -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>, en la que cada R representa independientemente hidrógeno, o alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término “aminocarboniloxi” pretende indicar un radical de fórmula -NR'-C(O)-O-R, en la que R' es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, y R es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo aminocarbonil-*terc*-butoxi.

10 El término “alquilsulfonilamino” pretende indicar un radical de fórmula -NR'-S(O)<sub>2</sub>-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente, y R' es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metilsulfonilamino.

15 El término “alcoxiimino” pretende indicar un radical de fórmula =N-O-R, en la que R es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxiimino.

El término “aloxicarbamoilo” pretende indicar un radical de fórmula -C(O)NR'-OR, en la que R' es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, y R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

20 20 El término “aminocarbonilo” pretende indicar un radical de fórmula -C(O)-NR'<sub>2</sub>, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo carbamoilo, metilamino-carbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, o butilaminocarbonilo.

25 El término “alquilcarbonilamino” pretende indicar un radical de fórmula -NR'-C(O)-R, en la que R' es hidrógeno o alquilo como se ha indicado anteriormente, y R es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo acetilamino.

30 El término “sal farmacéuticamente aceptable” pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adipico, ascórbico, L-aspirílico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse también por reacción con una base adecuada tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, amoniaco, o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxi-alquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxietil-amina, bis-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo diclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletilendiamina, y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina.

40 40 El término “solvato” pretende indicar una especie formada por interacción entre un compuesto, por ejemplo un compuesto de fórmula I, y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en el que dicha especie está en forma de un sólido. Cuando el disolvente es agua, dicha especie se denomina hidrato.

45 El término “éster farmacéuticamente aceptable” pretende indicar fácilmente ésteres hidrolizables tales como ésteres de alcanoiloalquilo, aralcanoiloalquilo, arioloalquilo, por ejemplo de acetoximetilo, pivaloiloalquilo, benzoíloximetilo y los derivados de 1'-oxietilo correspondientes, o aloxicarboniloalquilo ésteres, por ejemplo metoxicarboniloalquilo ésteres y etoxicarboniloalquilo ésteres y los derivados de 1'-oxietilo correspondientes, o lactonil ésteres, por ejemplo ftalidil ésteres, o dialquilaminoalquilo ésteres, por ejemplo dimetilaminoalquilo ésteres. Los ésteres fácilmente hidrolizables incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de los compuestos de fórmula I. Dichos ésteres pueden prepararse por métodos convencionales conocidos por las personas especialistas en la técnica, tales como el método descrito en la patente GB Nº 1 490 852 incorporada a este documento por referencia.

55 El término compuesto I, o un compuesto de fórmula I incluye ambos compuestos Ia y Ib.

55 “Quinasa MAP p38” es una proteína quinasa activada por estrés que existe en varias isoformas (p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ , p38 $\delta$ ). La quinasa MAP p38 se activa por diferentes estímulos incluyendo térmicos, químicos, osmóticos, pH y estrés oxidativo, retirada del factor de crecimiento, glucosa alta o baja y radiación ultravioleta. p38 también está estimulada por agentes que median en la respuesta fisiológica inicial a lesión, infección e inflamación, tal como LPS y citoquinas pro-inflamatorias IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , FasL, CD40L y TGF- $\beta$ . Como otras quinasas MAP, p38 se fosforila por quinasas, incluyendo MKK3, MEK6 y MKK6, sobre una treonina y tirosina en un bucle de activación (Thr-Xaa-Tyr) cerca del sitio de unión a ATP y al sustrato. A su vez, p38 fosforila y activa las proteínas quinasas serina-treonina MAPKAP quinasa-2, MAPKAP quinasa-3, MAPKAP quinasa-5, MNK-1 y MSK-1. Se ha establecido que la activación de p38 regula la biosíntesis de citoquina en muchos tipos de células directamente mediante factores de fosforilación y de activación de la transcripción implicados en la expresión de citoquinas o indirectamente, por ejemplo, fosforilando MSK-1 que, cuando se activa, activa el factor de transcripción CREB. Se ha mostrado también que ciertos piridinil imidazoles, por ejemplo SB203580, que inhiben p38, inhiben la producción de IL- $\beta$  y TNF- $\alpha$  de monocitos humanos tratados con LPS. Por lo tanto, se ha concluido que p38 constituye una diana potencialmente muy

interesante para el desarrollo de compuestos anti-inflamatorios (cf. JC Lee *et al.*, Immunopharmacology 47, 2000, pág. 185-201 y las referencias allí revisadas; PR Young, "Specific Inhibitors of p38 MAP kinase" en Signaling Networks and Cell Cycle Control: The Molecular Basis of Cancer and Other Diseases, JS Gutkind (Ed.), Humana Press, Inc., Totowa, NJ, y las referencias allí revisadas).

5 Hay varios informes sobre quinasa MAP p38 y citoquinas inflamatorias en relación con el crecimiento celular y la apoptosis, tal como proliferación y metástasis de tumores. Aunque el mecanismo exacto de la regulación del crecimiento celular mediado por quinasa MAP p38 no se conoce, se cree que la quinasa MAP p38 constituye una diana potencialmente muy interesante para el desarrollo de fármacos anti-cáncer (S. Nakada *et al.*, Anticancer Research 21 10 (1A), 2001, pág. 167-171 y las referencias citadas en ese documento; C. Denkert *et al.*, Cancer Letters 195(1), 2003 pág. 101-109 y las referencias citadas en ese documento).

15 Los compuestos de fórmula Ia o Ib pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente (quirales) y dobles enlaces carbono-carbono que pueden dar lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos. La presente invención se refiere a todos estos isómeros, en forma pura o como mezclas de los mismos. Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros pueden separarse por métodos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos usando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden separarse unos de otros 20 mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricamente puras pueden proceder también de las formas estereoisoméricamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción ocurra estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos 25 de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida quiralmente puros. Análogamente, pueden obtenerse isómeros geométricos puros a partir de los isómeros geométricos puros correspondientes de los materiales de partida apropiados. Una mezcla de isómeros geométricos típicamente presentará diferentes propiedades físicas y, por lo tanto, pueden separarse por técnicas cromatográficas convencionales bien conocidas en la técnica.

30 Un resto triazol puede considerarse un isóstero de una amida, aunque sin ser susceptible a la escisión hidrolítica por enzimas de tipo amidasa. Por lo tanto, se cree que los compuestos de fórmula Ia o Ib son metabólicamente más estables que sus derivados de amida correspondientes.

### 35 Realizaciones preferidas del compuesto de fórmula Ia y Ib

En una realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo, ureido, o amino C<sub>1-6</sub> 40 carbonilo,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilo, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbamofilo, amino C<sub>1-4</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub> tio, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, amino, imino, amino C<sub>1-4</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub> imino, alquil C<sub>1-4</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o heterocicloalquenilo C<sub>2-6</sub>,

50 estando los 27 últimos opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -NH<sub>2</sub>, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,

55 o R<sub>3</sub> representa hidrógeno, hidroxi, o carboxi; con la condición de que el compuesto no sea [4-(2-amino-fenilamino)-2-cloro-fenil]-(2-metil-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil)-metanona, o [4-(2-amino-fenilamino)-2-cloro-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona.

En otra realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilo, o etilo.

60 En otra realización de la presente invención, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, -NH<sub>2</sub>, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, acetilo, acetamido, metilo, o etilo, y R<sub>4</sub> y R<sub>8</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, acetilo, acetamido, metilo, o etilo.

65 En otra realización de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, flúor, o cloro.

# ES 2 341 473 T3

En otra realización de los compuestos de fórmula Ia o Ib, al menos tres de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, o R<sub>8</sub> representan hidrógeno.

En otra realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> representan hidrógeno.

En otra realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> representan hidrógeno.

En otra realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> representan hidrógeno.

En otra realización de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> representan hidrógeno.

En otra realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es cloro.

En otra realización actualmente preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, mercapto, -NH<sub>2</sub>, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-2</sub>, ureido C<sub>1-2</sub>, tioureido C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-2</sub> carboniloxi, alcoxí C<sub>1-2</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-2</sub> sulfoniloxi, alcoxí C<sub>1-2</sub> carbamoilo, amino C<sub>1-2</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-2</sub> tio, amino C<sub>1-2</sub>, imino C<sub>1-2</sub>, amino C<sub>1-2</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-2</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-2</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-2</sub> imino, alquil C<sub>1-2</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-2</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-5</sub>,

estando los 22 últimos opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, -NH<sub>2</sub>, carboxi, CONH<sub>2</sub>, oxo, o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que el compuesto no sea [4-(2-amino-fenilamino)-2-cloro-fenil]-{2-metil-5-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-metanona, o

[4-(2-amino-fenilamino)-2-cloro-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, -NH<sub>2</sub>, carboxi, cloro, CONH<sub>2</sub>, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> carbonilo, ureido C<sub>0-2</sub>, amino C<sub>1-2</sub> carbonilo, amino C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-2</sub> sulfonilamino, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, estando los 8 últimos opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi o alquilo C<sub>1-2</sub>, con la condición de que el compuesto no sea [4-(2-amino-fenilamino)-2-cloro-fenil]-{2-metil-5-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-metanona, o [4-(2-amino-fenilamino)-2-cloro-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>3</sub> representa metilo, etilo, propilo, propenilo, todos los cuales están sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, CONH<sub>2</sub>, oxo, dietilamino, etilaminocarbonilo, metilo, hidroximetilo, pirrolidinilo, morfolinilo, cloro, H<sub>2</sub>N-C(O)-NH-, metoxicarbonilo, metoxi, -NH<sub>2</sub>, etoxicarbonilo, etoxi, metilsulfonilamino, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxolanilo, etilamino, piperazinilo, los cuatro últimos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en metilo o etilo.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula Ia o Ib, R<sub>3</sub> es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, carbamoilmethyl, 2,3-dihidroxipropilo, 2-(metsulfonilamino)etilo, sulfonilaminopropilo, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metilo, 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etilo, 3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, etilaminocarbonilmetilo, (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)aminocarbonilmetilo, 1-pirrolidin-1-il-etacona, 1-morfolin-4-il-etacona, 2-cloroetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, acetilo, 1-amino-1-metil-etilo, metoxicarbonilo, carboxi, hidroximetilo, 3-hidroxi-propenilo, 2-amino-etilo, metilurea, 2-morfolin-4-il-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-etilo, 2-dietilamino-etilo, 2-(2-hidroxi-etylamino)-etilo, propilaminoetilo, o dietilamina.

Los ejemplos específicos de los compuestos de fórmula I pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-metanona (compuesto 101), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 102), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-metanona (compuesto 103), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 104), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 105), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 106), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida (compuesto 107), Amida del ácido 3-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-propano-1-sulfónico (compuesto 108), N-[2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-metanosulfonamida (compuesto 109), És-

ter etílico del ácido (4-[3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-acético (compuesto 110), Ácido (4-[3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-acético (compuesto 111), 2-(4-[3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-N-etil-acetamida (compuesto 112), 2-(4-[3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-  
 5 N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etyl)-acetamida (compuesto 113), 2-(4-[3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona (compuesto 114), 2-(4-[3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona (compuesto 115), [2-Cloro-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 116), (2-Cloro-4-o-tolilamino-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 117), [2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 118), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metoxi-5-[1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-metanona (compuesto 119), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metoxi-fenil}-metanona (compuesto 120), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-metanona (compuesto 121), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 122), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 123), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 124), 2-(4-[3-[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida (compuesto 125), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,cloro-etyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 126) [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 127), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 128), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(1-hidroxi-1-metil-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 129), 1-(1-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etanona (compuesto 130), {5-[4-(1-Amino-1-metil-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 131), Ester metílico del ácido 1-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 132), Ácido 1-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 133), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-(4-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 134), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(3-hidroxi-propenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 135), {5-[4-(2-Amino-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 136), (1-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-urea (compuesto 137), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-morfolin-4-il-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 138), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-metil-piperazin-1-il)-etyl]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-metanona (compuesto 139), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-dietilamino-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 140), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-etyl]-[1,2,3]triazol-1-il}-2-metil-fenil)-metanona (compuesto 141), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-propilaminoetyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 142), [2-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 143), [2-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 144), [2-Cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 145), [2-Cloro-4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 146), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-etyl-amino-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 147), [4-(2,4-Difluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 148), [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 149), {5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-metil-4-fenilamino-fenil]-metanona (compuesto 150), 1-[3-(4-{5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil}-3-metilfenilamino)-fenil]-etanona (compuesto 151), 3-(4-{5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil}-3-metilfenilamino)-benzonitrilo (compuesto 152), {5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-metil-4-(3-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 153), [4-(3,4-Difluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 154), [4-(3,4-Dimetil-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 155), [4-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 156), [4-(3,4-Dicloro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 157),  
 55 N-[3-(4-{5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil}-3-metilfenilamino)-fenil]-acetamida (compuesto 158), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-cloro-5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 159), [2-Cloro-4-(3-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 160), [2-Cloro-4-(3-cloro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 161), (2-Cloro-4-m-tolilamino-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 162), [2-Cloro-4-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 163), [2-Cloro-4-(2,3-dicloro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 164), [2-Cloro-4-(3,5-dimetil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 165), [2-Cloro-4-(2,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 166), y [2-Cloro-4-(3,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 167).  
 60  
 65

En otra realización de la presente invención de los compuestos de fórmula Ia, al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, o R<sub>8</sub> no es hidrógeno cuando R<sub>4</sub> es -NH<sub>2</sub>, o al menos uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, o R<sub>7</sub> no es hidrógeno cuando R<sub>8</sub> es -NH<sub>2</sub>.

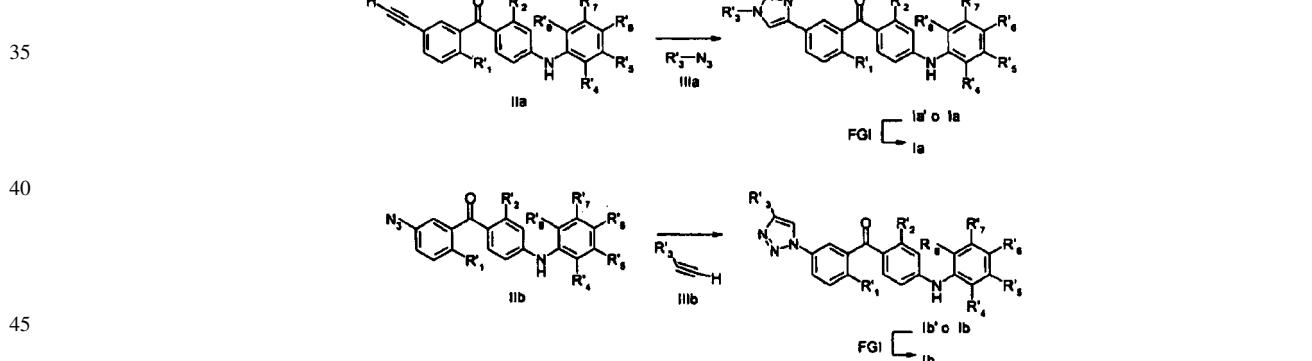
**Métodos de preparación**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de numerosas maneras bien conocidas por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos esbozados más adelante, junto con métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, según lo valoren los especialistas en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, aunque sin limitación, los descritos más adelante. Los compuestos de fórmula Ia y Ib pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes que son apropiados con respecto a los reactivos y materiales empleados y que son adecuados para las transformaciones que se van a efectuar. También, en los métodos sintéticos descritos más adelante, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para que sean condiciones normales para esa reacción, que serán fáciles de reconocer para un especialista en la técnica. Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas posiciones de las moléculas usadas como los compuestos de partida o intermedios en las síntesis, deben ser compatibles con los reactivos y reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I dentro de una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Dichas restricciones de sustituyentes o grupos funcionales que son compatibles con las condiciones de reacción resultarán fácilmente evidentes para un especialista en la técnica y pueden usarse métodos alternativos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por un proceso que comprende acoplamiento de un alquino terminal de fórmula IIa con una azida de fórmula IIIa dando un compuesto de fórmula Ia, como se muestra en el Esquema 1; o análogamente mediante un proceso que comprende el acoplamiento de una azida de fórmula IIb con un alquino terminal de fórmula IIIb para dar un compuesto de fórmula Ib, como se muestra en el Esquema 1; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se han definido anteriormente; excepto que cualquier sustituyente o grupo funcional que sea potencialmente reactivo en la reacción de acoplamiento puede protegerse antes de que se realice la reacción de acoplamiento, y los grupos protectores pueden retirarse posteriormente.

30

Esquema 1



IGF: interconversión del grupo funcional.

50 R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R'<sub>6</sub>, R'<sub>7</sub> y R'<sub>8</sub> representan R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, respectivamente, o cualquier GF (grupo funcional) adecuado que pueda transformarse en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>.

55 La reacción de acoplamiento anterior se realiza usando un método para la formación de triazoles 1,4-disustituidos bien conocido por un especialista en la técnica de síntesis orgánica (véase, por ejemplo, el documento WO 03/101972, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, N° 14, JOC 2002, 67, 3057-3064, y las referencias citadas en ese documento). Un método preferido es el método catalizado por cobre (I) que comprende el acoplamiento de una azida con un alquino terminal a temperatura ambiente o mayor (por ejemplo, hasta 80°C).

60 Pueden usarse diferentes fuentes de cobre en el proceso, siendo ejemplos no limitantes de las mismas Cu(I)I, Cu(I)Br, Cu(I)Cl, Cu(I)OAc y Cu(O). Una fuente actualmente preferida es Cu(II)SO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O en presencia de un agente reductor adecuado tal como ascorbato sódico. La cantidad de fuente de Cu usada en este proceso en este proceso catalítico está típicamente en el intervalo del 0,1 al 10% en moles respecto a la cantidad del alquino o azida usada.

65 La reacción se realiza típicamente a bajas temperaturas (por ejemplo, 25°C) en disolventes tales como metanol, etanol, *terc*-butanol, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-

metil-pirrolidinona (NMP) o tetrahidrofurano (THF). Cuando se usa Cu(II)SO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O en presencia de un agente reductor como el sistema catalítico, típicamente se añade una cantidad mínima de agua (2-40%, v/v) a la reacción.

El acoplamiento anterior puede realizarse también térmicamente en vez que de forma no catalítica (sin Cu), simplemente calentando. Sin embargo, este proceso puede conducir también a triazoles 1,5-disustituidos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención de fórmula general IIa pueden prepararse por diversos métodos conocidos por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica. Una secuencia útil se muestra en el Esquema 2. La etapa clave comprende el acoplamiento de un yoduro de fórmula general IV con etiniltrimetsilsilano para dar un compuesto de fórmula general III. El acoplamiento se realiza típicamente en presencia de una cantidad catalítica de una fuente de paladio (0), por ejemplo pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>; una cantidad catalítica de una sal de cobre (I), por ejemplo, yoduro de cobre (I); y un ligando, por ejemplo trifenilfosfina, para estabilizar el sistema catalítico. La reacción se describe bien en la bibliografía, y se denomina también reacción de Sonogashira (véase, por ejemplo: Sonogashira, K. In Metal-Catalyzed Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Nueva York, 1998). El compuesto III protegido 10 15 20 25 puede desprotegerse después al acetileno terminal correspondiente de fórmula general IIa por tratamiento con, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol a TA.

El yoduro de fórmula general IV puede prepararse por una diazotación convencional de la amina con la fórmula general V seguido de tratamiento de la sal de diazonio formada con yoduro potásico (véase la preparación 5 como 20 25 un ejemplo no limitante para detalles experimentales aplicables generalmente). La amina de fórmula general V puede formarse por una reducción del compuesto nitro de fórmula general VI usando agentes reductores convencionales. Los ejemplos de dichos agentes reductores actualmente incluyen, aunque sin limitación, cloruro estannoso dihidrato, hidrógeno, formiato de amonio o hidrazina hidrato y una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. La azida de fórmula general IIb puede prepararse a partir de la amina de fórmula general V por tratamiento de trifluorometanosulfonil azida en presencia de una cantidad catalítica de sal de cobre, por ejemplo sulfato de cobre (II) pentahidrato como 25 30 35 se describe en la bibliografía, por ejemplo por Liu, Q.; Yitzhak, T.; Org. Lett. 2003, 5, 2571-2572.

Esquema 2

30

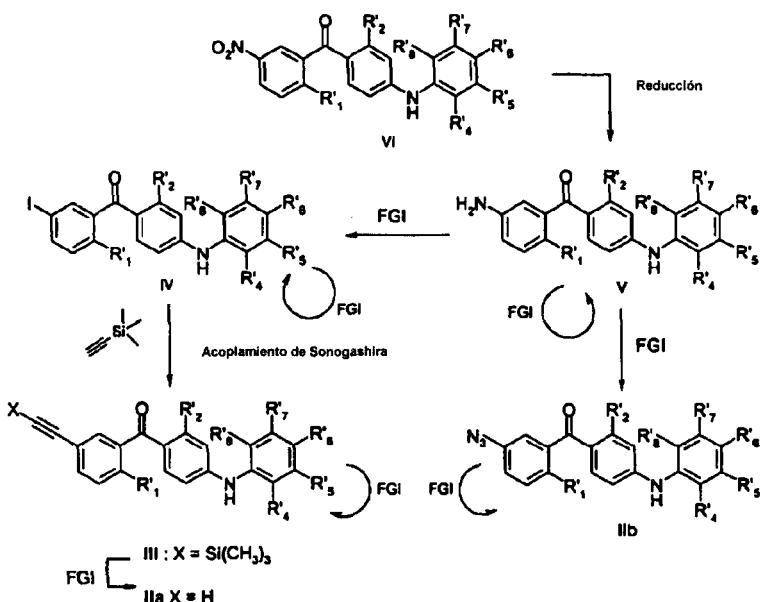
35

40

45

50

55



IGF: interconversión del grupo funcional.

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R'<sub>6</sub>, R'<sub>7</sub> y R'<sub>8</sub> representan R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> respectivamente o cualquier GF (grupo funcional) adecuado que pueda transformarse en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>.

60

Los compuestos de acuerdo con la presente invención de fórmula general VI pueden prepararse por diversos métodos conocidos por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica. En el Esquema 3 se muestra una secuencia útil. La primera etapa clave comprende el acoplamiento de un yoduro de fórmula general IX con un éster (un ácido activado) de fórmula general X dando la benzofenona de fórmula general VII, por ejemplo usando los métodos descritos para la preparación de otras cetonas en J. Am. Chem. Soc. 1973, 95:14, 4763-4765. La reacción de acoplamiento puede conseguirse transformando el yoduro IX en un intermedio organometálico reactivo, tal como por tratamiento

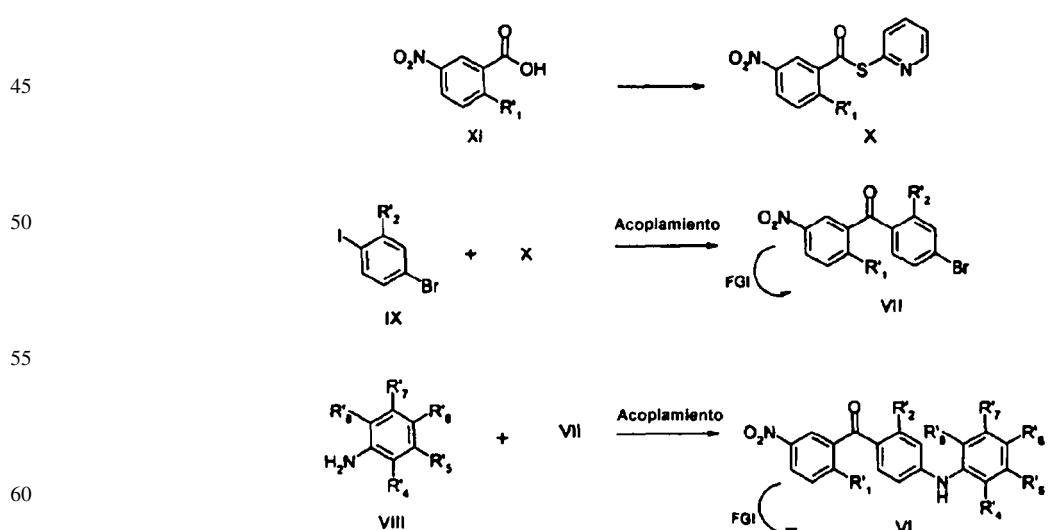
# ES 2 341 473 T3

con cloruro de *iso*-propil magnesio para dar el derivado de magnesio correspondiente. Mezclar el reactivo derivado de magnesio con el éster de fórmula general X da el producto de fórmula general VII.

- Como alternativa, el reactivo derivado de magnesio puede transmetalarse a zinc, por tratamiento con una sal de zinc, 5 por ejemplo cloruro de zinc, o  $ZnBr_2$  o  $ZnI_2$ , y después acoplarse con el haluro de ácido, tal como el cloruro de ácido del ácido de fórmula general XI, en presencia de una cantidad catalítica del sistema Pd(O)/ligando. Los ejemplos de dichos catalizadores de paladio incluyen, aunque sin limitación, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tetraquis(trifenilarsina) paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), o bencilclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Como alternativa, el compuesto de organozinc se acopla con el haluro de ácido, tal como el cloruro de ácido en presencia de o mediado 10 por una cantidad equimolar o subestequiométrica o catalítica de una sal de cobre (I) o (II), tal como acetato de cobre (II) o el complejo soluble  $CuCN\cdot 2LiCl$  o  $CuCN\cdot 2LiBr$ . La reacción de acoplamiento puede realizarse típicamente a temperatura ambiente en disolventes inertes tales como 1,4-dioxano, tolueno, benceno, y tetrahidrofurano en una atmósfera inerte, por ejemplo en atmósfera de argón o nitrógeno.
- 15 La segunda etapa clave comprende el acoplamiento de un bromuro de fórmula general VII con una amina de fórmula general VIII dando la aminobenzofenona de fórmula general VI. La reacción de acoplamiento se realiza usando un método para la formación de difenilaminas bien conocido por un especialista en la técnica de síntesis orgánica. El método preferido es el método de aminación catalizada por paladio que comprende el acoplamiento de una amina con un halogenuro de arilo (o un triflato de arilo) en presencia de una base, una fuente de Pd adecuada, y un ligando de 20 fosfina adecuado en un disolvente inerte. Pueden usarse diferentes compuestos de paladio en el proceso, siendo ejemplos no limitantes de los mismos acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencildianacetona)dipaladio (0). Los ligandos de fosfina preferidos incluyen, aunque sin limitación, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico o no racémico, denominado posteriormente en este documento como BINAP), tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, bis(2-difenilfosfino)feniléter (DPEphos), 2-diciclohexilfosfanyl-2'-dimetilaminobifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo y 9,9-dimetil-4,6-bis(difenil-fosfino)xanteno (Xantphos). La cantidad de paladio y ligando 25 usada en este proceso catalítico puede variar típicamente en el intervalo del 0,1 al 10% en moles respecto a la cantidad del haluro aromático (o triflato) usado. Especialmente *terc*-butóxido sódico ( $NaOt-Bu$ ) y carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ) han resultado ser las bases preferidas en este proceso, aunque también pueden usarse otras bases. La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas (80-120°C) en disolventes inertes tales como 1,4-dioxano, tolueno, benceno, y tetrahidrofurano en una atmósfera inerte, por ejemplo argón o nitrógeno. Los tioésteres de fórmula general X, por ejemplo, pueden prepararse a partir del ácido de fórmula general XI por tratamiento con 2,2'-ditiopiridina en presencia de trifenilfosfina (véase, por ejemplo, la preparación 1 para los detalles experimentales no limitantes aplicables de forma general), tal como se describe en Tetrahedron Letters Vol. 22, N° 46, pág. 4647-4650, 1981. Otros métodos 30 generales para la preparación de los tioésteres de fórmula general X pueden encontrarse, por ejemplo, en Tetrahedron Letters N° 31, pág. 2875-2878, 1979 y Org. Letters 2003, Vol 5, N° 10, pág. 1633-1635 y las referencias citadas en ese documento.
- 35

40

Esquema 3



65

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse en casos especiales mediante una sencilla interconversión del grupo funcional (IGF), que es un proceso convencional, conocido por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica, donde un grupo funcional en los compuestos con la fórmula general I o I' se transforma en un grupo funcional diferente en una o más etapas sintéticas, conduciendo a un nuevo compuesto con la fórmula

- 5 general I. Los ejemplos de dichos procesos incluyen, aunque sin limitación, hidrólisis de un éster para dar un ácido en condiciones básicas, desprotección de un éter metílico para dar un fenol por tratamiento con, por ejemplo, tribromuro de boro ( $\text{BBr}_3$ ) y, por ejemplo, hidrogenación catalítica de una olefina dando un hidrocarburo saturado. Los ejemplos no limitantes de dichas transformaciones se describen en "Comprehensive Organic Transformations", de R. C. Larock, VCH 1989 y las referencias citadas en ese documento, que se incorporan a este documento como referencia y en procedimientos generales. Especialmente, puede ser conveniente el uso de grupos protectores generales en una o más etapas sintéticas en la síntesis de compuestos con la fórmula general I. Los ejemplos de dichos grupos protectores generales incluyen, aunque sin limitación, ésteres de metilo, etilo, *terc*-butilo o bencilo como grupos protectores de un grupo hidroxi; éteres de tetrahidropiranilo o sililo como grupos protectores de un grupo hidroxi o alquino terminal.

- 15 Como se muestra en el Esquema 1, 2 y 3 cada compuesto intermedio puede transformarse mediante un proceso de IGF como se ha descrito anteriormente dando nuevos compuestos con la misma fórmula general (por ejemplo, un grupo hidroxi puede protegerse como un *terc*-butil-dimetil-silil éter). Esto sirve sólo para ilustrar la flexibilidad en la síntesis, y en general la secuencia descrita de los procesos sólo es una de las muchas estrategias posibles para 20 la síntesis de los compuestos de la presente invención. Esto es, puede ser más ventajoso en algunos casos alterar la secuencia de los procesos descritos anteriormente. La secuencia descrita de procesos no se considera como limitante de la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general Ia o Ib, y la alteración de la secuencia de reacción puede ser una alternativa para los especialistas en la técnica de síntesis orgánica. Los intermedios fácilmente disponibles pueden servir como punto de partida para la síntesis de diversas series de compuestos cubiertos por la 25 fórmula general Ia y Ib.

La síntesis de diversas aminobenzofenonas y los métodos generales útiles para la síntesis de dichos intermedios y las benzofenonas de la presente invención pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos WO 98/32730, WO 01/05744, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/05745, WO 01/42189, WO 01/90074, WO 30 02/083622, WO 03/018535, WO 02/076447, y WO 04/056762, y las referencias citadas en esos documentos, todos los cuales se incorporan en este documento como referencias.

#### *Composiciones farmacéuticas*

35 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como un componente activo, un compuesto de fórmula Ia o Ib junto con un excipiente, medio de soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib para la preparación de un medicamento para la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones inflamatorias.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de dosificación unitaria tal como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, elixires, jarabes, emulsiones, ampollas, supositorios o soluciones o suspensiones parenterales; para administración oral, parenteral, oftálmica, transdérmica, intra-articular, tópica, pulmonar, nasal, bucal o rectal o de cualquier otra manera apropiada para la formulación de compuestos anti-inflamatorios y de acuerdo con las prácticas aceptadas tales como aquellas descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19<sup>a</sup> Ed., Mack Publishing Company, 1995. En la composición de la invención, el componente activo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 99%, tal como del 0,1% a 45 aproximadamente el 10% en peso de la composición.

50 Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, un compuesto de fórmula I puede combinarse adecuadamente con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua o similares. Adicionalmente, pueden añadirse los aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes aromatizantes y colorantes adecuados para la mezcla, según sea apropiado. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma arábiga, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico o similares. Los agentes disgregantes incluyen, por ejemplo, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano o similares, los excipientes adicionales para cápsulas incluyen macrogoles o lípidos.

55 Para la preparación de composiciones sólidas, tales como comprimidos, el compuesto activo de fórmula I se mezcla con uno o más excipientes, tales como los descritos anteriormente, y otros diluyentes farmacéuticos tales como agua para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de fórmula I. El término "homogéneo" se entiende que significa que el compuesto de fórmula I se dispersa uniformemente por toda la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos o cápsulas. La composición de pre-formulación 60 puede subdividirse después en formas de dosificación unitarias que contienen de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5% del compuesto activo de fórmula I.

# ES 2 341 473 T3

damente 1000 mg, en particular de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, del compuesto activo de la invención.

Las formulaciones líquidas para administración oral o parenteral del compuesto de la invención incluyen, por

- 5 ejemplo, soluciones acuosas, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas y emulsión con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, goma arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

10 Para la administración parenteral, por ejemplo inyección intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa o infusión, la composición farmacéutica comprende preferiblemente un compuesto de fórmula I disuelto o solubilizado en un disolvente farmacéuticamente aceptable, apropiado. Para la administración parenteral, la composición de la invención puede incluir un disolvente estéril, acuoso o no acuoso, en particular agua, solución salina isotónica, solución 15 de glucosa isotónica, solución tampón u otro disolvente usado convencionalmente para la administración parenteral de sustancias terapéuticamente activas. La composición puede esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, añadiendo un agente esterilizante a la composición, irradiando la composición, o calentando la composición. Como alternativa, el compuesto de la invención puede proporcionarse como una preparación sólida, estéril, por ejemplo un polvo secado por pulverización, que se disuelve en un disolvente estéril inmediatamente antes 20 de su uso.

La composición destinada a administración parenteral puede comprender adicionalmente aditivos convencionales tales como estabilizadores, tampones o conservantes, por ejemplo antioxidantes tales como metilhidroxibenzoato o similares.

25 Las composiciones para administración rectal pueden estar en forma de un supositorio que incorpora el ingrediente activo y un vehículo tal como manteca de cacao, o en forma de un enema.

30 Las composiciones adecuadas para administración intra-articular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del ingrediente activo que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa microcristalina. Las formulaciones liposomales o sistemas de polímero biodegradables pueden usarse también para presentar el ingrediente activo para administración tanto intra-articular como oftálmica.

35 Las composiciones adecuadas para administración tópica, incluyendo tratamiento oftálmico, incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicadores, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite tales como cremas, pomadas o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Para administración tópica, el compuesto de fórmula I típicamente puede estar presente en una cantidad del 0,01 al 20% en peso de la composición, tal como del 0,1% a aproximadamente el 10%, aunque puede estar presente también en una cantidad de hasta aproximadamente un 50% de la composición.

40 Las composiciones para tratamiento oftálmico pueden contener preferiblemente adicionalmente una ciclodexrina.

45 Las composiciones adecuadas para administración a la cavidad nasal o bucal o para inhalación incluyen polvo, formulaciones auto-propulsoras y de pulverización, tales como aerosoles y atomizadores. Dichas composiciones pueden comprender un compuesto de fórmula I en una cantidad del 0,01-20%, por ejemplo del 2%, en peso de la composición.

50 La composición puede comprender adicionalmente uno o más componentes activos distintos usados convencionalmente en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones inflamatorias. Los ejemplos de dichos componentes activos adicionales pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en glucocorticoïdes, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistaminas, antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timogadina, sales de oro, penicilamina, agentes reductores de colesterol en suero, retinoides, sales de zinc y salicilazosulfapiridina.

55 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades o afecciones inflamatorias, o enfermedades o afecciones oftálmicas, o cáncer, comprendiendo el método administrar, a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

60 Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otros, de la edad y estado del paciente, de la gravedad de la enfermedad a tratar y de otros factores bien conocidos para el médico practicante. El compuesto puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes esquemas de dosificación, por ejemplo diariamente o a intervalos semanales. En general, una dosis individual estará en el intervalo de 0,01 a 400 mg/kg peso corporal. El compuesto puede administrarse como un bolo (es decir, toda la dosis diaria se administra de una vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

# ES 2 341 473 T3

Las enfermedades o afecciones inflamatorias contempladas para el tratamiento con los presentes compuestos son enfermedades inflamatorias en las que la modulación de la expresión y secreción de citoquina pueden estar mediadas por quinasas MAP tales como la quinasa MAP p38, como se ha analizado anteriormente. Los ejemplos de enfermedades o afecciones inflamatorias que se cree que están mediadas por la quinasa MAP p38 se seleccionan entre

5 el grupo que consiste en asma, artritis, incluyendo artritis reumatoide y espondiloartritis,gota, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, inflamaciones neurológicas, enfermedades inflamatorias del ojo, trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, tales como psoriasis, dermatitis atópica y acné común, uveítis, sepsis, choque séptico y osteoporosis.

10 El tratamiento puede implicar adicionalmente la administración de uno o más componentes activos anti-inflamatorios distintos tales como glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistaminas, antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes reductores de colesterol en suero, retinoides, sales de zinc y salicilazosulfapiridina. La administración de un compuesto de la presente invención y otro componente anti-inflamatorio puede ser simultánea o secuencial.

15 Las enfermedades o afecciones oftálmicas contempladas para el tratamiento con los presentes compuestos incluyen que la enfermedad o afección oftálmica sea conjuntivitis no infecciosa (por ejemplo, alérgica), iritis, queratitis, uveítis, 20 escleritis, episcleritis, oftalmitis simpática, blefaritis o queratoconjuntivitis seca.

## Métodos farmacológicos

25 Para estudiar el efecto de los compuestos de la presente invención *in vitro*, se determinó la inhibición de la secreción de IL- $\beta$  y TNF- $\alpha$  usando el siguiente procedimiento:

30 La producción de citoquinas se midió como la media a partir de células mononucleares de sangre periférica estimuladas por lipopolisacáridos (LPS). Las células mononucleares se aislaron de sangre periférica humana mediante fraccionamiento con lymphoprep® (Nycomed, Noruega) y se suspendieron en RPMI 1640 (medio de crecimiento) con suero de ternera fetal (FCS, 2%), a una concentración de  $5 \times 10^5$  células/ml. Las células se incubaron en placas de cultivo tisular de 24 pocillos en alícuotas de 1 ml. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO, 10 mM) y se diluyeron con el medio. Los compuestos se añadieron a las células durante 30 minutos, 35 después se añadió LPS (1 mg/ml como concentración final). Las placas se incubaron durante 18 horas, y la concentración de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el medio se determinó mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. Se calcularon las concentraciones inhibidoras medias ( $IC_{50}$ ) de los compuestos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

40

TABLA 1

Inhibición de la producción de citoquinas <i>in vitro</i> mediante los compuestos de la presente invención.			
	La concentración de inhibición media ( $IC_{50}$ , nM) de		
Compuesto Nº	IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$
Compuesto 102	1,3		0,5
Compuesto 104	0,6		0,5
Compuesto 105			1,4
Compuesto 106	0,7		0,5
Compuesto 107	0,8		0,5
Compuesto 108	1,3		0,7

60

65

Inhibición de la producción de citoquinas *in vitro* mediante los compuestos de la  
presente invención.

	La concentración de inhibición media ( $\text{IC}_{50}$ , nM) de		
5	Compuesto 109	1,9	1,2
10	Compuesto 110	6,3	3,6
15	Compuesto 112	5,0	0,3
20	Compuesto 113	6,3	0,6
25	Compuesto 114	0,4	0,3
30	Compuesto 115	0,5	0,5
35	Compuesto 117	1,6	1,1
40	Compuesto 118	1,3	0,9
45	Compuesto 120	5,0	0,8
50	Compuesto 122	1,4	0,9
55	Compuesto 124	0,8	0,5
60	Compuesto 125	1,0	0,5
65	Compuesto 127	0,9	0,7
	Compuesto 128		1,0
	Compuesto 129		1,4
	Compuesto 130	1,3	0,6
	Compuesto 131	2,5	1,8
	Compuesto 136	1,6	1,3
	Compuesto 137	1,0	0,3
	Compuesto 138	3,2	2,0
	Compuesto 139	1,6	0,5
	Compuesto 140	2,0	0,8
	Compuesto 141	0,6	0,6
	Compuesto 142	1,0	0,8
	Compuesto 143	4,0	1,0
	Compuesto 145	5,0	2,0
	Comp. ref. a	13	7,1
	Comp. ref. b	6,3	6,3
	Comp. ref. c	32	6,3
	Comp. ref. d	7,9	3,2
	Comp. ref. e	6,3	3,2
	Comp. ref. f	13	4,0

Inhibición de la producción de citoquinas <i>in vitro</i> mediante los compuestos de la presente invención.	
	La concentración de inhibición media ( $\text{IC}_{50}$ , nM) de
5	Comp. ref. a: (4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenona, Compuesto 156 descrito en el documento WO 98/32730.
10	Comp. ref. b: 2'-[3-Cloro-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]octananiida, Compuesto 102 descrito en el documento WO 01/05746.
15	Comp. ref. c: <i>N</i> -[2-[3-Cloro-4-(2-metilbenzoil)fenil-amino]fenil]carbamato de 1-acetoximetilo, Compuesto 109 descrito en el documento WO 01/05749.
20	Comp. ref. d: 1-Etil-3-[2-[3-cloro-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]-5-fluoro-fenil]urea, Compuesto 114 descrito en el documento WO 01/05751.
25	Comp. ref. e: 2,2,2-Trifluoro- <i>N</i> -[2-[3-cloro-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]-5-fluoro-fenil]acetamida, Compuesto 102 descrito en el documento WO 01/05745.
	Comp. ref. f: 2-Cloro-4-(3-fluoro-2-metil-fenilamino)-2'-metilbenzofenona, Compuesto 131 descrito en el documento WO 01/42189.

30 Estos resultados muestran que los compuestos de la presente invención son inhibidores muy potentes de la producción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y muestran una actividad inhibidora de citoquina sorprendentemente mayor que los compuestos de referencia haciéndolos, por tanto, potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

35 Adicionalmente, los nuevos derivados de aminobenzofenona pueden tener propiedades farmacocinéticas sorprendentemente favorables tales como absorción y estabilidad metabólica.

#### *Ensayo de quinasa MAP p38 $\alpha$*

##### *Cultivo celular*

40 Se obtuvieron células COS-1 (derivadas de células de tipo fibroblasto de riñón de mono verde africano que contenían antígeno T de tipo silvestre bajo control del promotor SV40) de ATCC (ATCC N° CRL-1650) y se cultivaron en medio de crecimiento (DMEM sin rojo de fenol, FCS al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U de penicilina y 100  $\mu\text{g}$  de estreptomicina/ml) a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se hicieron pasar dos veces por semana por una tripsinación (tripsina al 0,25%, EDTA 1 mM en PBS) y se dividieron 1:10. El medio se cambió cada segundo o tercer día. La línea celular se ensayó regularmente con el Conjunto de Cebador PCR de Micoplasma (Stratagene) y se encontró que estaba libre de Micoplasma. Los medios de cultivo tisular, FCS, L-glutamina y penicilina y estreptomicina son de Bribco BRL, Gaithersburg, MD, EE.UU..

##### *Expresión transitoria de células COS-1*

50 Un día se sembraron células COS-1 en una placa de petri de 143 cm<sup>2</sup> con una densidad de 2 x 10<sup>4</sup> células/cm<sup>2</sup> en medio de crecimiento. En el día 2 las células se co-transfectaron con 5  $\mu\text{g}$  (total) de plásmido de ADN experimental, que expresaba FLAG-p38 $\alpha$  y FLAG-MKK6(EE). Los plásmidos se introdujeron en las células COS-1 en un medio sin suero usando DOTAP™ (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Alemania). El ADN plasmídico se preparó y se purificó usando el kit QIAGEN sin EndoToxinas Maxiprep-500 (Hilden, Alemania). Brevemente, ADN y DOTAP™ se mezclaron durante exactamente 15 min. a 37°C en la incubadora de CO<sub>2</sub>. La mezcla de transfección se transfirió posteriormente a un tubo Falcon de 15 ml y el medio de transfección (DMEM con L-Glutamina y Pen./Estrep. pero sin suero) se añadió a la mezcla de transfección, seguido de la adición a la monocapa celular. Después de 4 horas de incubación con DOTAP™ y plásmidos, el medio que contenía doble cantidad de suero se añadió a las células llevando la concentración final de suero hasta el 10%. Las células se incubaron después durante 24 horas antes de la reacción con quinasa.

##### *Inmunoprecipitación*

65 Después de 24 horas de incubación la reacción se detuvo poniendo la placa de petri en un baño de hielo. El medio se aspiró, y la monocapa celular se lavó una vez en PBS enfriado con hielo (NaCl 137 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5 mM, KCl 2,7 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 8,1 mM), y posteriormente se solubilizó durante 10 min. en 1,5 ml de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 10 mM, Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 10 mM, NaF 100 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 2 mM, Triton-X-100 al 1%, Pef-

## ES 2 341 473 T3

bloc 500 pM, Leupeptina 10 µg/µl, Aprotinina 10 µg/µl) y se añadió. La monocapa celular se raspó con una varilla con punta de goma y se transfirió a un tubo Eppendorf. Las células solubilizadas se aclararon por centrifugación a 10.000 x g durante 10 min. a 4°C. El sobrenadante se transfirió a 50 µl de perlas de Proteína G de Sepharose pre-lavadas en tampón HNT (HEPES 30 mM, pH 7,5, NaCl 30 mM, Triton-X-100 al 1%) y se incubaron con 2 µg/muestra de anticuerpo monoclonal anti-FLAG™ M2 (elevado contra el epítopo FLAG, NH<sub>2</sub>-Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Lys-COOH) durante 1 hora a temperatura ambiente. El anticuerpo monoclonal anti-FLAG M2 se obtuvo de Sigma (Nº cat. F-3165). Aprox. 60 µg de proteína del lisado celular aclarado se añadieron a los anticuerpos anti-FLAG™ preadsorbidos sobre perlas de Proteína G de Sepharose y se incubaron durante 90 min. a 4°C en una mezcladora de muestras sanguíneas. Después del periodo de inmunoprecipitación las perlas de Sepharose se lavaron dos veces en tampón de lisis y 10 dos veces en un tampón de reacción con quinasa (HEPES 25 mM, pH 7,5, acetato de magnesio 10 mM, ATP 50 µM).

### *Incubación de los compuestos con quinasa p38α purificada*

15 El anti-FLAG-p38 inmunoprecipitado, pre-lavado sobre perlas de Proteína G de Sepharose, se lavó dos veces en 1 x tampón quinasa (HEPES 25 mM, pH 7,5, acetato de magnesio 10 mM, ATP 50 µM), y el sobrenadante se aspiró. Los compuestos se diluyeron en 1 x tampón quinasa a la concentración apropiada. Los compuestos se añadieron al FLAG-p38 inmunoprecipitado y activado, lavado, adsorbido sobre las perlas de Proteína G de Sepharose durante 30 min. a 30°C en un volumen de 100 µl. Cada 10 min. los tubos Eppendorf se golpearon suavemente para asegurar que las perlas y los compuestos estaban en la solución. Después de 30 min. de incubación, las perlas se centrifugan y el 20 sobrenadante se aspira.

### *Reacción de quinasa MAP p38α*

25 La reacción con quinasa se inició añadiendo 1 µg del sustrato GST-ATF-2 (Santa Cruz LaJolla, CA, EE.UU., Nº cat. sc-4114) junto con 2 µCi de  $\gamma$ -<sup>32</sup>P-ATP en 1 x tampón quinasa por muestra. Se permitió que la reacción transcurriera durante 30 min. a 30°C, y se detuvo añadiendo 40 µl de 2 x tampón de muestra-SDS a la reacción con quinasa. Las muestras se llevaron a ebullición, se centrifugaron, y se resolvieron en SDS-PAGE al 15%. El gel SDS-PAGE secado se expuso a una pantalla de Phospho-Imager y las bandas radioactivas PHAS-1 se cuantificaron mediante el Phospho-Imager STORM860 (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA, EE.UU.) usando el programa ImageQuaNT.

30 En este ensayo, se encontró que el Compuesto 102 era un potente inhibidor de quinasa MAP p38.

### *Modelo de selección in vivo de respuesta de TNF- $\alpha$ inducida por LPS en ratones*

35 Para estudiar el efecto de los compuestos de la presente invención *in vivo*, se estableció un modelo de selección *in vivo* de respuesta de TNF- $\alpha$  inducida por LPS en ratones de la siguiente manera: se dosificó a grupos de 6 ratones (C3H/HeN, hembra, de aproximadamente 8 semanas (20 g), Bomholtgaard) con compuestos de ensayo en vehículo de suspensión 1 hora antes de la administración de LPS (LPS de *E. coli* 055:B5, L-4005, Sigma). En el tiempo 0, los ratones se dosificaron por vía ip con 1,0 mg de LPS/kg. Después de anestesiarlos con Hypnorm/Dormicum, los ratones 40 se exanguinaron por el plexo de la vena periorbital 80-90 minutos después de la administración de LPS. Las muestras de sangre se muestearon en tubos estabilizados con EDTA y se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se analizó el nivel de TNF- $\alpha$  en plasma mediante ELISA. El compuesto 156 del documento WO 98/32730 se usó como compuesto de referencia. El nivel en plasma de TNF- $\alpha$  se determinó usando un sandwich ELISA. Se recubrieron placas de microvaloración con un anticuerpo monoclonal contra TNF- $\alpha$  de ratón, se lavaron y bloquearon con un tampón de 45 caseína. Las muestras de patrones recombinantes de TNF- $\alpha$  de ratón se añadieron a los pocillos de las placas de microtitulación y se incubaron. Todos los patrones se ensayaron por triplicado, todas las muestras de plasma una sola vez. Después de la incubación de la muestra y el patrón, las placas se lavaron y se incubaron con anticuerpo secundario polyclonal biotinilado con TNF- $\alpha$  de ratón y se lavaron. El conjugado enzimático se añadió a todos los pocillos y se incubó. El sustrato se añadió y la reacción enzima/sustrato se detuvo después de 15 minutos a temperatura ambiente 50 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M. El desarrollo de color (DO) se midió a 450 nm en un lector de ELISA y se restó la DO de fondo a 620 nm. Los experimentos se dieron por buenos si el grupo tratado con el compuesto de referencia mostraba una inhibición significativa ( $p<0,05$ ) de la respuesta de TNF- $\alpha$  comparado con el grupo de control tratado con LPS. Los resultados de los compuestos ensayados se indican como un porcentaje de la inhibición comparado con un grupo de control tratado con LPS. Los compuestos se ensayaron a 1 mg/kg (p.o.). Se usó el ensayo de Mann-Whitney para comparar los grupos tratados con fármaco con el grupo de control tratado con LPS ( $p<0,05$ ). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Inhibición <i>in vivo</i> de la producción de TNF- $\alpha$ inducida por LPS (en %)	
Compuesto Nº	
Compuesto 102	94
Compuesto 104	90

5	Compuesto 106	98
10	Compuesto 107	91
15	Compuesto 108	78
20	Compuesto 109	79
25	Compuesto 112	49
30	Compuesto 114	86
35	Compuesto 115	70
40	Compuesto 122	96
45	Compuesto 124	77
50	Compuesto 125	96
55	Compuesto 127	94
60	Compuesto 128	95
65	Compuesto 129	83
70	Compuesto 131	80
75	Comp. ref. a	23
80	Comp. ref. a: (4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenona, Compuesto 156 descrito en el documento WO 98/32730 (ensayado a 10 mg/kg i.p.).	

35

Los resultados indican que los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente una actividad biológica *in vivo* mejorada con respecto a la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  inducida por LPS en ratones comparado con el compuesto de referencia, haciéndoles por tanto potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la invención como se reivindica.

45

## Ejemplos

### General

Todos los puntos de fusión están sin corregir. Para los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN) (300 MHz) y  $^{13}\text{C}$  RMN (75,6 MHz) se indican los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) (en ppm), a menos que se indique otra cosa; para soluciones de deuteriocloroformo relativas a un patrón interno de tetrametilsilano ( $\delta = 0,00$ ) o cloroformo ( $\delta = 7,26$ ) o deuteriocloroformo ( $\delta = 76,81$  para  $^{13}\text{C}$  RMN). El valor de un multiplete, esté definido (doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c)) o no (m) se da en el punto medio aproximado a menos que se indique un intervalo. Todos los disolventes orgánicos usados eran anhidros. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice usando la técnica ultrarrápida. Se usaron las mezclas apropiadas de acetato de etilo, diclorometano, metanol, y éter de petróleo (40-60) como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

60

Se han usado las siguientes abreviaturas:

65

ac. acuoso

dba Dibencidilanoacetona

70

DCM Diclorometano

75

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

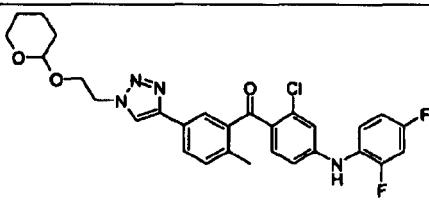
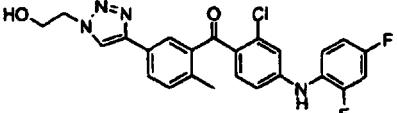
# ES 2 341 473 T3

	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DIEA	Etil diisopropil amina
5	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
	EtOAc	Acetato de etilo
10	FDPP	Pentafluorofenil éster del ácido difenil-fosfínico
	H	Hora(s)
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
15	min	Minutos
	NMP	<i>N</i> -metilmorfolina
20	RMN	Resonancia magnética nuclear
	rac-BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico
	TA	Temperatura ambiente
25	TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TEA	Trietilamina
30	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	THP	Tetrahidropirano
35	TIPSCl	Cloruro de triisopropilsililo
	v	Volumen.

40

TABLA 4

45

Compuestos ejemplificados de fórmula general I		
Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
101	1	
102	2	

65

ES 2 341 473 T3

Compuestos exemplificados de fórmula general I		
Comuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
103	3	
104	4	
105	5	
106	6	
107	7	
108	8	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

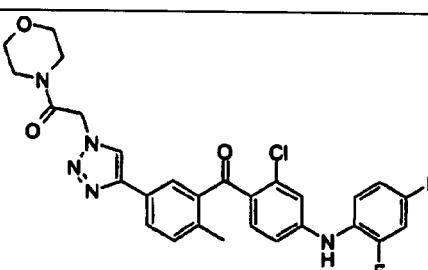
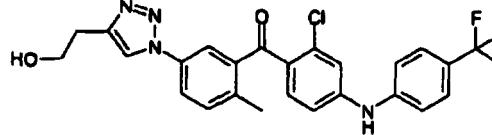
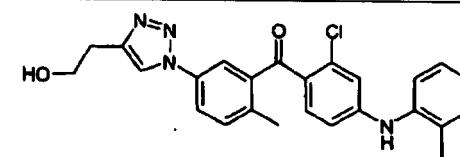
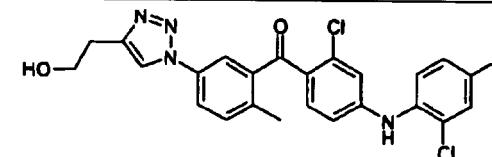
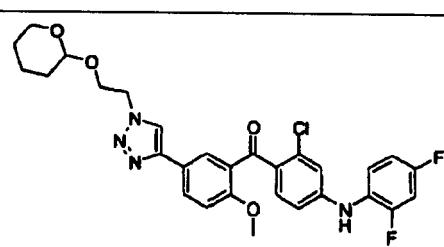
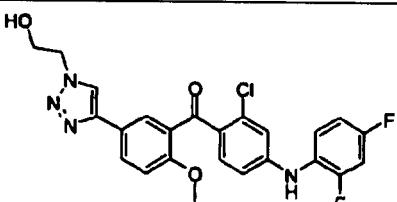
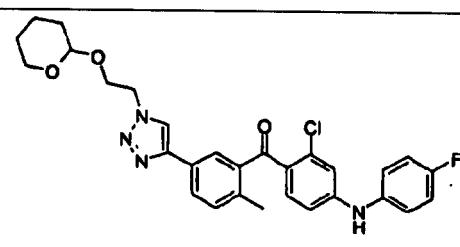
60

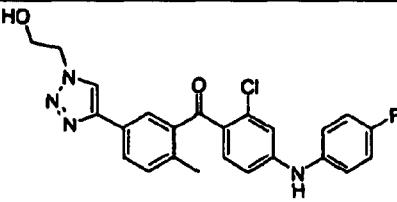
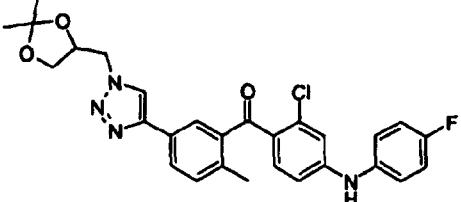
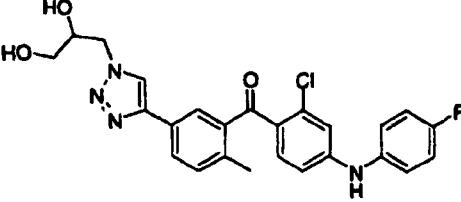
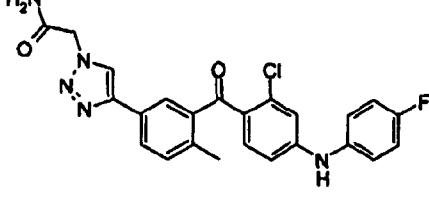
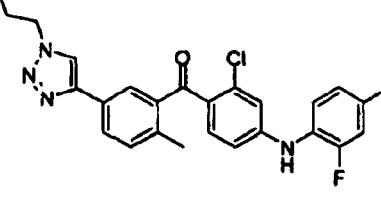
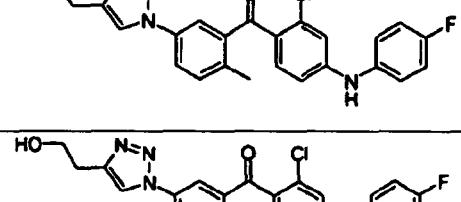
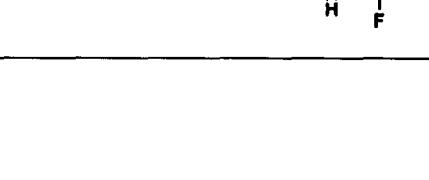
65

Compuestos ejemplificados de fórmula general I

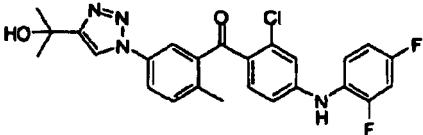
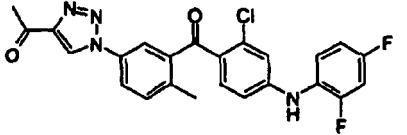
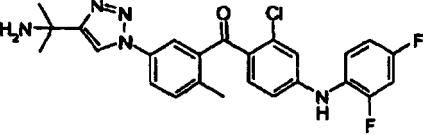
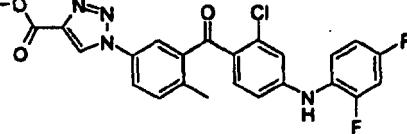
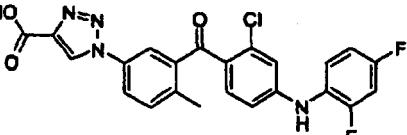
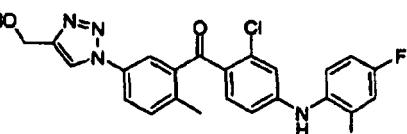
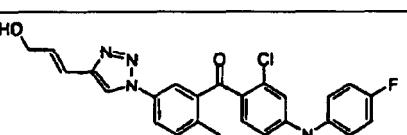
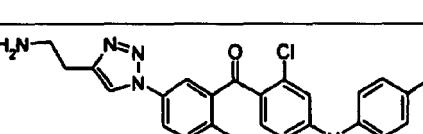
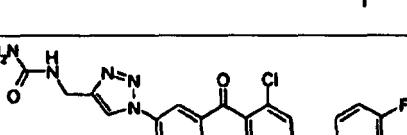
Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
109	9	
110	10	
111	11	
112	12	
113	13	
114	14	

Compuestos ejemplificados de fórmula general I

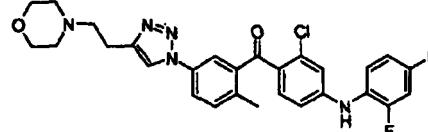
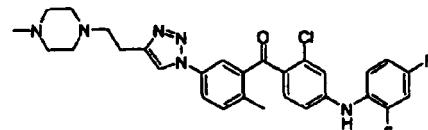
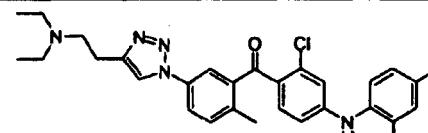
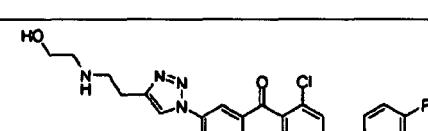
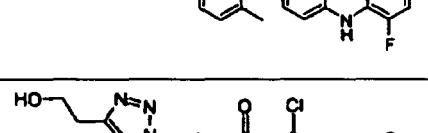
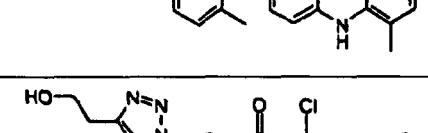
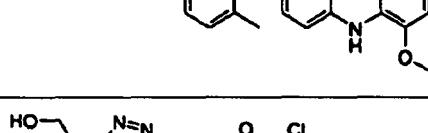
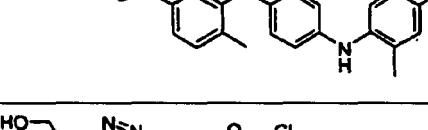
Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
115	15	
116	16	
117	17	
118	18	
119	19	
120	20	
121	21	

Compuestos ejemplificados de fórmula general I		
Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
122	22	
123	23	
124	24	
125	25	
126	26	
127	27	
128	28	

Compuestos ejemplificados de fórmula general I

Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
129	29	
130	30	
131	31	
132	32	
133	33	
134	34	
135	35	
136	36	
137	37	

## Compuestos exemplificados de fórmula general I

Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
138	38	
139	39	
140	40	
141	41	
142	42	
143	43	
144	44	
145	45	
146	46	

Compuestos ejemplificados de fórmula general I

Comuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
147	47	
148	48	
149	49	
150	50	
151	51	
152	52	
153	53	
154	54	
155	55	

Compuestos exemplificados de fórmula general I		
Compuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
156	56	
157	57	
158	58	
159	59	
160	60	
161	61	
162	62	
163	63	
164	64	

Compuestos exemplificados de fórmula general I		
Comuesto	Nº de Ejemplo	Estructura
165	65	
166	66	
167	67	

## Preparación 1

*S-Piridin-2-il éster del ácido 2-metil-5-nitro-tiobenzoico (compuesto 401)*

Se disolvieron ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (22,5 g, 124 mmol), 2,2'-ditiopiridina (27,5 g, 124 mmol) y trifenilfosfina (32,6 g, 124 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (650 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con pequeñas cantidades de CH<sub>3</sub>CN. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

## Preparación 2

*(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 402)*

La reacción se ejecutó en una atmósfera de argón usando silicato seco. Se disolvió 4-bromo-2-cloroyodobenceno (25,5 g, 80,9 mmol) en THF seco (400 ml) y se enfrió a -60°C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 40,4 ml, 80,9 mmol) con agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40°C y la mezcla se agitó a -40°C durante 4 h. Se añadió el compuesto 401 (22,2 g, 80,9 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 3 h, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo (40-60) 2:3 como eluyente dando el compuesto del título como un compuesto cristalino de color amarillo.

## Preparación 3

*[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 403)*

El compuesto 402 (5,4 g, 15,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano seco (150 ml) en un recipiente de 200 ml con tapón de rosca. Se añadió 2,4-difluoroanilina (1,7 ml, 16,7 mmol) y se sopló argón sobre la mezcla. Se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,9 g, 45,7 mmol), BINAP (0,38 g, 0,6 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,14 g, 0,6 mmol) y se sopló argón a través de la mezcla y el recipiente con tapón de rosca se cerró. La mezcla se agitó a 100°C durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml) y EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo (40-60) 2:3 → 1:1 → 1:0 seguido de EtOAc como eluyente dando el compuesto del título como un compuesto cristalino de color amarillo.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 4

### *(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 404)*

5 El compuesto 403 (6,0 g, 14,9 mmol) se disolvió en MeOH (350 ml). Se añadieron polvo de zinc (12,69 g, 194 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (5,59 g, 104 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de refluxo durante 1 h. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y el sólido se disolvió en EtOAc (150 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como un compuesto cristalino ligeramente coloreado.

10

10

## Preparación 5

### *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[5-yodo-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 405)*

15 El compuesto 404 (0,62 g, 1,66 mmol) se disolvió en acetona (14 ml). Se añadió HCl concentrado (37%, 0,69 ml, 8,3 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (0,14 g, 1,99 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml) y se añadió a la solución anterior durante 15 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 0°C - 2°C durante la adición.

20

20 La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 0,5 h, después de lo cual se añadió una solución de KI (0,41 g, 2,45 mmol) e I<sub>2</sub> (0,31 g, 1,22 mmol) en H<sub>2</sub>O (4 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml) y EtOAc (20 ml) y se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHSO<sub>3</sub> acuoso, después con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:5 dando el compuesto del título como un compuesto cristalino ligeramente coloreado.

25

## Preparación 6

### *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil]-metanona (compuesto 406)*

30 El compuesto 405 (400 mg, 0,83 mmol) y etiniltrimetsilano (115 µl, 0,83 mmol), se disolvieron en trietilamina desgasificada (11 ml). Después se añadieron trifenilfosfina (21,7 mg, 0,083 mmol), pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg, 0,017 mmol) y yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,017 mmol) a la solución. El matraz se cerró, se llenó con argón y después se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Decalite y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 25:75 como eluyente, dando el compuesto del título como un jarabe.

35

## Preparación 7

### *[2-Cloro-4-(2,4-difluorofenilamino)-fenil]-[5-etinil-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 407)*

40 Una solución del compuesto 406 (426 mg, 0,94 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg, 1,41 mmol) en metanol (4,0 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título bruto. El producto se usó sin purificación adicional.

45

### *2-(2-Azido-etoxy)-tetrahidro-pirano (compuesto 408)*

50 Una mezcla de 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahidro-pirano (1,00 ml, 6,62 mmol), NaN<sub>3</sub> (4,34 g, 66 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (245 mg, 0,66 mmol) en DMF (7,0 ml) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 20:80 como eluyente dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

55

## Ejemplo 1

### *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metil-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil]-metanona (compuesto 101)*

60 El compuesto 407 (300 mg, 0,79 mmol) y el compuesto 408 (135 mg, 0,79 mmol) se disolvieron en etanol (6,0 ml). Una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidrato (7,8 mg, 0,031 mmol) y ascorbato sódico (31 mg, 0,16 mmol) en agua (0,9 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El matraz se cerró y se agitó durante 48 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y

# ES 2 341 473 T3

después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color marrón claro.

5       $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,1, 159,1 (dd), 155,5 (dd), 147,8, 146,9, 139,8, 137,7, 135,3, 133,7, 131,9, 129,4, 128,3, 127,9, 126,5, 124,4 (dd), 124,3 (dd), 120,8, 116,3, 112,8, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 99,1, 65,8, 62,4, 50,5, 30,4, 25,2, 20,2, 19,4.

## 10 Ejemplo 2

*[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 102)*

15      A una solución del compuesto 101 (350 mg, 0,63 mmol) en metanol (4,0 ml) se le añadió ácido tolueno-4-sulfónico (60 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con NaOH (ac., 2 M), agua, salmuera y después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

20       $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,2, 159,2 (dd), 155,6 (dd), 148,1, 146,7, 139,9, 137,6, 135,2, 133,8, 131,8, 128,9, 127,8, 126,2, 124,6 (dd), 124,3 (dd), 121,1, 116,2, 112,7, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 61,1, 52,8, 20,1.

## 25 Preparación 9

*2-(3-Azido-propoxi)-tetrahidro-pirano (compuesto 409)*

30      Una mezcla de 2-(3-cloro-propoxi)-tetrahidro-pirano (6,28 g, 35,2 mmol),  $\text{NaN}_3$  (11,4 g, 176 mmol) y yoduro potásico (584 mg, 3,52 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$ /agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 15:85 como eluyente dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

## 35 Ejemplo 3

*[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{(2-metil-5-[1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil)-metanona (compuesto 103)}*

40      La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 407 (0,44 mmol) y el compuesto 409 (0,44 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 10:90 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,1, 147,8, 146,9, 139,8, 137,6, 135,3, 133,7, 131,9, 129,4, 128,2, 127,9, 126,4, 124,4 (dd), 124,3 (dd), 120,2, 116,3, 112,8, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 99,4, 63,8, 62,9, 47,5, 30,7, 30,5, 25,4, 20,2, 19,9.

## 50 Ejemplo 4

*[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 104)*

55      La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 102, usando el compuesto 103 (0,2 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,1, 159,2 (dd), 155,6 (dd), 148,0, 146,9, 139,9, 137,7, 135,3, 133,8, 131,9, 129,1, 128,0, 127,9, 126,4, 124,5 (dd), 124,3 (dd), 120,3, 116,3, 112,8, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 58,8, 47,0, 32,6, 20,2.

## 60 Preparación 10

*4-Azidometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (compuesto 410)*

65      La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 408, usando 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (37,8 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 20:80 como eluyente dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 5

[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)metil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-2-metil-fenil]-metanona (*compuesto 105*)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 407 (1,37 mmol) y el compuesto 410 (1,62 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 35:65 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 158,7 (dd), 155,7 (dd), 149,4, 145,2, 139,8, 135,9, 133,7, 133,7, 131,7, 128,2, 127,1, 126,5, 126,5 (dd), 125,0, 124,2 (dd), 122,3, 114,8, 111,9 (dd), 111,8, 109,0, 105,0 (dd), 73,7, 65,8, 52,0, 26,4, 25,1, 19,4.

## Ejemplo 6

[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (*compuesto 106*)

A una solución del compuesto 105 (535 mg, 1,16 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió HCl acuoso (1 M, 6 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase acuosa se lavó con más EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua, salmuera y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 2:98 a 10:90 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 158,7 (dd), 155,7 (dd), 149,3, 145,0, 139,8, 135,7, 133,7, 133,7, 131,6, 128,4, 127,1, 126,6, 126,5 (dd), 124,9, 124,2 (dd), 122,3, 114,8, 112,0 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 70,3, 63,2, 53,0, 19,4.

## Preparación 11

2-Azido-acetamida (*compuesto 411*)

Una mezcla de 2-cloro-acetamida (2,00 g, 21,4 mmol), NaN<sub>3</sub> (6,95 g, 107 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (790 mg, 2,14 mmol) en DMF (30,0 ml) se agitó a 50°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAcagua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se usó sin purificación adicional. El producto bruto contenía una cantidad sustancial de DMF (aprox. 6 equiv.).

## Ejemplo 7

2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida (*compuesto 107*)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 407 (0,44 mmol) y el compuesto 411. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 10:90 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 167,1, 158,7 (dd), 155,7 (dd), 149,3, 145,2, 139,8, 135,9, 133,7, 133,7, 131,7, 128,2, 127,1, 126,6, 126,4 (dd), 125,0, 124,2 (dd), 123,0, 114,9, 112,0 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 51,5, 19,4.

## Preparación 12

Amida del ácido 3-azido-propano-1-sulfónico (*compuesto 412*)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 411, usando el compuesto amida del ácido 3-cloro-propano-1-sulfónico (19,0 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 35:65 a 65:35 como eluyente dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

## Ejemplo 8

Amida del ácido 3-(4-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}[1,2,3]triazol-1-il)-propano-1-sulfónico (*compuesto 108*)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 407 (1,37 mmol) y el compuesto 412 (2,79 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 65:35 a 85:15 como eluyente dando el compuesto del título

# ES 2 341 473 T3

como un sólido casi blanco.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 158,8 (dd), 155,7 (dd), 149,4, 145,5, 139,9, 135,9, 133,7, 133,7, 131,7, 128,2, 127,1, 126,5, 126,4 (dd), 124,9, 124,1 (dd), 121,6, 114,8, 111,9 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 51,4, 47,9, 24,6, 19,4.

5

## Preparación 13

### N-(2-Azido-etil)-metanosulfonamida (compuesto 413)

10 En un matraz de 100 ml se puso clorhidrato de 2-cloroetilamina (5,0 g, 43,1 mmol) y diclorometano (50 ml). A la suspensión se le añadió *N*-metilmorfolina (10 ml, 91 mmol) mientras se mantenía la temperatura entre -3 y 5°C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml, 51,7 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 2 h la mezcla de reacción se lavó con agua, HCl 4 N, y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La sulfonamida bruta (3,1 g) se redissolvió en DMF (8,0 ml). Se añadieron NaI (327 mg, 1,97 mmol) y NaN<sub>3</sub> (1,92 g, 15 29,5 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50°C y después se vertió en una mezcla de EtOAcagua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

20 Ejemplo 9

### N-[2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-metanosulfonamida (compuesto 109)

25 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 407 (0,87 mmol) y el compuesto 413 (1,3 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 65:35 a 85:15 como eluyente dando el compuesto del título como un sólido casi blanco.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 158,7 (dd), 155,7 (dd), 149,4, 145,3, 139,8, 135,9, 133,7, 133,7, 131,7, 128,2, 127,1, 126,5, 126,4 (dd), 124,9, 124,1 (dd), 121,9, 114,8, 111,9 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 49,8, 42,2, 39,5, 30 19,4.

## Ejemplo 10

### Éster etílico del ácido (4-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-acético (compuesto 110)

35 El compuesto 407 (243 mg, 0,64 mmol) y una solución de éster etílico del ácido azido-acético (0,0,7 mmol) en tolueno (0,60 ml) se disolvieron en acetona (3,5 ml). Una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidrato (7,0 mg, 0,026 mmol) y ascorbato sódico (25 mg, 0,13 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El matraz se cerró y se agitó durante 24 h a TA en atmósfera de argón.

40 La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAcagua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 5:95 a 60:40 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196,0, 166,3, 159,1 (dd), 155,5 (dd), 147,8, 147,5, 139,9, 137,9, 135,3, 133,7, 131,9, 129,3, 128,0, 127,9, 126,6, 124,4 (dd), 124,3 (dd), 121,0, 116,4, 112,9, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 62,5, 51,0, 20,2, 14,1.

50

## Ejemplo 11

### Ácido (4-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-acético (compuesto 111)

55 A una solución del compuesto 110 (236 mg, 0,46 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió LiOH (55 mg, 2,31 mmol) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/NaCl saturado. Se añadió HCl ac. (1 N, 0,5 ml). La fase acuosa se lavó con más EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua, salmuera y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de MeOH/DCM/ácido acético 400:2:1 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 168,4, 158,7 (dd), 155,7 (dd), 149,3, 145,3, 139,8, 136,0, 133,7, 133,7, 131,7, 128,1, 127,1, 126,5, 126,4 (dd), 125,0, 124,2 (dd), 122,8, 114,8, 112,0 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 50,9, 19,4.

65

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 12

*2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-N-etil-acetamida (compuesto 112)*

5 A una solución del compuesto 111 (39 mg, 0,08 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió clorhidrato de etilamina (20 mg, 0,08 mmol), FDPP (43 mg, 0,11 mmol), y DIEA (68  $\mu$ l, 0,4 mmol). El matraz se lavó abundantemente con argón y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h y después se vertió en una mezcla de agua (4 ml), HCl (4 N, 2 ml), y EtOAc. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró sobre sílice al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  194,9, 164,8, 149,3, 145,2, 139,8, 135,9, 133,7, 133,7, 131,7, 128,2, 127,1, 126,6, 126,4 (dd), 125,0, 124,2 (dd), 123,0, 114,8, 111,9 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 51,7, 33,6, 19,4, 14,4.

## Ejemplo 13

*2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etyl)-acetamida (compuesto 113)*

20 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 112, usando el compuesto 111 (0,08 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (0,08 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como un sólido casi amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 3,40 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

## Ejemplo 14

*2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona (compuesto 114)*

30 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 112, usando el compuesto 111 (0,12 mmol) y pirrolidina (0,12 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/EtOAc 0:100 a 5:95 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe casi amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196,0, 163,1, 159,0 (dd), 155,4 (dd), 147,8, 147,1, 139,7, 137,9, 135,2, 133,7, 131,9, 129,3, 128,0, 127,8, 126,6, 124,5 (dd), 124,2 (dd), 121,5, 116,4, 112,9, 111,5 (dd), 104,9 (dd), 51,9, 46,4, 46,4, 26,1, 24,1, 20,2.

## Ejemplo 15

*2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona (compuesto 115)*

40 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 112, usando el compuesto 111 (0,12 mmol) y clorhidrato de morfolina (0,12 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con gradiente continuo usando MeOH/EtOAc 0:100 a 5:95 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe casi amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196,0, 163,5, 147,9, 147,3, 139,8, 138,0, 135,3, 133,7, 131,9, 129,2, 128,0, 127,7, 126,5, 124,4 (dd), 124,2 (dd), 121,4, 116,3, 112,8, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 66,6, 66,4, 50,9, 45,9, 42,6, 20,2.

## 55 Preparación 14

*[2-Cloro-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 414)*

60 El compuesto 402 (100 mg, 0,28 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano seco (2 ml) en un vial de 8 ml con tapón de rosca. Se añadieron 4-trifluorometil-fenilamina (35  $\mu$ l, 0,28 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg, 0,85 mmol), BINAP (7 mg, 0,011 mmol) y Pd (OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0,011 mmol) y se sopló argón a través de la mezcla y el recipiente con tapón de rosca se cerró. La mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Decalite y se concentró sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 15

### *(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 415)*

5 El compuesto 414 (134 mg, 0,31 mmol) se disolvió en MeOH (4 ml). Se añadieron polvo de zinc (203 mg, 3,1 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (84 mg, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Decalite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío dando el compuesto del título como una espuma.

## 10 Preparación 16

### *(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 416)*

15 El compuesto 415 (110 mg, 0,27 mmol) se disolvió en acetona (2 ml). Se añadió HCl concentrado (37%, 0,113 ml, 1,36 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (22 mg, 0,32 mmol) en H<sub>2</sub>O (0,18 ml) y se añadió a la solución anterior durante 5 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 0°C - 2°C durante la adición. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 1 h, después de lo cual una solución de NaN<sub>3</sub> (27 mg, 0,41 mmol) en H<sub>2</sub>O (0,56 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 ml) 20 y EtOAc (10 ml) y se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró al vacío dando el compuesto del título. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Ejemplo 16

### *[2-Cloro-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 116)*

30 Se disolvieron but-3-in-1-ol (23 µl, 0,30 mmol) y el compuesto 416 (116 mg, 0,27 mmol) en acetona (2,6 ml) en un vial. Una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidrato (7,0 mg, 0,028 mmol) y ascorbato sódico (27 mg, 0,14 mmol) en agua (0,135 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El vial se cerró y se agitó durante 24 h a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 0: 100 como eluyente 35 dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 194,1, 147,1, 145,8, 144,6, 140,4, 136,5, 134,6, 134,0, 133,8, 132,6, 127,8, 126,7 (c), 121,7, 120,8, 119,4, 118,2, 117,3, 114,2, 60,2, 29,2, 19,3.

## 40 Preparación 17

### *(2-Cloro-4-o-tolilamino-fenil)-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 417)*

45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (0,28 mmol) y 2-metil anilina (0,28 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/EtOAc 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## 50 Preparación 18

### *(5-Amino-2-metil-fenil)-(2-cloro-4-o-tolilamino-fenil)-metanona (compuesto 418)*

55 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 417 (0,39 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Preparación 19

### *(5-Azido-2-metil-fenil)-(2-cloro-4-o-tolilamino-fenil)-metanona (compuesto 419)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 418 (0,39 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 17

*(2-Cloro-4-o-tolilamino-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 117)*

5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 419 (0,40 mmol) y but-3-in-1-ol (0,40 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 0:100 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,7, 149,9, 146,2, 141,2, 138,0, 137,7, 135,7, 134,7, 134,2, 132,8, 132,5, 131,4, 127,1, 126,9, 125,8, 124,4, 122,1, 120,6, 120,0, 115,7, 112,3, 61,5, 28,7, 19,9, 17,9.

10

## Preparación 20

*[2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metil-5-nitro-fenil]-metanona (compuesto 420)*

15

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (0,28 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (0,28 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/EtOAc 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

20

## Preparación 21

*(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 421)*

25

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 420 (0,21 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

30 Preparación 22

*(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 422)*

35 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 421 (0,21 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Ejemplo 18

40 *[2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 118)*

45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 422 (0,21 mmol) y but-3-in-1-ol (0,21 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 30:70 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 158,7 (d), 147,9, 146,3, 140,7, 138,4, 135,4, 134,8, 133,8, 133,3 (d), 132,6, 128,8, 127,5 (d), 123,4 (d), 122,4, 120,9, 120,0, 117,6 (d), 116,9, 114,9 (d), 113,5, 61,5, 28,7, 20,0.

50 Preparación 23

*(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-(2-cloro-4-nitro-fenil)-metanona (compuesto 423)*

55 Una mezcla de 1-bromo-4-metoxi-benceno (7,48 g, 40 mmol), cloruro de 2-cloro-4-nitro-benzoilo (8,79 g, 40 mmol) y triflato de bismuto (1,31 g, 2,0 mmol) en una atmósfera de argón se agitó a TA durante 20 min. La temperatura se elevó a 80°C y la agitación se continuó durante 90 min. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó con HCl ac. (1 N, 0,5 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  (ac.). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se cristalizó en una mezcla de DCM y pentano dando el compuesto del título como cristales de color amarillo.

60

## Preparación 24

*(4-Amino-2-cloro-fenil)-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-metanona (compuesto 424)*

65

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 404, usando el compuesto 423 (16,1 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 45:55 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 25

### *(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 425)*

5 El compuesto 424 (4,39 g, 12,9 mmol) se suspendió en tolueno seco (100 ml) en un recipiente de 200 ml con tapón de rosca. Se añadió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (1,75 ml, 15,5 mmol) y se sopló argón sobre la mezcla. Se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,88 g, 18,1 mmol), 4,5-bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,22 g, 0,39 mmol) y Pd (OAc)<sub>2</sub> (58 mg, 0,26 mmol) y se sopló argón a través de la mezcla y el recipiente con tapón de rosca se cerró. La mezcla se agitó a 120°C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Decalite y después se concentró sobre gel de sílice al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 5:95 a 30:70 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

## 15 Preparación 26

### *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenil]-metanona (compuesto 426)*

20 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 406, usando el compuesto 425 (0,99 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,99 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 10:90 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color naranja claro.

## 25 Preparación 27

### *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[5-etinil-2-metoxi-fenil]-metanona (compuesto 427)*

30 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 407, usando el compuesto 426 (0,44 mmol). El producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

## Ejemplo 19

### *35 [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metoxi-5-{1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil]-metanona (compuesto 119)*

40 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 427 (0,42 mmol) y el compuesto 408 (0,42 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 60:40 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color naranja claro. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 193,2, 159,0 (dd), 158,1, 155,4 (dd), 147,3, 146,9, 134,8, 133,3, 130,2, 127,7, 124,8 (dd), 123,9 (dd), 123,8, 120,3, 116,2, 113,0, 112,3, 111,5 (dd), 104,9 (dd), 99,2, 65,8, 62,5, 56,1, 50,6, 30,5, 25,3, 19,4.

## 45 Ejemplo 20

### *50 [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metoxi-fenil}-metanona (compuesto 120)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 119 (0,11 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 193,3, 158,1, 147,4, 146,7, 134,8, 133,4, 130,1, 127,6, 124,6 (dd), 123,9 (m), 123,7, 123,3, 120,5, 116,1, 112,1, 111,5 (dd), 104,9 (dd), 61,3, 56,0, 52,8.

## Preparación 28

### *60 [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metil-5-nitro-fenil]-metanona (compuesto 428)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 403, usando el compuesto 402 (22,6 mmol) y 4-fluoroanilina (24,8 mmol) excepto que el tiempo para la reacción fue de 16 h. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:5 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 29

*(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 429)*

- 5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 404, usando el compuesto 428 (19,2 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 seguido de 2:3 como eluyente dando el compuesto del título como un sólido.

## 10 Preparación 30

*[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[5-yodo-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 430)*

- 15 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 405, usando el compuesto 429 (8,46 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 2:8 seguido de 3:7 como eluyente dando el compuesto del título como un sólido.

## 20 Preparación 31

*[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil]-metanona (compuesto 431)*

- 25 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 406, usando el compuesto 430 (7,17 mmol) y etiniltrimetilsilano (7,17 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:8 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

## Preparación 32

- 30 *[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[5-etinil-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 432)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 407, usando el compuesto 431 (5,95 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

35

## Ejemplo 21

*[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[2-metil-5-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil]-metanona (compuesto 121)*

40

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 432 (2,06 mmol) y el compuesto 408 (2,06 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título.

45

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,1, 159,6 (d), 148,8, 147,0, 140,0, 137,5, 135,9 (d), 135,4, 134,0, 131,8, 128,4, 128,2, 127,8, 126,4, 124,2 (d), 120,8, 116,4 (d), 115,8, 112,3, 99,1, 65,8, 62,4, 50,6, 30,4, 25,2, 20,2, 19,4.

50

## Ejemplo 22

*[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[5-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 122)*

55

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 102, usando el compuesto 121 (1,63 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

60

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  194,8, 158,1 (d), 149,1, 145,2, 139,9, 136,6 (d), 135,7, 134,0, 133,9, 131,6, 128,4, 127,0, 126,3, 124,8, 122,7 (d), 121,9, 116,1 (d), 114,9, 111,8, 59,7, 52,3, 19,4.

## Ejemplo 23

*[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-[5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 123)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 432 (2,75 mmol) y el compuesto 410 (2,75 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de

## ES 2 341 473 T3

gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 20:80 a 65:35 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,1, 159,7 (d), 148,9, 147,1, 140,1, 137,6, 135,9 (d), 135,5, 134,0, 131,8, 128,4, 128,0, 127,8, 126,4, 124,2 (d), 121,0, 116,4 (d), 115,8, 112,3, 110,3, 74,1, 66,5, 52,4, 26,7, 25,2, 20,2.

5

### Ejemplo 24

*[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 124)*

10

A una solución del compuesto 123 (1,05 g, 2,02 mmol) en THF (10 ml) se le añadió HCl (10 ml, ac., 10, 1 N) y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua/ $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 10: 90 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

15

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  194,8, 158,1 (d), 149,1, 145,1, 139,9, 136,6 (d), 135,7, 134,0, 133,9, 131,6, 128,4, 127,0, 126,3, 124,8, 122,7 (d), 122,3, 116,0 (d), 114,9, 111,8, 70,3, 63,2, 53,0, 19,4.

20

### Ejemplo 25

*2-(4-{3-[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida (compuesto 125)*

25

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 432 (1,04 mmol) y el compuesto 411 (1,5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:80:20, 0:100:0 y 10:90:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

30

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  194,8, 167,1, 158,0 (d), 149,1, 145,2, 139,9, 136,6 (d), 135,8, 134,0, 133,9, 131,6, 128,2, 127,0, 126,3, 124,9, 123,0, 122,7 (d), 116,0 (d), 114,8, 111,8, 51,5, 19,4.

35

### Ejemplo 26

*[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-cloro-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 126)*

40

A un matraz que contenía una mezcla agitada de trifenilfosfina (39 mg, 0,15 mmol) y 4,5-dicloro-3,6-dioxo-ciclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitrilo (44,5 mg, 0,20 mmol) en DCM seco (3,0 ml), se le añadió azida de tetra-*N*-butilamonio (56 mg, 0,20 mmol) a TA. Después se añadió el compuesto 102 (46 mg, 0,10 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma.

45

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,1, 159,2 (dd), 155,6 (dd), 148,0, 147,0, 139,9, 137,8, 135,3, 133,8, 131,9, 129,0, 127,9, 127,8, 126,4, 124,5 (dd), 124,3 (dd), 120,8, 116,3, 112,7, 111,6 (dd), 104,9 (dd), 51,8, 42,4, 20,2.

50

### Preparación 33

*(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 433)*

55

Una mezcla de  $\text{NaN}_3$  (3,3 g),  $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml) y DCM (2,8 ml) se enfrió a 0°C con agitación. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (1,34 ml, 8,46 mmol), manteniendo la temperatura en el intervalo de -2 a 1°C. Después de 2 h la mezcla de reacción se separó en un embudo de separación. La fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se concentraron al vacío dando la azida trifluorometanosulfónica bruta que se usó a continuación.

60

A una suspensión del compuesto 429 (1,00 g, 2,82 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió una solución de sulfato de cobre (II) pentahidrato (35,2 mg, 0,14 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (4,0 ml), y TEA (1,18 ml, 8,45 mmol). La azida trifluorometanosulfónica bruta se añadió lentamente con agitación a la mezcla de reacción seguido de MeOH (5 ml). Después de 18 h a TA la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/ $\text{NaHCO}_3$  (ac.). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

## ES 2 341 473 T3

### Ejemplo 27

[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 127)

5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 101, usando el compuesto 433 (1,10 mmol) y 3-butin-1-ol (1,10 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 159,8 (d), 149,5, 146,3, 141,1, 138,1, 135,7 (d), 135,6, 134,8, 134,0, 132,5, 10 127,6, 124,5 (d), 122,2, 120,8, 119,9, 116,5 (d), 115,8, 112,4, 61,6, 28,8, 19,9.

### Preparación 34

15 (5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 434)

El compuesto 404 (5,40 g, 14,5 mmol) se disolvió en acetona (100 ml). Se añadió HCl concentrado (37%, 6,04 ml, 72 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió  $\text{NaNO}_2$  (1,20 g, 17,4 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (9 ml) y se añadió a la solución anterior durante 20 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 0°C - 2°C durante la adición. 20 La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 1 h, después de lo cual una solución de  $\text{NaN}_3$  (1,20 g, 17,4 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (12 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró al vacío dando el compuesto del título. El producto bruto se usó sin purificación adicional. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título como un sólido de color pardo. 25

### Ejemplo 28

30 [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 128)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 110, usando el compuesto 434 (6,87 mmol) y 3-butin-1-ol (8,24 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 159,4 (dd), 155,7 (dd), 148,4, 146,3, 140,8, 138,3, 135,5, 134,8, 133,8, 132,6, 128,4, 124,8 (dd), 124,1 (dd), 122,3, 120,9, 119,9, 116,2, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 61,6, 28,7, 20,0. 35

### Ejemplo 29

40 [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 129)

45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,125 mmol) y 2-metil-but-3-in-2-ol (0,125 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 30:70 a 70:30 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 159,4 (dd), 156,4, 155,8 (dd), 148,6, 140,8, 138,2, 135,5, 134,8, 133,8, 132,6, 128,2, 125,0 (dd), 124,1 (dd), 122,4, 120,9, 117,6, 116,1, 112,7, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 68,7, 30,5, 19,9.

50

### Ejemplo 30

1-(1-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etanona (compuesto 130)

55 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,125 mmol) y but-3-in-2-ona (0,125 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  193,6, 191,2, 159,0 (dd), 155,8 (dd), 149,9, 147,6, 140,9, 137,3, 134,3, 134,2, 133,8, 132,5, 126,7 (dd), 125,6, 125,5, 124,0 (dd), 122,0, 119,8, 115,0, 112,0 (dd), 111,8, 105,1 (dd), 27,3, 19,1. 60

### Ejemplo 31

65 {5-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 131)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,125 mmol) y 1,1-dimetil-prop-2-inilamina (0,125 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía

## ES 2 341 473 T3

ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 5:95 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,5, 140,8, 138,1, 135,4, 134,9, 133,8, 132,6, 128,3, 124,9 (dd), 124,1 (dd), 122,4, 120,8, 117,1, 116,1, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 31,2 (s a), 20,0.

### 5 Ejemplo 32

#### Éster metílico del ácido 1-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluorofenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 132)

10 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,50 mmol) y éster metílico del ácido propiónico (0,50 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,4, 161,0, 159,5 (dd), 155,8 (dd), 148,6, 141,1, 140,6, 139,3, 135,5, 15 134,0, 133,9, 132,8, 128,1, 125,6, 124,9 (dd), 124,0 (dd), 122,6, 121,0, 116,1, 112,9, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 52,4, 20,0.

### 20 Ejemplo 33

#### Ácido 1-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluorofenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 133)

25 A una suspensión del compuesto 132 (100 mg, 0,21 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (0,6 ml) y LiOH (25 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió EtOAc a la reacción y el pH se ajustó a 1-2 con HCl concentrado (37%, 6 gotas). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

30  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  193,6, 161,3, 159,0 (dd), 155,7 (dd), 149,8, 140,8, 140,7, 137,1, 134,3, 134,1, 133,8, 132,4, 127,0, 126,7 (dd), 125,5, 124,0 (dd), 121,9, 119,7, 114,9, 112,0 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 19,1.

### 35 Ejemplo 34

#### [2-Cloro-4-(2,4-difluorofenilamino)-fenil]-[5-(4-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 134)

40 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,125 mmol) y prop-2-in-1-ol (0,125 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 60:40 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,5, 148,4, 140,8, 138,5, 135,5, 134,7, 133,8, 132,7, 128,2, 124,8 (dd), 124,0 (dd), 121,0, 120,1, 116,1, 112,8, 111,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 56,6, 20,0.

### 45 Ejemplo 35

#### [2-Cloro-4-(2,4-difluorofenilamino)-fenil]-[5-[4-(3-hidroxi-propenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil]-metanona (compuesto 135)

50 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,15 mmol) y pent-2-en-4-in-1-ol (0,30 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 30:70 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  193,7, 158,9, 155,8, 149,8, 145,9, 140,8, 136,3, 134,3, 134,0, 133,2, 132,4, 126,6 (dd), 125,6, 124,0 (dd), 121,3, 119,3, 119,0, 116,8, 114,9, 112,0 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 60,9, 19,1.

### Preparación 35

#### 2-(1-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluorofenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (compuesto 435)

60 Una solución del compuesto 128 (250 mg, 0,53 mmol) en piridina seca (2,0 ml) se lavó abundantemente con argón y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (102 mg, 0,53 mmol) y se permitió que la reacción llegara a TA durante una noche con agitación.

## ES 2 341 473 T3

La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 25:75 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título.

5

### Preparación 36

*{5-[4-(2-Azido-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenilo (compuesto 436)*

10 Una mezcla de compuesto 435 (167 mg, 0,27 mmol), NaN<sub>3</sub> (26 mg, 0,40 mmol) y yoduro potásico (4,4 mg, 0,027 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50°C durante 18 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 50:50 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un aceite

15 amarillo.

### Ejemplo 36

20 *{5-[4-(2-Amino-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 136)*

A una solución del compuesto 436 (96 mg, 0,20 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadieron 3 gotas de agua y trifenilfosfina (102 mg, 0,39 mmol) y después se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH como eluyente dando el compuesto del título.  
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 194,8, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,4, 146,8, 140,8, 138,1, 135,5, 134,9, 133,8, 132,6, 128,4, 124,8 (dd), 124,1 (dd), 122,3, 120,8, 119,6, 116,2, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 41,6, 29,7, 20,0.

30

### Ejemplo 37

*(I-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-urea (compuesto 137)*

35 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 434 (0,15 mmol) y prop-2-inil-urea (0,30 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc como eluyente dando un sólido. La trituración en MeOH dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

40 <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 193,7, 158,9 (dd), 158,3, 155,8 (dd), 149,7, 147,2, 140,7, 136,3, 134,3, 134,2, 134,0, 132,4, 126,6 (dd), 125,6, 124,0 (dd), 121,4, 120,7, 119,2, 114,9, 112,0 (dd), 111,8, 105,0 (dd), 34,7, 19,1.

### Ejemplo 38

45 *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 138)*

50 El compuesto 435 (150 mg, 0,24 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmol) y morfolina (0,5 ml) se pusieron en un vial (8 ml). Se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (4 ml, 0,5 N) y después se extrajo dos veces con EtOAc (2 ml). Las fases orgánicas se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 10:90 como eluyente dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

55 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 194,8, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,4, 146,7, 140,7, 138,1, 135,4, 134,9, 133,8, 132,6, 128,4, 124,8 (dd), 124,1 (dd), 122,3, 120,9, 119,6, 116,2, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 66,8, 57,9, 53,5, 23,0, 20,0.

### Ejemplo 39

60 *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil](2-metil-5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-metanona (compuesto 139)*

65 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 138, usando el compuesto 435 (0,24 mmol) y 1-metil-piperazina (0,5 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 15:85 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 194,8, 148,4, 146,9, 140,8, 138,1, 135,5, 134,9, 133,8, 132,6, 128,4, 124,8 (dd), 124,1 (dd), 122,3, 120,9, 119,5, 116,2, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 57,5, 55,0, 52,7, 45,8, 23,4, 20,0.

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 40

[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-dietilamino-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 140)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 138, usando el compuesto 435 (0,24 mmol) y dietilamina (0,5 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 15:85 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 194,9, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,5, 147,0, 140,8, 138,0, 135,4, 134,9, 133,8, 132,5, 128,3, 124,9 (dd), 124,1 (dd), 122,3, 120,8, 119,6, 116,2, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 52,2, 46,9, 23,4, 20,0, 11,5.

## Ejemplo 41

[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 141)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 138, usando el compuesto 435 (0,24 mmol) y 2-amino-etanol (0,5 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 15:85 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 194,8, 148,6, 146,1, 140,8, 138,2, 135,4, 134,7, 133,9, 132,6, 128,2, 124,9 (dd), 124,1 (dd), 122,2, 120,8, 119,9, 116,1, 112,8, 111,8 (dd), 105,0 (dd), 60,0, 50,7, 48,1, 25,3, 19,9.

## Ejemplo 42

[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-propilaminoetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 142)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 138, usando el compuesto 435 (0,24 mmol) y propilamina (0,5 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 15:85 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 194,8, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,5, 146,3, 140,8, 138,2, 135,4, 134,8, 133,8, 132,6, 128,3, 124,8 (dd), 124,1 (dd), 122,3, 120,8, 119,8, 116,2, 112,8, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 51,1, 48,3, 25,2, 22,2, 20,0, 11,6.

## Preparación 37

[2-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-nitro-fenil}-metanona (compuesto 437)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (0,56 mmol) y 4-fluoro-2-metil-fenilamina (0,56 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## Preparación 38

(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 438)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 437 (0,41 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Preparación 39

(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 439)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 438 (0,29 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 43

[2-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 143)

5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 439 (0,29 mmol) y but-3-in-1-ol (0,40 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 5:95 como eluyente dando el compuesto del título.

10  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  193,5, 159,5 (d), 151,2, 145,7, 141,1, 136,3 (d), 135,9, 134,6, 134,4, 134,2 (d), 132,3, 127,1 (d), 124,3, 121,0, 120,6, 118,8, 117,4 (d), 114,2, 113,5 (d), 111,1, 60,1, 29,1, 19,0, 17,6.

## Preparación 40

15 [2-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-{(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 440)}

20 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (0,56 mmol) y 2-metoxi-fenilamina (0,56 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## Preparación 41

25 (5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 441)

30 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 440 (0,28 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Preparación 42

35 (5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 442)

35 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 441 (0,27 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Ejemplo 44

40 [2-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 144)

45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 442 (0,27 mmol) y but-3-in-1-ol (0,30 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 20:80 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  193,6, 152,4, 150,2, 145,6, 141,1, 135,9, 134,4, 134,2, 134,0, 132,3, 128,2, 125,3, 124,6, 123,4, 121,0, 120,6, 118,8, 115,1, 112,2, 111,7, 60,1, 55,4, 29,1, 19,0.

50

## Preparación 43

55 [2-Cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 443)}

55 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (0,56 mmol) y 4-cloro-2-metil-fenilamina (0,56 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 25:75 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

60

## Preparación 44

65 (5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 444)

65

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 443 (0,24 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 45

*(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 445)*

- 5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 444 (0,09 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Ejemplo 45

10 *[2-Cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 145)*

- 15 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 445 (0,03 mmol) y but-3-in-1-ol (0,06 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 30:70 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título. <sup>13</sup>C RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,7, 149,5, 146,2, 141,1, 138,2, 136,4, 135,7, 134,7, 134,1, 132,6, 131,2, 130,8, 127,4, 127,2, 125,6, 122,1, 120,7, 120,1, 115,8, 112,4, 61,5, 28,6, 19,9, 17,9.

## Preparación 46

*[2-Cloro-4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-{(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 446)}*

- 25 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (0,56 mmol) y 4-metoxi-fenilamina (0,56 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 35:65 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## Preparación 47

*(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 447)*

- 35 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 446 (0,31 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Preparación 48

40 *(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 448)*

- 45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 447 (0,08 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Ejemplo 46

50 *[2-Cloro-4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 146)*

- 55 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 448 (0,03 mmol) y but-3-in-1-ol (0,06 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 30:70 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título. <sup>13</sup>C RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,7, 157,3, 150,5, 146,2, 141,4, 138,1, 135,8, 134,6, 134,2, 132,5, 132,2, 126,5, 125,3, 122,1, 120,6, 120,1, 115,2, 115,0, 111,8, 61,5, 55,6, 28,6, 19,9.

## Ejemplo 47

60 *[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-ethylamino-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 147)*

- 65 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 138, usando el compuesto 435 (0,24 mmol) y clorhidrato de etilamina (0,55 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100 a 15:85 como eluyente dando el compuesto del título. <sup>13</sup>C RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 159,4 (dd), 155,8 (dd), 148,6, 144,7, 140,8, 138,3, 135,4, 134,6, 133,9, 132,6, 128,2, 124,9 (dd), 124,1 (dd), 122,2, 120,8, 120,4, 116,1, 112,7, 111,7 (dd), 105,0 (dd), 46,5, 42,8, 23,2, 19,9, 12,1.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 49

### (4-Bromo-2-metil-fenil)-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 449)

5 La reacción se ejecutó en una atmósfera de argón usando silicato seco. Se disolvió 4-bromo-2-metilyodobenceno (2,40 ml, 16,8 mmol) en THF seco (15 ml) y se enfrió a -60°C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 8,4 ml, 16,8 mmol) con agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40°C y la mezcla se agitó a -40°C durante 4 h. El compuesto 401 (4,62 g, 16,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a -40°C durante 3 h después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Se añadió 10 una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo (40-60) 1:6,1:4, 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como un compuesto de color amarillo.

15

## Preparación 50

### (5-Amino-2-metil-fenil)-(4-bromo-2-metil-fenil)-metanona (compuesto 450)

20 El compuesto 449 (1,85 g, 5,54 mmol) se disolvió en MeOH (75 ml). Se añadieron polvo de zinc (3,62 g, 55,4 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (1,48 g, 27,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de refugio durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Decalite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 30:70 25 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

25

## Preparación 51

### (5-Azido-2-metil-fenil)-(4-bromo-2-metil-fenil)-metanona (compuesto 451)

30 El compuesto 450 (1,91 g, 6,28 mmol) se disolvió en acetona (45 ml). Se añadió HCl concentrado (37%, 2,61 ml, 31 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (520 mg, 7,54 mmol) en H<sub>2</sub>O (4,5 ml) y se añadió a la solución anterior durante 20 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 0°C - 2°C durante la 35 adición. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos, después de lo cual una solución de NaN<sub>3</sub> (618 mg, 9,42 mmol) en H<sub>2</sub>O (13 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (2 x 75 ml) y se agitaron y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío dando el compuesto del título. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

40

## Preparación 52

### (4-Bromo-2-metil-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metilfenil}-metanona (compuesto 452)

45 A una solución del compuesto 451 (170 mg, 0,51 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió but-3-in-1-ol (39 µl, 0,51 mmol). Una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidrato (5,0 mg, 0,020 mmol) y ascorbato sódico (20 mg, 0,10 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El matraz se cerró y se agitó durante 24 h a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAcagua. 50 La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 40:60 a 95:5 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color blanco.

55

## Ejemplo 48

### [4-(2,4-Difluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 148)

60 El compuesto 452 (78 mg, 0,19 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano seco (1 ml) en un recipiente de 8 ml con tapón de rosca. Se añadió 2,4-difluoroanilina (20 µl, 0,19 mmol) y se sopló argón sobre la mezcla. Se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 mg, 0,57 mmol), BINAP (5 mg, 0,008 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0,008 mmol) y se sopló argón a través de la mezcla y el recipiente con tapón de rosca se cerró. La mezcla se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción 65 se filtró a través de Decalite y el filtrado se concentró al vacío sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 40:60 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.

## ES 2 341 473 T3

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 197,1, 158,9 (dd), 155,4 (dd), 147,6, 146,3, 143,3, 142,3, 137,1, 135,3, 134,7, 132,2, 128,2, 124,7 (dd), 124,0 (dd), 121,5, 120,0, 119,9, 118,0, 111,4 (dd), 111,2, 104,8 (dd), 61,6, 28,7, 22,2, 19,6.

### 5 Ejemplo 49

*[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 149)*

10 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3-cloro-4-fluoro-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 196,4, 152,6 (d), 147,6, 145,8, 142,3, 142,3, 138,6 (d), 135,3 (d), 134,4, 132,2, 126,9, 121,1, 120,7, 120,5, 120,0 (d), 119,9 (d), 118,4, 117,7, 117,5 (d), 111,3, 60,2, 29,2, 22,0, 18,9.

### Ejemplo 50

20 *{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-(2-metil-4-fenilamino-fenil)-metanona (compuesto 150)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y anilina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 197,0, 147,9, 146,3, 143,4, 142,5, 140,4, 137,0, 135,5, 134,6, 132,2, 129,5, 127,6, 123,5, 121,4, 121,0, 119,9, 118,1, 111,4, 61,6, 28,7, 22,3, 19,5.

### Ejemplo 51

30 *1-[3-(4-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil}-3-metilfenilamino)-fenil]-etanona (compuesto 151)*

35 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 1-(3-amino-fenil)-etanona (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 197,8, 197,1, 147,1, 146,3, 143,3, 142,3, 141,2, 138,5, 137,1, 135,3, 134,7, 132,3, 129,8, 128,5, 124,8, 123,2, 121,5, 120,0, 119,9, 119,6, 118,7, 111,8, 61,6, 28,7, 26,7, 22,2, 19,6.

40

### Ejemplo 52

45 *3-(4-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil}-3-metilfenilamino)-benzonitrilo (compuesto 152)*

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3-amino-benzonitrilo (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 196,5, 146,5, 145,7, 142,4, 142,1, 142,1, 135,4, 135,0, 134,5, 132,2, 130,7, 127,7, 124,9, 123,3, 121,1, 120,7, 120,6, 118,8, 118,6, 118,5, 112,2, 60,2, 29,2, 21,9, 18,9.

### Ejemplo 53

55 *{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-{2-metil-4-(3-trifluorometil-fenilamino)-fenil}-metanona (compuesto 153)*

60 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3-trifluorometil-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 196,5, 146,8, 145,7, 142,3, 142,2, 142,1, 135,3, 135,1, 134,4, 132,2, 130,6, 130,2 (c), 127,6, 124,1 (c), 122,0, 120,7, 120,5, 118,5, 117,7 (c), 114,9 (c), 112,0, 60,2, 29,2, 21,9, 18,9.

65

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 54

[4-(3,4-Difluoro-fenilamino-2-metil-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 154)]

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3,4-difluoro-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  196,4, 149,6 (dd), 147,5, 145,7, 144,7 (dd), 142,3, 142,2, 138,4 (dd), 135,3, 135,2, 134,4, 132,1, 127,0, 120,7, 120,5, 118,4, 117,9 (d), 117,7, 116,0 (dd), 111,4, 108,5 (d), 60,2, 29,2, 22,0, 18,9.

## Ejemplo 55

[4-(3,4-Dimetil-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 155)]

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3,4-dimetil-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  196,0, 148,9, 145,7, 142,7, 142,3, 138,4, 137,1, 135,5, 135,1, 134,4, 132,0, 130,5, 130,2, 125,4, 121,9, 120,7, 120,2, 118,2, 118,0, 117,0, 110,4, 60,2, 29,2, 22,2, 19,5, 18,8, 18,7.

25

## Ejemplo 56

[4-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 156)]

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3-cloro-2-metil-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197,0, 148,6, 146,3, 143,5, 142,5, 139,9, 137,0, 135,7, 135,5, 134,6, 132,2, 130,9, 127,5, 127,1, 126,0, 122,4, 121,3, 119,9, 119,9, 117,8, 111,1, 61,6, 28,7, 22,3, 19,5, 15,0.

40 Ejemplo 57

[4-(3,4-Dicloro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 157)]

45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y 3,4-dicloro-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM/éter de petróleo (40-60) 0:50:50, 0:100:0 y 5:95:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  196,4, 146,4, 145,6, 142,0, 141,9, 141,6, 135,3, 134,9, 134,3, 132,1, 131,5, 131,0, 127,6, 122,5, 120,6, 120,5, 119,7, 118,6, 118,4, 112,2, 60,1, 29,1, 21,8, 50 18,8.

## Ejemplo 58

55 *N*-(3-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoyl}-3-metilfenilamino)-fenil]-acetamida (compuesto 158)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 452 (0,13 mmol) y *N*-(3-amino-fenil)-acetamida (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando NH<sub>3</sub> (ac.)/MeOH/OCM 0:0:100, 1:9:90 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  196,1, 168,2, 147,9, 145,6, 142,4, 142,0, 141,2, 140,1, 135,1, 135,0, 134,3, 131,9, 129,3, 126,0, 120,6, 120,2, 118,2, 117,6, 114,2, 112,7, 111,1, 110,0, 60,1, 29,1, 24,0, 22,1, 18,7.

65

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 53

### (4-Bromo-2-cloro-fenil)-(2-cloro-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 453)

5 La reacción se ejecutó en una atmósfera de argón usando silicato seco.

Se disolvió 4-bromo-2-cloro-yodobenceno (5,00 g, 15,8 mmol) en THF seco (25 ml) y se enfrió a -35°C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 8,27 ml, 16,5 mmol) con agitación durante 90 minutos. Una solución de ZnCl<sub>2</sub> (2,17 g, 15,9 mmol) en THF seco (35 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción a -35°C. Se permitió que la mezcla de reacción llegara a TA después de 1 h y una solución de cloruro de 2-cloro-5-nitro-benzoilo (3,64 g, 16,5 mmol) en THF (45 ml) se añadió seguido de Cu(OAc)<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O (63 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua/HCl (1 N). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM/éter de petróleo (40-60) 1:6; 1:4 y 1:2 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

## Preparación 54

### (5-Amino-2-cloro-fenil)-(4-bromo-2-cloro-fenil)-metanona (compuesto 454)

20 El compuesto 453 (2,17 g, 5,79 mmol) se suspendió en MeOH (50 ml). Se añadió SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (5,49 g, 28,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando DCM/éter de petróleo (40-60) 50:50 a 100:0 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

## 30 Preparación 55

### (5-Azido-2-cloro-fenil)-(4-bromo-2-cloro-fenil)-metanona (compuesto 455)

35 El compuesto 454 (1,21 g, 3,51 mmol) se disolvió en acetona (25 ml). Se añadió HCl concentrado (37%, 1,46 ml, 17,5 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (291 mg, 4,21 mmol) en H<sub>2</sub>O (2,5 ml) y se añadió a la solución anterior durante 20 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 0°C - 2°C durante la adición. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos, después de lo cual una solución de NaN<sub>3</sub> (348 mg, 5,31 mmol) en H<sub>2</sub>O (7,5 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. Se añadió H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (2 x 75 ml) con agitación y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío dando el compuesto del título. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

## Preparación 56

### 45 (4-Bromo-2-cloro-fenil)-(2-cloro-5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-metanona (compuesto 456)

A una solución del compuesto 455 (1,32 g, 3,56 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió but-3-in-1-ol (0,3 ml, 3,91 mmol). Una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidrato (36 mg, 0,14 mmol) y ascorbato sódico (141 mg, 0,71 mmol) en agua (3,2 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El matraz se cerró y se agitó durante 24 h a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 40:60 a 95:5 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color blanco.

55

## Ejemplo 59

### [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-[2-cloro-5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil]metanona (compuesto 159)

60

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 456 (0,91 mmol) y 2,4-difluoro-fenilamina (0,91 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando MeOH/DCM 0:100, 10:90 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 191,1, 159,6 (dd), 155,9 (dd), 149,1, 146,7, 141,1, 136,1, 135,7, 134,5, 131,7, 131,6, 126,9, 125,1 (dd), 123,8 (dd), 122,8, 121,0, 119,9, 116,1, 112,8, 111,7 (dd), 105,1 (dd), 61,5, 28,7

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 57

*(2-Cloro-4-(3-fluoro-fenilamino)-fenil)-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 457)*

- 5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (2,82 mmol) y 3-fluoro-fenilamina (2,82 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 30:70 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## 10 Preparación 58

*(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(3-fluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 458)*

- 15 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 457 (2,25 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## 20 Preparación 59

*(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(3-fluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 459)*

- 25 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 458 (1,83 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:9 y 1:6 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## Ejemplo 60

- 30 *[2-Cloro-4-(3-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 160)*

- 35 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 459 (0,26 mmol) y but-3-in-1-ol (0,29 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 6:1 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 163,6 (d), 147,6, 146,3, 141,8 (d), 140,7, 138,3, 135,4, 134,8, 133,8, 132,6, 130,9 (d), 128,7, 122,4, 120,9, 120,0, 117,1, 116,1 (d), 113,7, 110,5 (d), 107,6 (d), 61,6, 28,7, 20,0.

## 40 Preparación 60

*[2-Cloro-4-(3-cloro-fenilamino)-fenil)-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 460)*

- 45 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (2,82 mmol) y 3-cloro-fenilamina (3,10 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 30:70 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## 50 Preparación 61

*(5-Amino-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(3-cloro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 461)*

- 55 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 460 (2,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

## 60 Preparación 62

*(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(3-cloro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 462)*

- 65 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 461 (1,40 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:6 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

# ES 2 341 473 T3

## Ejemplo 61

[2-Cloro-4-(3-cloro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 161)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 462 (0,23 mmol) y but-3-in-1-ol (0,28 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 6:1 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 146,3, 141,4, 140,7, 138,3, 135,4, 135,3, 134,8, 133,8, 132,6, 130,7, 128,7, 123,8, 122,4, 120,9, 120,7, 120,0, 117,1, 113,6, 61,6, 28,7, 20,0.

## Preparación 63

(2-Cloro-4-m-tolilamino-fenil)-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanona (compuesto 463)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (2,82 mmol) y 3-metil-fenilamina (3,10 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 5:95 a 30:70 como eluyente dando el compuesto del título.

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 463 (1,78 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

## Preparación 64

(5-Amino-2-metil-fenil)-(2-cloro-4-m-tolilamino-fenil)-metanona (compuesto 464)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 463 (1,78 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 464 (1,17 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:9 y 1:6 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

## Ejemplo 62

(2-Cloro-4-m-tolilamino-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 162)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 465 (0,25 mmol) y but-3-in-1-ol (0,30 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 6:1 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 148,9, 146,3, 141,1, 139,7, 139,6, 138,1, 135,6, 134,8, 134,0, 132,5, 129,5, 127,5, 125,2, 122,3, 122,2, 120,7, 119,9, 118,7, 116,3, 112,8, 61,6, 28,7, 21,5, 19,9.

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 414, usando el compuesto 402 (2,82 mmol) y 3-metoxi-fenilamina (3,10 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 30:70 como eluyente dando el compuesto del título.

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 415, usando el compuesto 466 (2,32 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:2 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

# ES 2 341 473 T3

## Preparación 68

(5-Azido-2-metil-fenil)-[2-cloro-4-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 468)

5 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 416, usando el compuesto 467 (1,77 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:9 y 1:6 como eluyente dando el compuesto del título.

## Ejemplo 63

[2-Cloro-4-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 163)

15 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 116, usando el compuesto 468 (0,22 mmol) y but-3-in-1-ol (0,28 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 6:1 como eluyente dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 160,8, 148,5, 141,1, 141,0, 138,1, 135,5, 134,8, 133,9, 132,6, 130,4, 127,8, 122,2, 120,7, 119,9, 116,6, 113,6, 113,2, 109,4, 107,3, 61,6, 55,4, 28,7, 19,9.

20

## Preparación 69

(5-Amino-2-metil-fenil)-(4-bromo-2-cloro-fenil)-metanona (compuesto 469)

25 El compuesto 402 (5,09 g, 14,4 mmol) se disolvió en MeOH (200 ml). Se añadieron polvo de zinc (9,38 g, 144 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3,84 g, 71,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de refugio durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Decalite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente continuo usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 0:100 a 20:80 como eluyente dando el compuesto del título como un jarabe de color amarillo.

30

## Preparación 70

35 (5-Azido-2-metil-fenil)-(4-bromo-2-cloro-fenil)-metanona (compuesto 470)

El compuesto 469 (1,00 g, 3,08 mmol) se disolvió en acetona (23 ml). Se añadió HCl concentrado (37%, 1,30 ml, 15 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió  $\text{NaNO}_2$  (255 mg, 3,70 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2,3 ml) y se añadió a la solución anterior durante 20 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 0°C - 2°C durante la 40 adición. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos, después de lo cual una solución de  $\text{NaN}_3$  (303 mg, 4,60 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (7 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y EtOAc (2 x 50 ml) y se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 1:20 como eluyente dando el compuesto del título 45 como un jarabe de color amarillo.

46

## Preparación 71

50 (4-Bromo-2-cloro-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metilfenil}-metanona (compuesto 471)

A una solución del compuesto 470 (1,04 g, 2,97 mmol) en etanol (18 ml) se le añadió but-3-in-1-ol (225  $\mu\text{l}$ , 2,97 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidrato (30 mg, 0,12 mmol) y una solución de ascorbato sódico (119 mg, 0,6 mmol) en agua (3,0 ml). El matraz se cerró y se agitó durante 24 h a TA en atmósfera de argón. Después de 18 h se añadió but-55 3-in-1-ol (225  $\mu\text{l}$ , 2,97 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidrato (30 mg, 0,12 mmol) y una solución de ascorbato sódico (119 mg, 0,6 mmol) en agua (3,0 ml). Después de 2 h la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAcagua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo (40-60) 3:1 como eluyente dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

56

## Ejemplo 64

[2-Cloro-4-(2,3-dicloro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 164)

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 471 (0,13 mmol) y 2,3-dicloro-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

## ES 2 341 473 T3

usando MeOH/DCM 1:20 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 146,4, 140,4, 139,1, 138,5, 135,1, 134,8, 134,0, 133,5, 132,7, 130,0, 127,6, 124,3, 123,2, 122,5, 121,0, 119,9, 118,6, 117,4, 115,2, 61,5, 28,7, 20,1.

5

### Ejemplo 65

[2-Cloro-4-(3,5-dimetil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 165)

10

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 471 (0,13 mmol) y 3,5-dimetil-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH/DCM 1:20 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,8, 149,2, 146,3, 141,2, 139,6, 139,4, 137,9, 135,6, 134,7, 134,1, 132,5, 126,9, 126,0, 122,1, 120,5, 120,0, 119,3, 116,3, 112,7, 67,1, 61,5, 28,8, 21,3, 19,8.

15

### Ejemplo 66

20 [2-Cloro-4-(2,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 166)

25 La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 471 (0,13 mmol) y 2,5-difluoro-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH/DCM 1:20 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 158,8 (d), 150,2 (d), 146,3 (d), 140,4, 138,4, 135,2, 134,8, 133,5, 132,7, 129,9, 122,5, 121,0, 119,9, 117,9, 116,6 (dd), 114,5, 109,5 (dd), 107,1 (d), 61,6, 28,7, 20,1.

30

### Ejemplo 67

[2-Cloro-4-(3,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 167)

35

La reacción se realizó de forma similar a la descrita en la preparación del compuesto 148, usando el compuesto 471 (0,13 mmol) y 3,5-difluoro-fenilamina (0,13 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH/DCM 1:20 como eluyente dando el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195,0, 163,8 (dd), 146,6, 146,4, 143,1 (t), 140,5, 138,4, 135,2, 134,8, 133,6, 132,7, 132,6, 132,3, 129,4, 122,5, 121,0, 120,1, 118,1, 114,5, 102,2 (m), 98,2 (t), 61,5, 28,8, 20,0.

40

45

50

55

60

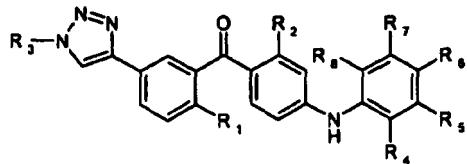
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general Ia o Ib

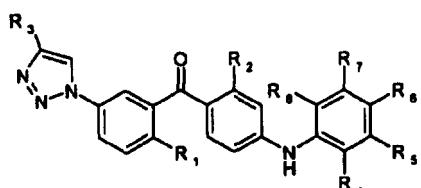
5

10



15

20



25

30 en las que

R<sub>1</sub> es metilo, cloro, bromo, o metoxi;

R<sup>2</sup> es cloro o metilo;

35

R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, amino C<sub>1-6</sub>, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-6</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub> carbamoilo, o amino C<sub>1-6</sub> carbonilo,

40

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilo, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbamoilo, amino C<sub>1-4</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub> tio, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, amino, imino, amino C<sub>1-4</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub> imino, alquil C<sub>1-4</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o heterocicloalquenilo C<sub>2-6</sub>,

45

donde dicho alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilo, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbamoilo, amino C<sub>1-4</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub> tio, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, amino, imino, amino C<sub>1-4</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub> imino, alquil C<sub>1-4</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o heterocicloalquenilo C<sub>2-6</sub>,

50

están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -NH<sub>2</sub>, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,

o R<sub>3</sub> representa hidrógeno, hidroxi, o carboxi;

55

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, -NH<sub>2</sub>, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, acetilo, acetamido, metilo, o etilo;

60

con la condición de que el compuesto no sea [4-(2-aminofenil)amino]-2-clorofenil]-[2-metil-5-[1-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-fenil]-metanona o [4-[(2-aminofenil)amino]-2-clorofenil]-[5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilfenil]-metanona;

65

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

# ES 2 341 473 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo, ureido, o amino C<sub>1-6</sub> carbonilo,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo,

5 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilo, ureido, tioureido, alquil C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbamoilo, amino C<sub>1-4</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub> tio, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, amino, imino, amino C<sub>1-4</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-4</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub> imino, alquil C<sub>1-4</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub>,

10 heterocicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o heterocicloalquenilo C<sub>2-6</sub>, estando los 27 últimos opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -NH<sub>2</sub>, mercapto, trifluorometilo, ciano, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,

15 o R<sub>3</sub> representa hidrógeno, hidroxi, o carboxi.

15

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sup>8</sup>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilo, o etilo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, -NH<sub>2</sub>, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, acetilo, acetamido, metilo, o etilo, y en el que R<sub>4</sub> y R<sup>8</sup>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, halógeno, hidroxi, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, acetilo, acetamido, metilo, o etilo.

25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, flúor o cloro.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que al menos tres de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, o R<sub>8</sub> representan hidrógeno.

30

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> representan hidrógeno, o, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> representan hidrógeno, o en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> representan hidrógeno.

35 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, o R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> representan hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es cloro.

40 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, mercapto, -NH<sub>2</sub>, carboxi, CONH<sub>2</sub>, nitro, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> carbonilo, ureido C<sub>1-2</sub>, tioureido C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-2</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-2</sub> carboniloxi, alcoxi C<sub>1-2</sub> sulfoniloxi, alcoxi C<sub>1-2</sub> carbamoilo, amino C<sub>1-2</sub> carbonilo, alquil C<sub>1-2</sub> tio, amino C<sub>1-2</sub>, imino C<sub>1-2</sub>, amino C<sub>1-2</sub> sulfonilo, amino C<sub>1-2</sub> carboniloxi, alquil C<sub>1-2</sub> sulfonilamino, alcoxi C<sub>1-2</sub> imino, alquil C<sub>1-2</sub> carbonilamino, alquil C<sub>1-2</sub> sulfonilo, heteroarilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>3-5</sub>, estando los 22 últimos opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, -NH<sub>2</sub>, carboxi, CONH<sub>2</sub> oxo, o alquilo C<sub>1-3</sub>.

50 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, -NH<sub>2</sub>, carboxi, cloro, CONCH<sub>2</sub>, oxo, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> carbonilo, ureido C<sub>0-2</sub>, amino C<sub>1-2</sub> carbonilo, amino C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-2</sub> sulfonilamino, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, estando los 8 últimos opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi o alquilo C<sub>1-2</sub>.

55

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R<sub>3</sub> representa metilo, etilo, propilo, propenilo, todos los cuales están sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, CONH<sub>2</sub>, oxo, dietilamino, etilaminocarbonilo, metilo, hidroximetilo, pirrolidinilo, morfolinilo, cloro, H<sub>2</sub>N-C(O)-NH-, metoxicarbonilo, metoxi, -NH<sub>2</sub>, etoxicarbonilo, etoxi, 60 metilsulfonilamino, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxolanilo, etilamino, piperazinilo, los cuatro últimos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en metilo o etilo.

65 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R<sub>3</sub> es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, carbamoilmethyl, 2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo, sulfonilaminopropilo, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetilo, 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etilo, 3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propilo, etoxicarbonilmethyl, carboximethyl, etilaminocarbonilmethyl, (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)aminocarbonilmethyl, 1-pirrolidin-1-il-eta-nona, 1-morfolin-4-il-eta-nona, 2-cloroetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, acetilo, 1-amino-1-metil-etilo, metoxicarbonilo,

carboxi, hidroxietilo, 3-hidroxi-propenilo, 2-amino-etilo, metilurea, 2-morfolin-4-il-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-etilo, 2-dietilamino-etilo, 2-(2-hidroxi-etilamino)-etilo, propilaminoetilo, o dietilamina.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula general Ia.

5 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula general Ib.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 seleccionado entre el grupo que consiste en [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-{1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]}-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil)-metanona (compuesto 101), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 102), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-{1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]}-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil)-metanona (compuesto 103), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 104), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)}-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 105), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 106), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-1-(2,3)triazol-1-il)-acetamida (compuesto 107), Amida del ácido 3-(4-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-propano-1-sulfónico (compuesto 108), *N*-(2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-metanosulfonamida (compuesto 109), Éster etílico del ácido (4-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-acético (compuesto 110), Ácido (4-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-acético (compuesto 111), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-*N*-etil-acetamida (compuesto 112), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida (compuesto 113), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona (compuesto 114), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona (compuesto 115), [2-Cloro-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 116), (2-Cloro-4-o-tolilamino-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 117), [2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 118), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metoxi-5-{1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]}-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil)-metanona (compuesto 119), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metoxi-fenil}-metanona (compuesto 120), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-{1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]}-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-fenil)-metanona (compuesto 121), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 122), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 123), [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 124), 2-(4-{3-[2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida (compuesto 125), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[1-(2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil)-4-metil-fenil})-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 126) [2-Cloro-4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 127), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuestos 129), 1-(1-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etanona (compuesto 130), {5-[4-(1-Amino-1-metiletil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 131), Éster metílico del ácido 1-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 132), Ácido 1-{3-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil} 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 133), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-(4-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 134), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(3-hidroxi-propenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 135), {5-[4-(2-Amino-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 136), (1-{3-[2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-benzoil]-4-metil-fenil})-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-urea (compuesto 137), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-morfolin-4-il-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 138), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etyl]}-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-metanona (compuesto 139), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-dietilamino-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 140), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 141), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-metil-5-[4-(2-propilaminoetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 142), [2-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 143), [2-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 144), [2-Cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 145), [2-Cloro-4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 146), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-ethylamino-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 147), [4-(2,4-Difluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 148), [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 149), {5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-metil-4-fenilamino-fenil]-metanona (compuesto 150), 1-[3-{4-[5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil]}-3-metil-fenilamino-fenil]-etanona (compuesto 151), 3-{4-[5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil]}-3-metilfenilamino-benzonitrilo (compuesto 152), {5-[4-(2-Hidroxi-etyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-[2-metil-

4-(3-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-metanona (compuesto 153), [4-(3,4-Difluoro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 154), [4-(3,4-Dimetil-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 155), [4-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 156), [4-(3,4-Dicloro-fenilamino)-2-metil-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 157), *N*-[3-(4-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoil}-3-metil-fenilamino)-fenil]-acetamida (compuesto 158), [2-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenilamino)-fenil]-{2-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metanona (compuesto 159), [2-Cloro-4-(3-fluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 160), [2-Cloro-4-(3-cloro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 161), (2-Cloro-4-m-tolilamino-fenil)-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 162), [2-Cloro-4-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 163), [2-Cloro-4-(2,3-dicloro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 164), [2-Cloro-4-(3,5-dimetil-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 165), [2-Cloro-4-(2,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 166), y [2-Cloro-4-(3,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-fenil}-metanona (compuesto 167).

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende adicionalmente otro componente activo seleccionado entre el grupo que consiste en glucocorticoides, análogos de vitamina D, anti-histaminas, antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metil xantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes reductores de colesterol en suero, retinoides, sales de zinc y salicilazosulfapiridina.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para usar como un medicamento.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para usar como un agente anti-inflamatorio o un agente anti-cáncer.

21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la preparación de un medicamento para la profilaxis, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones inflamatorias, o enfermedades o afecciones oftálmicas.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o mejora del cáncer.

23. El uso de la reivindicación 21, en el que el medicamento esté destinado a la administración junto con otro componente activo seleccionado entre el grupo que consiste en glucocorticoides, análogos de vitamina D, anti-histaminas, antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metil xantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes reductores de colesterol en suero, retinoides, sales de zinc y salicilazosulfapiridina.

24. El uso de la reivindicación 21 ó 23, en el que la enfermedad o afección inflamatoria es asma, alergia, artritis, artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria crónica del intestino, enfermedad de Crohn, inflamaciones neurológicas, enfermedades inflamatorias del ojo, trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, psoriasis, dermatitis atópica, acné, uveítis, sepsis, choque séptico u osteoporosis.

25. El uso de la reivindicación 21, en el que la enfermedad oftálmica es degeneración macular aguda o degeneración macular relacionada con la edad.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento, prevención, o mejora de enfermedades o afecciones inflamatorias, cáncer o enfermedades o afecciones oftálmicas.