



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 596**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03789871 .5**

86 Fecha de presentación : **20.11.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1567507**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Derivados de 1,2,3-triazol-amida como inhibidores de citocinas.**

30 Prioridad: **27.11.2002 US 430519 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US

72 Inventor/es: **Cogan, D. A.;**
Hao, M.-H.;
Qian, K. C. y
Swinamer, A. D.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

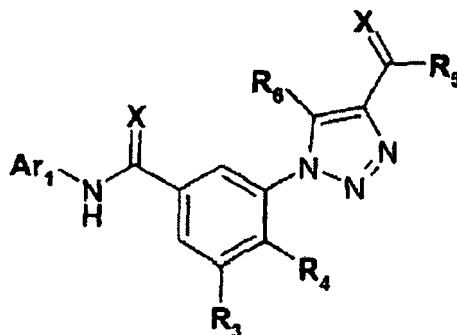
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,3-triazol-amida como inhibidores de citocinas.

1. Ámbito técnico

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



Los compuestos de la invención inhiben la producción de citocinas que intervienen en los procesos inflamatorios y, por ello, son útiles para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos que conllevan inflamación, por ejemplo la enfermedad inflamatoria crónica. Esta invención se refiere además a procesos para la obtención de estos compuestos y a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

2. Información sobre antecedentes

El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) son importantes entidades biológicas, denominadas colectivamente citocinas proinflamatorias, que desempeñan un papel importante en las enfermedades mediadas por citocinas. Estas, entre otras moléculas afines diversas, median la respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento inmunológico de agentes infecciosos. La respuesta inmunológica desempeña un papel importante en la limitación y en el control de las infecciones patógenas.

Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias están asociados además con un gran número de enfermedades de autoinmunidad, por ejemplo el síndrome del shock tóxico, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la diabetes y la enfermedad del intestino inflamatorio (Dinarello, C.A. y col., Rev. Infect. Disease 6, 51, 1984). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación exacerba o provoca gran parte de la patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide queda invadido por células inflamatorias, lo cual se traduce en la destrucción del cartilago y del hueso (Koch, A.E. y col., J. Invest. Med. 43, 28-38, 1995). Los estudios sugieren que los cambios inflamatorios mediados por citocinas pueden estar involucrados en la patogénesis de células endoteliales, incluida la restenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) (Tashiro, H. y col., Coron. Artery Dis. 12(2), 107-13, mar. 2001). Una estrategia terapéutica importante y aceptada para la potencial intervención farmacológica en estas enfermedades es la reducción de las citocinas proinflamatorias, por ejemplo el TNF (también aludido en su forma secretada sin células como TNF α) y la IL-1 β . Actualmente se hallan en fase de estudio clínico numerosas terapias anti-citocina. Se ha probado la eficacia de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF α en un gran número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody", congreso de IBC sobre antagonistas de citocinas, Philadelphia, PA, 24-5 de abril de 1997). Estos incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C. y col., British J. Rheum. 35, 334-342, 1997; y Stack, W.A. y col., Lancet 349, 521-524, 1997). Se cree que el anticuerpo monoclonal funciona uniéndose tanto al TNF α soluble como al TNF fijado sobre membrana.

Se ha diseñado un TNF α soluble que interacciona con el TNF α . La estrategia es similar a la descrita antes para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α ; ambos agentes se fijan sobre el TNF α soluble, con lo cual reducen su concentración. Una versión de este constructo, llamado Enbrel (Immunex, Seattle, WA) ha puesto recientemente de manifiesto su eficacia en un ensayo clínico de fase III para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower y col., Nature Biotechnology 15, 1240, 1997). Otra versión del receptor de TNF α , el Ro 45-2081 (Hoffmann-LaRoche Inc., Nutley, NJ) ha probado su eficacia en varios modelos animales de inflamación pulmonar alérgica y de lesión pulmonar aguda. El Ro 45-2081 es una molécula química recombinante, construida a partir del receptor de TNF humano soluble de 55 kDa, fusionado con la zona bisagra del gen IgG1 de cadena larga y expresado en células eucariotas (Renzetti y col., Inflamm. Res. 46, S143, 1997).

Como molécula efectora inmunológica, la IL-1 interviene en un gran número de procesos patológicos. Se ha examinado el antagonista de receptor de IL-1 (IL-1ra) en ensayos clínicos con humanos. Se ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Anril, Amgen). En un ensayo clínico de fase III en humanos, el IL-1ra

reduce el índice de mortalidad en pacientes que sufren el síndrome del shock séptico (Dinarello, *Nutrition* 11, 492, 1995).

La osteoartritis es una enfermedad de progresión lenta, caracterizada por la destrucción del cartílago articular. La IL-1 se detecta en el líquido sinovial y en la estructura del cartílago de articulaciones osteoartíticas. Se ha constatado que los antagonistas de la IL-1 reducen la degradación de los componentes de la estructura del cartílago en un gran número de modelos experimentales de artritis (Chevalier, *Biomed. Pharmacother.* 51, 58, 1997). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neutrotransmisión y función inmune; se ha observado recientemente que tiene importantes efectos en la modulación de la remodelación ósea. Las citocinas, por ejemplo la IL-1 y el TNF, son potentes estimuladores de la producción del NO. El NO es una importante molécula reguladora del hueso, con efectos sobre las células del linaje de los osteoblastos y de los osteoclastos (Evans y col., *J. Bone Miner. Res.* 11, 300, 1996). La promoción de la destrucción de las células beta, que conduce a la diabetes mellitus dependiente de la insulina, indica la dependencia de la IL-1. Algunas de estas lesiones pueden estar mediadas por otros efectores, por ejemplo las prostaglandinas y los tromboxanos. La IL-1 puede efectuar este proceso controlando el nivel tanto de la ciclooxigenasa II como de expresión de sintetasa inducible con óxido nítrico (McDaniel y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 211, 24, 1996).

Se espera que los inhibidores de producción de citocina bloqueen la expresión de la ciclooxigenasa (COX-2) inducible. Se ha constatado que la expresión de la COX-2 aumenta por acción de las citocinas y se cree que es la isoforma de la ciclooxigenasa que provoca la inflamación (M.K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 4888, 1992). Por consiguiente, es de esperar que los inhibidores de citocinas, tales como la IL-1, desplieguen su eficacia contra estos trastornos que se tratan actualmente con inhibidores de la COX, como son las habituales NSAID. Estos trastornos incluyen dolor agudo y crónico así como síntomas de inflamación y de enfermedad cardiovascular.

Se ha constatado la elevación de diversas citocinas durante la enfermedad activa del intestino inflamatorio (IBD). En pacientes de IBD existe un desequilibrio de la IL-1 y el IL-1ra en la mucosa del intestino. La producción insuficiente del IL-1ra endógeno puede contribuir a la patogénesis de la IBD (Cominelli y col., *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10, 49, 1996). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos de proteína beta-amiloide, marañas neurofibrilares y disfunción colinérgica a través de la región del hipocampo. El daño estructural y metabólico encontrado en la enfermedad de Alzheimer posiblemente sea debido a una elevación sostenida de la IL-1 (Holden y col., *Med. Hypotheses* 45, 559, 1995). Se ha constatado el rol de la IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El IL-1ra presenta una relación clara con los episodios inflamatorios agudos así como con diversos estadios de la fisiopatología de la infección del VIH (Kreuzer y col., *Clin. Exp. Immunol.* 109, 54, 1997). La IL-1 y el TNF intervienen, ambos, en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad del periodoncio puede deberse a la desregulación tanto de la IL-1 como del TNF (Howells, *Oral Dis.* 1, 266, 1995).

Las citocinas proinflamatorias, como son el TNF α y la IL-1 β , son también mediadores importantes del shock séptico y están asociadas a la disfunción cardiopulmonar, al síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS) y el fallo de múltiples órganos. En un estudio realizado con pacientes ingresados en el hospital con sepsis se ha encontrado una correlación entre los niveles del TNF α y de la IL-6 y las complicaciones sépticas (Terregino y col., *Ann. Emerg. Med.* 35, 26, 2000). El TNF α interviene también en la caquexia y degradación muscular, asociadas con la infección de VIH (Lahdiverta y col., *Amer. J. Med.* 85, 289, 1988). La obesidad se asocia con una mayor incidencia de la infección, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se han constatado anomalías en la expresión del TNF α en cada uno de los estados patológicos mencionados (Loffreda y col., *FASEB J.* 12, 57, 1998). Se ha propuesto que niveles elevados del TNF α intervienen en otros trastornos relacionados con la comida, por ejemplo la anorexia y la bulimia nerviosa. Se han establecido paralelismos patofisiológicos entre la anorexia nerviosa y la caquexia cancerosa (Holden y col., *Med. Hypotheses* 47, 423, 1996). Se ha observado que un inhibidor de la producción del TNF α , el HU-211, mejora el restablecimiento de una lesión cerebral cerrada en un modelo experimental (Shohami y col., *J. Neuroimmunol.* 72, 169, 1997). Se sabe que la aterosclerosis tiene un componente inflamatorio y se ha sugerido que las citocinas, como la IL-1 y el TNF, promueven esta enfermedad. En un modelo animal se ha observado que un antagonista de receptor de la IL-1 inhibe la formación de vetas de grasa (Elhage y col., *Circulation* 97, 242, 1998).

Los niveles de TNF α son elevados en las vías respiratorias de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y pueden contribuir a la patogénesis de esta enfermedad (M.A. Higham y col., *Eur. Respiratory J.* 15, 281, 2000). El TNF α circulante puede contribuir también a la pérdida de peso asociada con esta enfermedad (N. Takabatake y col., *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.* 161 (4 pt. 1), 1179, 2000). Se ha encontrado también que niveles elevados de TNF α están asociados con el fallo cardíaco congestivo y los niveles encontrados guardan relación con la gravedad de la enfermedad (A.M. Feldman y col., *J. Amer. College of Cardiology* 35, 537, 2000). El TNF α interviene además en la lesión de reperfusion en el pulmón (Borjesson y col., *Amer. J. Physiol.* 278, L3-12, 2000), en el riñón (Lemay y col., *Transplantation* 69, 959, 2000) y en el sistema nervioso (Mitsui y col., *Brain Res.* 844, 192, 1999).

El TNF α es además un potente agente osteoclastogénico que interviene en la resorción ósea y en enfermedades que implican resorción ósea (Abu-Amer y col., *J. Biol. Chem.* 275, 27307, 2000). Se ha encontrado además que se expresa en alto grado en condrocitos de pacientes que sufren artritis traumática (Melchiorri y col., *Arthritis and Rheumatism* 41, 2165, 2000). Se ha constatado además que el TNF α desempeña un papel clave en el desarrollo de la glomerulonefritis (Le Hir y col., *Laboratory Investigation* 78, 1625, 1998).

La expresión anormal de la sintetasa inducible por óxido nítrico (iNOS) se ha asociado con la hipertensión en ratas hipertensas espontáneas (Chou y col., *Hypertension* 31, 643, 1998). La IL-1 desempeña un papel en la expresión de la iNOS y por lo tanto interviene también en la patogénesis de la hipertensión (Singh y col., *Amer. J. Hypertension* 9, 867, 1996).

Se ha observado también que la IL-1 induce uveítis en ratas, que puede inhibirse con bloqueadores de IL-1 (Xuan y col., *J. Ocular Pharmacol. and Ther.* 14, 31, 1998). Se ha constatado que las citocinas, incluidas la IL-1, el TNF y el GM-CSF, estimulan la proliferación de blastos de leucemia mielógena aguda (Bruserud, *Leukemia Res.* 20, 65, 1996). Se ha observado que la IL-1 es esencial para el desarrollo tanto de dermatitis de contacto irritante como alérgica. La sensibilización epicutánea puede prevenirse con la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller y col., *Am. J. Contact Dermat.* 7, 177, 1996). Los datos obtenidos con ratones "knock-out" de IL-1 indican la intervención crítica de esta citocina en la fiebre (Kluger y col., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25, 141, 1998). Una gran variedad de citocinas, incluidas el TNF, la IL-1, la IL-6 y la IL-8, inician una reacción de fase aguda, que se manifiesta en fiebre, malestar, mialgia, migraña, hipermetabolismo celular y múltiples respuestas endocrinas y enzimáticas (Beisel, *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 813, 1995). La producción de estas citocinas inflamatorias ocurre rápidamente después de los traumas o las invasiones patógenas del organismo.

Otras citocinas proinflamatorias guardan relación con una gran variedad de estados patológicos. La IL-8 se relaciona con el influxo de neutrófilos en zonas de inflamación o de lesión. Los anticuerpos bloqueadores de la IL-8 han demostrado tener un rol contra la IL-8 en la lesión de tejidos asociada con neutrófilos en caso de inflamación aguda (Harada y col., *Molecular Medicine Today* 2, 482, 1996). Por lo tanto, un inhibidor de la producción de la IL-8 podría ser útil para el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos, por ejemplo la apoplejía y el infarto de miocardio, a título individual o después de una terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), lesión de múltiples órganos a raíz de un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucopédesis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrótica.

El rinovirus desencadena la producción de varias citocinas proinflamatorias, predominantemente la IL-8, que se traduce en enfermedades sintomáticas, por ejemplo la rinitis aguda (Winther y col., *Am. J. Rhinol.* 12, 17, 1998).

Otras enfermedades provocadas por la IL-8 influyen la isquemia de miocardio y la reperusión, la enfermedad del intestino inflamatorio y muchas otras.

La citocina proinflamatoria IL-6 se ha implicado en la respuesta de fase aguda. La IL-6 es un factor de crecimiento de un gran número de enfermedades oncológicas, incluido el mieloma múltiple y las discrasias celulares afines de plasma (Treon y col., *Current Opinion in Hematology* 5, 42, 1998). Se ha observado además que es un mediador importante de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Se ha constatado que los niveles de la IL-6 son elevados en diversos trastornos neurológicos, incluido el complejo SIDA-demencia, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, el trauma del SNC y la meningitis vírica y bacteriana (Gruol y col., *Molecular Neurobiology* 15, 307, 1997). La IL-6 desempeña un papel significativo en la osteoporosis. En modelos murinos se ha observado que efectúa la resorción ósea e induce la actividad osteoclástica (Ershler y col., *Development and Comparative Immunol.* 21, 487, 1997). Existen "in vivo" diferencias marcadas de citocinas, por ejemplo en niveles de IL-6, entre los osteoclastos de hueso normal y de hueso de pacientes que sufren la enfermedad de Paget (Mills y col., *Calcif. Tissue Int.* 61, 16, 1997). Se ha constatado que en la caquexia cancerosa intervienen un gran número de citocinas. La severidad de los parámetros clave de la caquexia puede reducirse mediante el tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 o con antagonistas de receptor de IL-6 (Strassman y col., *Cytokines Mol. Ther.* 1, 107, 1995). Diversas enfermedades infecciosas, por ejemplo la gripe, indican la IL-6 y el IFN-alfa como factores claves en la formación de ambos síntomas y en la defensa del hospedante (Hayden y col., *J. Clin. Invest.* 101, 643, 1998). La sobreexpresión de la IL-6 se cree que está implicada en la patología de un gran número de enfermedades, tales como el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad de Castleman, la psoriasis y la osteoporosis post-menopáusica (Simpson y col., *Protein Sci.* 6, 929, 1997). Los compuestos que interfieren en la producción de citocinas, incluidas la IL-6 y el TNF, son eficaces para bloquear la anafilaxis cutánea pasiva en los ratones (Scholz y col., *J. Med. Chem.* 41, 1050, 1998).

El GM-CSF es otra citocina proinflamatoria, importante en un gran número de enfermedades terapéuticas. No solo influye en la proliferación y diferenciación de las células germinales, sino que además regular diversas células adicionales que intervienen en la inflamación aguda y crónica. El tratamiento con el GM-CSF se ha intentado en un gran número de estados patológicos, incluida la curación de heridas por quemadura, la resolución de injertos cutáneos y mucositis citostática e inducida por radioterapia (Masucci, *Medical Oncology* 13, 149, 1996). El GM-CSF parece desempeñar también un papel en la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en células del linaje de los macrófagos con importancia para la terapia del SIDA (Crowe y col., *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41, 1997). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Las citocinas que intervienen en él incluye el GM-CSF, entre otros (Lee, J. R. *Coll. Physicians Lond.* 32, 56, 1998).

El interferón γ (IFN γ) está implicado en un gran número de enfermedades. Se ha asociado con una mayor deposición de colágeno, que es el rasgo histopatológico básico de la enfermedad de hospedante-contrainjerto (Parkman, *Curr. Opin. Hematol.* 5, 22, 1998). Después de un trasplante de riñón se diagnosticó a un paciente que tenía leucemia mielógena aguda. Los análisis retrospectivos de las citocinas de la sangre periférica revelaron niveles elevados del

GM-CSF y del IFN γ . Estos niveles elevados coinciden con un aumento de la concentración de leucocitos en la sangre periférica (Burke y col., *Leuk. Lymphoma* 19, 173, 1995). El desarrollo de la diabetes dependiente de la insulina (tipo 1) puede guardar relación con la acumulación de células T que producen IFN γ en los islotes del páncreas (Ablumunits y col., *J. Autoimmun.* 11, 73, 1998). El IFN γ junto con el TNF, la IL-2 y la IL-6 conduce a la activación de la mayor parte de las células T periféricas antes del desarrollo de lesiones del sistema nervioso central en el caso de enfermedades tales como la esclerosis múltiple (MS) y del complejo SIDA-demencia (Martino y col., *Ann. Neurol.* 43, 340, 1998). Las lesiones ateroscleróticas producen enfermedades arteriales que conducen al infarto cardíaco y cerebral. En estas lesiones están presentes muchas células inmunes activadas, principalmente células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, por ejemplo TNF, IL-1 e IFN γ . Se cree que estas citocinas intervienen promoviendo la apoptosis o muerte celular programada de las células de músculo liso vasculares circundantes, que se traduce en lesiones ateroscleróticas (Geng, *Heart Vessels Suppl.* 12, 76, 1997). Los sujetos alérgicos producen mRNA específico del IFN γ después de haberse sometido a una inoculación de veneno de avispa (Bonay y col., *Clin. Exp. Immunol.* 109, 342, 1997). La expresión de un gran número de citocinas, incluido el IFN γ , parece incrementarse después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, indicando de este modo el papel que desempeña el IFN γ en la dermatitis atópica (Szepietowski y col., *Br. J. Dermatol.* 137, 195, 1997). En casos de malaria cerebral fatal se han realizado estudios histopatológicos e inmunohistológicos. Se observan indicios de un nivel elevado de IFN γ entre otras citocinas, lo cual indica su intervención en esta enfermedad (Udomsangpetch y col., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 501, 1997). Se ha constatado la importancia de los radicales libres en la patogénesis de varias enfermedades infecciosas. Se activa la vía de síntesis del óxido nítrico como respuesta a una infección con ciertos virus a través de la inducción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo el IFN γ (Akaike y col., *Proc. Soc. Biol. Med.* 217, 64, 1998). Los pacientes infectados de forma crónica con el virus de la hepatitis B (HBV) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión y replicación de genes víricos en ratones transgénicos HBV puede suprimirse con un mecanismo post-transcriptivo mediado por el IFN γ , el TNF y la IL-2 (Chisari y col., *Springer Semin. Immunopathol.* 17, 261, 1995). El IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción ósea inducida por citocinas. Para que lo hace a través del óxido nítrico (NO), que es una importante molécula reguladora de la remodelación ósea. El NO puede participar como mediador en enfermedades óseas, tales como la artritis reumatoide, la osteolisis asociada a tumores y la osteoporosis postmenopáusica (Evans y col., *J. Bone Miner. Res.* 11, 300, 1996). Los estudios realizados con ratones genéticamente deficientes han demostrado que la producción del IFN γ , dependiente de la IL-12, es crítica para el control del crecimiento parasitario en fases tempranas. Aunque este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica no parece depender del NO (Alexander y col., *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 352, 1355, 1997). El NO es un importante vasodilatador y existen indicios convincentes de que interviene en el shock cardiovascular (Kilbourn y col., *Dis. Mon.* 43, 277, 1997). El IFN γ se necesita para la progresión de la inflamación intestinal crónica en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), presumiblemente por la intermediación de los linfocitos CD4+, probablemente del fenotipo TH1 (Sartor, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10, supl. 2, 43, 1996). Un nivel elevado de IgE en el suero se asocia con varias enfermedades atópicas, por ejemplo el asma bronquial y la dermatitis atópica. El nivel del IFN γ guarda una relación negativa con la IgE en el suero, lo cual sugiere que el IFN γ tiene un rol en pacientes atópicos (Teramoto y col., *Clin. Exp. Allergy* 28, 74, 1998).

En el documento WO 01/01986 se describe que determinados compuestos tienen presuntamente la capacidad de inhibir el TNF-alfa. Se indica que ciertos compuestos descritos en WO 01/01986 son eficaces para tratar las enfermedades siguientes: la demencia asociada con la infección del VIH, el glaucoma, la neuropatía óptica, la neuritis óptica, la isquemia de retina, la lesión óptica inducida por láser, la vitreo-retinopatía proliferante inducida por cirugía o por trauma, la isquemia cerebral, la isquemia por hipoxia, la hipoglucemia, el envenenamiento con ácido domoico, la anoxia, la intoxicación con monóxido de carbono o con manganeso o con cianuro, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la meningitis, la esclerosis múltiple y otras enfermedades de desmielinización, la esclerosis lateral amiotrófica, los traumatismos de cabeza y de columna vertebral, las crisis convulsivas, las convulsiones, la atrofia olivopontocerebelar, los síndromes de dolor neuropático, la neuropatía diabética, la neuropatía derivada del VIH, los síndromes MERRF y MELAS, la enfermedad de Leber, la encefalopatía de Wernicke, el síndrome de Rett, la homocisteinuria, la hiperprolinemia, la hipermocisteinemia, la hiperglucemia no cetótica, la aminoaciduria hidroxibutírica, la deficiencia de sulfito-oxidasa, la enfermedad de sistemas combinados, la encefalopatía por plomo, el síndrome de Tourett, la encefalopatía hepática, la adicción a las drogas, la tolerancia a las drogas, la dependencia de las drogas, la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia. En el documento WO 02/32862 se describe que los inhibidores de citocinas proinflamatorias, incluido el TNF α , son supuestamente útiles para tratar la inflamación aguda y crónica del pulmón, provocada por la inhalación de humo, por ejemplo del humo de cigarrillos. Los antagonistas del TNF α son también aparentemente útiles para el tratamiento de la endometriosis, véase EP-1022027 A1. Se ha indicado también que el infliximab, en ensayos clínicos para RA, es útil para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, incluida la enfermedad de Behcet, la uveítis y la espondilitis anquilosante. La pancreatitis puede regularse también con la producción de un mediador inflamatorio, véase *J. Surg. Res.*, 90(2), 95-101, 15 de mayo de 2000; Shock 10(3), 160-75, sept. 1998. El mecanismo de la p38MAP-quinasa desempeña un papel en la inflamación provocada por la *B. burgdorferi* y puede ser útil para tratar la inflamación inducida por el agente de la enfermedad de Lyme (Anguita, J. y col., *The Journal of Immunology* 168, 6352-6357, 2002).

Los compuestos que modulan la liberación de una o de varias de las citocinas inflamatorias ya mencionadas pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con la liberación de dichas citocinas. Por ejemplo, en el documento WO 98/52558 se describen compuestos de heteroaril-urea, de los que se indica que son útiles para tratar las enfermedades mediadas por citocinas. En el documento WO 99/23091 se describe otro grupo de compuestos urea, que son útiles como agentes antiinflamatorios. El documento WO 99/32463 se refiere a aril-ureas y a su utilización para tratar

enfermedades de citocinas y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas. En el documento WO 00/41698 se describen aril-ureas de las que se dice que son útiles para tratar enfermedades de la p38MAP-quinasa.

Los compuestos activos contra la p38MAP-quinasa pueden ser también útiles para tratar varios tipos de cáncer, tal como se describe en WO 03/068223.

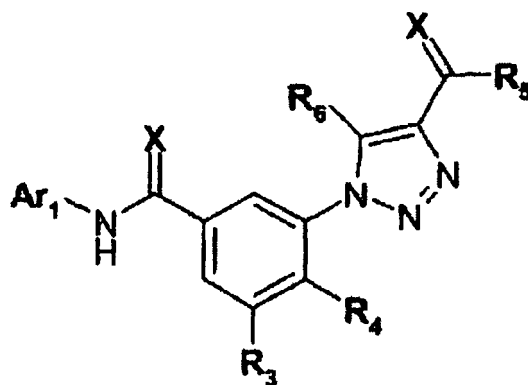
En la patente US nº 5 162 360 se describen compuestos de urea sustituida sobre N por arilo y sobre N' por heterociclilo, de los que se dice que son útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la aterosclerosis. Los compuestos disustituídos por arilo y heteroarilo se describen también en las patentes US nº 6 080 763; 6 319 921; 6 297 381 y 6 358 945. Los compuestos de estas patentes tienen supuestamente una actividad anti-citocina y por ello son útiles para tratar enfermedades asociadas con la inflamación.

El trabajo antes citado confirma el principio de que la inhibición de la producción de citocina es beneficiosa para el tratamiento de enfermedades mediadas por la citocina. Por ello existe demanda de inhibidores de molécula pequeña para tratar estas enfermedades que tengan una eficacia y perfiles farmacocinético y de seguridad optimizados.

Breve resumen de la invención

El trabajo citado anteriormente confirma el principio de que la inhibición de la producción de citocina con compuestos de moléculas pequeñas será beneficiosa para el tratamiento de diversos estados patológicos.

Es, pues, objeto de la presente invención el proporcionar compuestos de la fórmula (I)

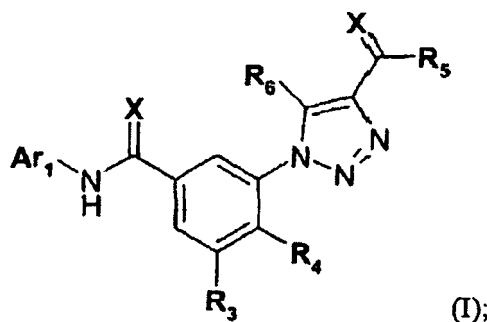


Otro objeto de la invención consiste en proporcionar métodos para tratar enfermedades mediadas por citocinas y estados patológicos que impliquen inflamación, por ejemplo la enfermedad inflamatoria crónica, empleando los nuevos compuestos de la invención.

Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas y procesos para la obtención de los nuevos compuestos recién mencionados.

Descripción detallada de la invención

En la forma de ejecución genérica más amplia se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



en la que

Ar₁ es un carbociclo opcionalmente sustituido por un R₁ y en la que Ar₁ está sustituido con independencia por dos grupos R₂;

ES 2 265 596 T3

R_1 es hidrógeno, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}^c)_2$, $\text{J}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)-$ o $\text{J}-\text{S}(\text{O})_m-\text{N}(\text{R}^c)-$;

m es el número 0, 1 ó 2;

5 y en la que R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C1-5;

J se elige entre alquilo C1-10 y un carbociclo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido por R^b ;

10 R_2 se elige entre alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-7, que pueden estar opcionalmente total o parcialmente halogenados, acilo C1-4, aroflo, alcoxi C1-4 que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado, halógeno, (alcoxi C1-6)carbonilo, carbociclosulfonilo y $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$;

15 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 , con independencia entre sí, se eligen entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, (alquil C1-5)alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C1-5 o amino opcionalmente mono- o disustituido por alquilo C1-5, arilo o aril-alquilo C1-5;

20 R_5 es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}<$, $-\text{NH}-$, $\text{C}(\text{O})$, una cadena lineal elegida entre $-\text{NH}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{O}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{S}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, en los que n es un número de 1 a 5 y cada uno de los R_5 recién mencionados está además sustituido por R^a ,

o bien R_5 es un sistema de anillo elegido entre arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por R^a ;

25 R^a y R^b con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C1-5, hidroxialquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, carbociclo, heterociclo, heteroarilo, alcoxi C1-5, alquiltio C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-5)amino, acilo C1-5, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, cada uno de los recién mencionados está opcionalmente total o parcialmente halogenado, o bien R^a y R^b se eligen entre (alquil C1-5)sulfonilamino, hidroxilo, oxo, halógeno, nitrilo y nitrilo y

30 cada X con independencia de su aparición es O o S ;

o sales, ácidos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En otra forma de ejecución se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

J se elige entre alquilo C1-10, arilo y cicloalquilo C3-7, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por R^b ;

40 R_2 se elige con independencia de su aparición entre alquilo C1-6, que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado, acetilo aroflo, alcoxi C1-4, que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, fenilsulfonilo y $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$;

n es un número de 1 a 4;

45 R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, (cicloalquil C3-8)-alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, alquiltio C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-5)amino, acilo C1-5, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, sulfonilamino C1-5, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitrilo y nitrilo; o bien R^a y R^b se eligen entre heterociclo elegido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, morfolinil-sulfona, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidinilo, sulfóxido de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y tetrametileno-sulfona; y heteroarilo elegido entre aziridinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]piridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo;

R_7 es hidrógeno;

60 y cada X es O .

En otra forma de ejecución se proporcionan compuestos de la fórmula (I), recién descrita, y en la que

65 R_5 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $\text{C}(\text{O})$, una cadena lineal elegida entre $-\text{NH}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{O}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{S}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CR}_7\text{R}_8)_n-$, en los que n es un número de 1 a 3 y cada uno de los R_5 recién mencionados está además sustituido por R^a .

ES 2 265 596 T3

En otra forma de ejecución adicional se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

Ar¹ se elige entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo,

cada Ar¹ está sustituido por un R¹ y está sustituido con independencia por dos grupos R²;

R¹ es NO₂, NH₂, (acilo C1-3)NH- o de la fórmula J-S(O)_m-N(R^c)-;

J es alquilo C1-10;

R₂ se elige con independencia de su aparición entre alquilo C1-6 que está opcionalmente total o parcialmente halogenado y alcoxi C1-3 que está opcionalmente total o parcialmente halogenado;

R₃ y R₄ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C1-3 y cloro;

R₆ se elige entre hidrógeno y amino;

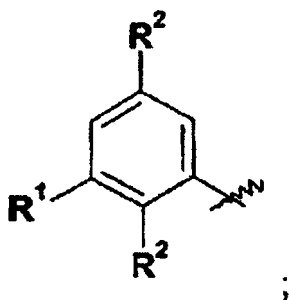
R₅ es -NH-, C(O), una cadena lineal elegida entre -NH(CR₇R₈)_n-, -(CR₇R₈)_n-, -O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-(CR₇R₈)_n- y -C(O)NH(CR₇R₈)_n-, en los que n es un número de 1 a 2 y cada uno de los R₅ recién mencionados está además sustituido por R^a;

R^a y R^b con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C1-5, (cicloalquilo C3-7)alquilo C0-2, ari- lo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-3)amino, acilo C1-3, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, sulfonilamino C1-3, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo;

o bien R^a se elige entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfo- linil-sulfona, piperidinilo, piperazinilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, aziridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tia- zolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

En otra forma de ejecución adicional se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

Ar¹ es



R¹ es de la fórmula J-S(O)₂-NH-;

J es alquilo C1-5;

R₂ se elige con independencia de su aparición entre alquilo C1-5 que puede estar opcionalmente total o parcial- mente halogenado y alcoxi C1-2 que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado;

R₃ es hidrógeno;

R₄ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₈ es hidrógeno, metilo, etilo, CH₂OH y CH₂OCH₃.

En otra forma de ejecución adicional se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

R₃ es hidrógeno;

R₄ es metilo;

ES 2 265 596 T3

R^a se elige entre hidrógeno, alquilo C1-5, (cicloalquil C3-6)alquilo C0-2, fenilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-3)amino, acilo C1-3, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, hidroxí y halógeno;

o bien R^a se elige entre morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil-sulfona, piperidinilo, piperidinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

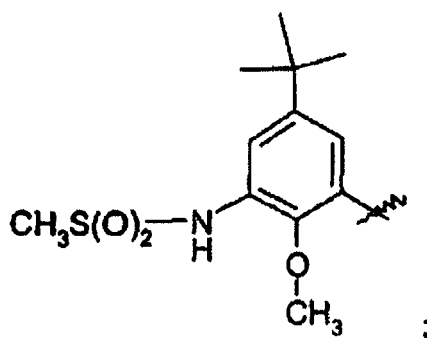
En otra forma de ejecución adicional se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

R^a se elige entre hidrógeno, alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, hidroxí y halógeno;

o bien R^a se elige entre morfolinilo, piperidinilo y piridinilo.

En otra forma de ejecución se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

Ar¹ es

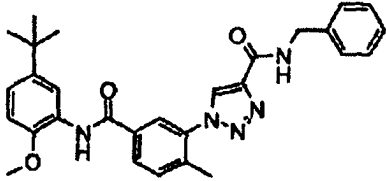
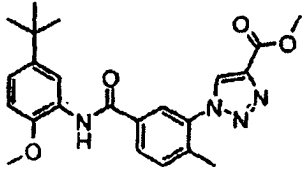
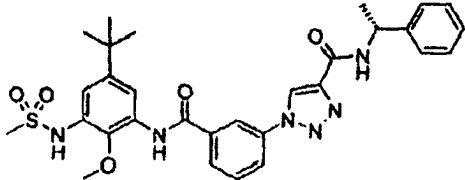
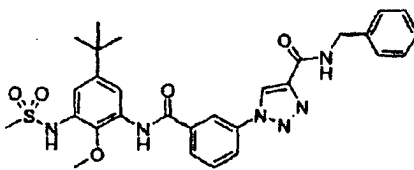
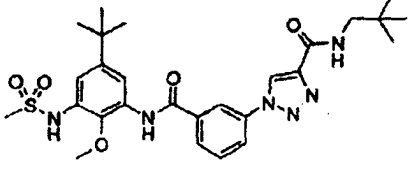
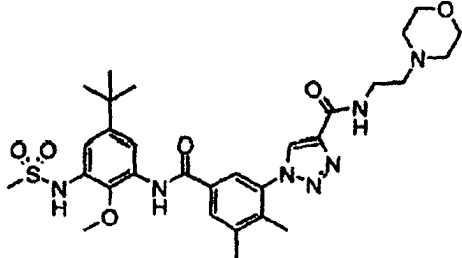
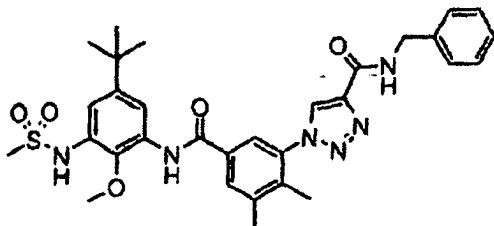


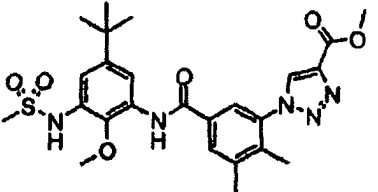
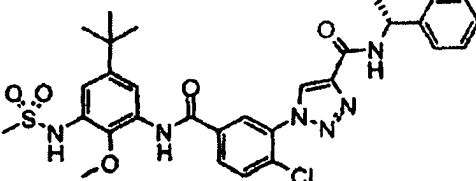
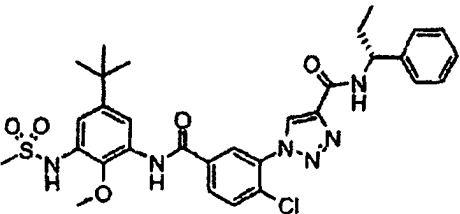
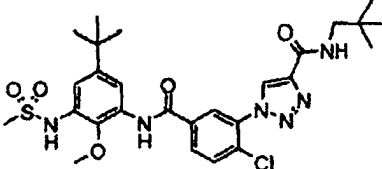
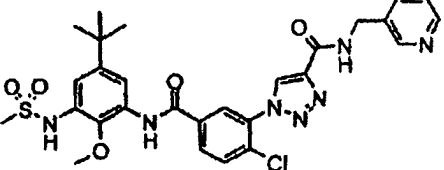
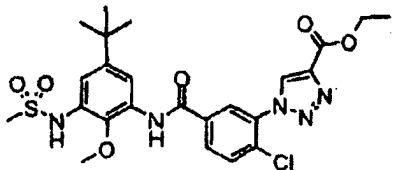
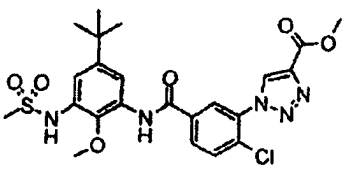
R₅ es -NH(CR₇R₈)_n-R^a, en la que R^a se elige entre fenilo, morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, alquilo C1-5 y alcoxi C1-3.

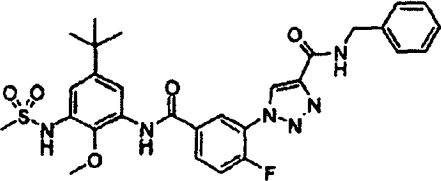
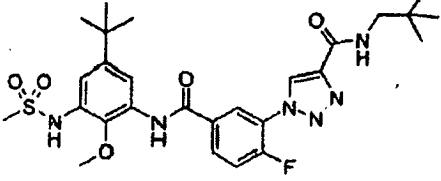
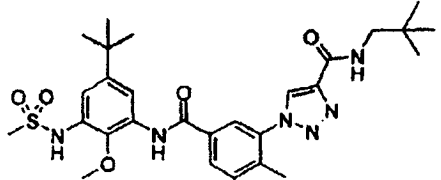
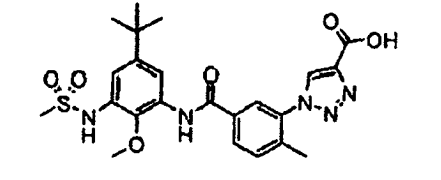
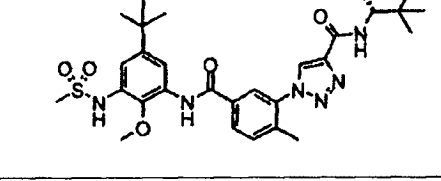
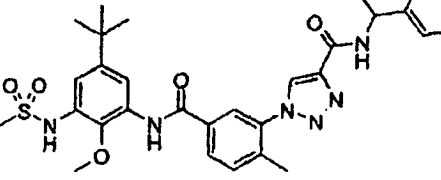
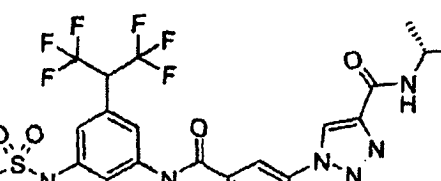
Los siguientes compuestos son representativos de la invención y pueden obtenerse con arreglo a los esquemas generales y a los ejemplos de trabajo que siguen.

TABLA I

	1-[5-(3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometilfenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
	((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
15		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20		bencilamida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
25		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
30		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
35		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

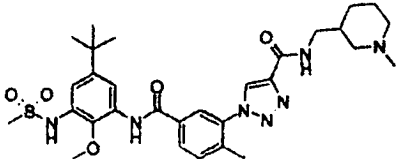
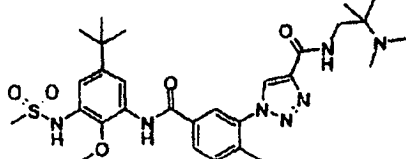
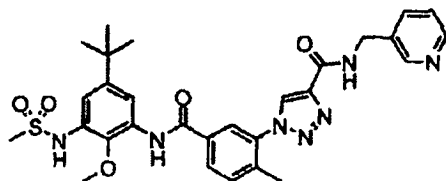
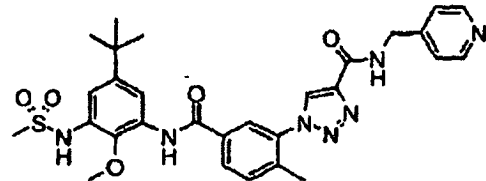
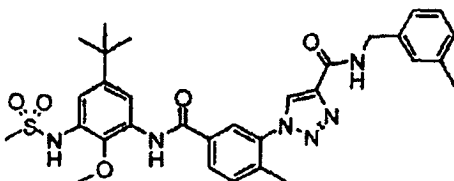
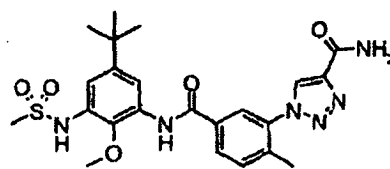
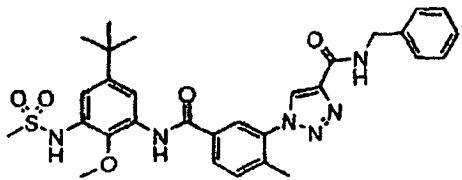
5		1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfo- nilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)- 2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxilato de metilo
10		
15		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5- (5-tert-butil-3-metanosulfonilamino- 2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro- fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfo- nilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2- cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxílico
30		
35		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfo- nilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2- cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxílico
40		
45		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1- [5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil- amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2- cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxílico
50		
55		1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil- amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2- cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxilato de etilo
60		1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil- amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2- cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxilato de metilo

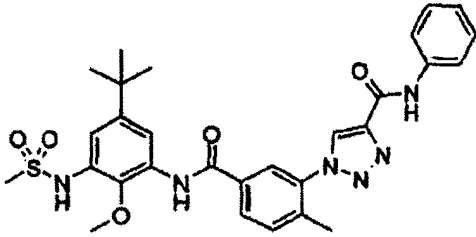
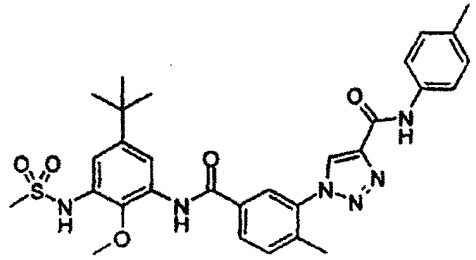
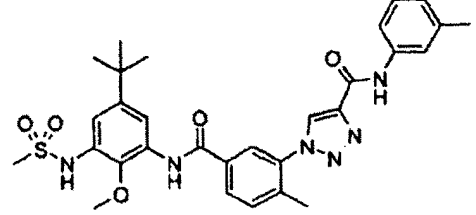
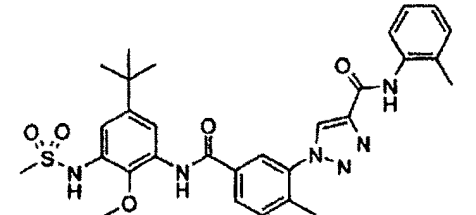
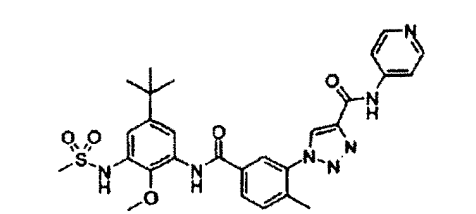
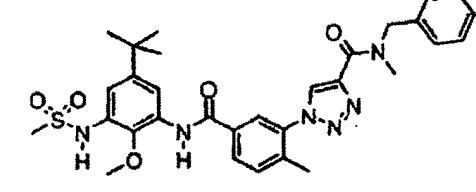
5		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
10		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
15		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-3-fluor-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20		ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
25		((R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
30		(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
35		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-[3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoyl]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
40		
45		
50		
55		
60		
65		

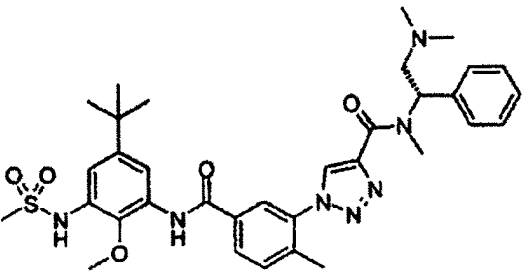
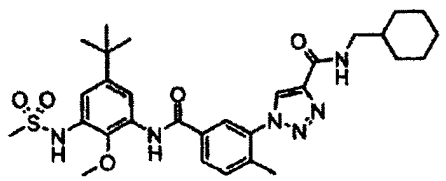
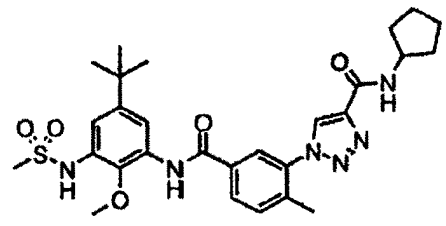
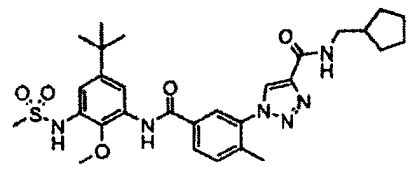
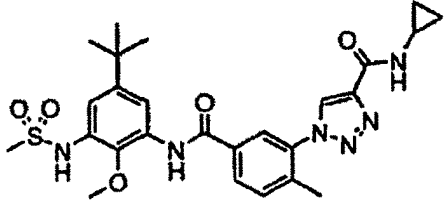
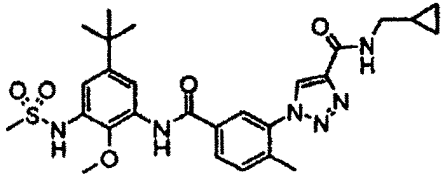
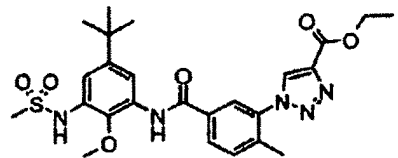
5		((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
25		((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
35		((R)-3-dimetilamino-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

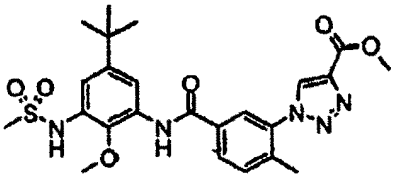
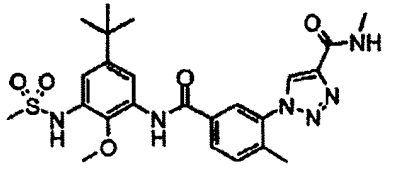
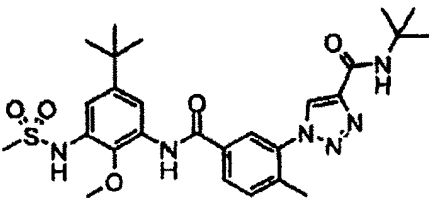
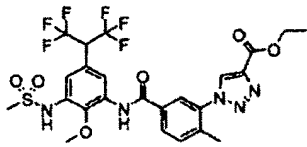
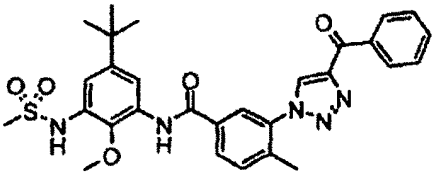
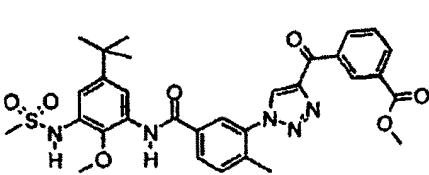
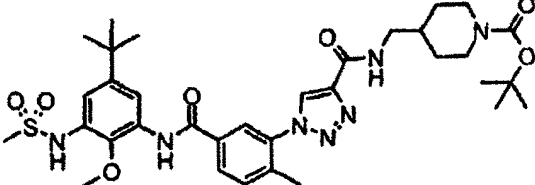
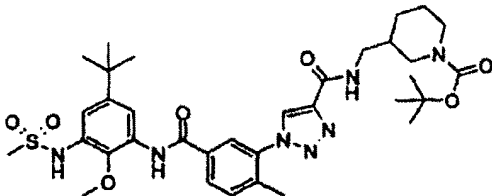
5		((S)-2-metoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
25		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
30		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
35		(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		
15		(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		(piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
50		
55		((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
60		
65		((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

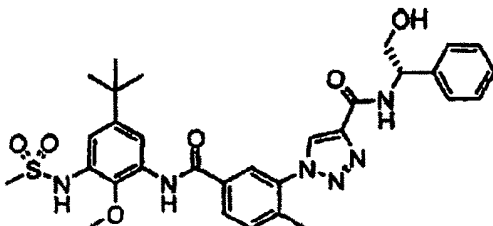
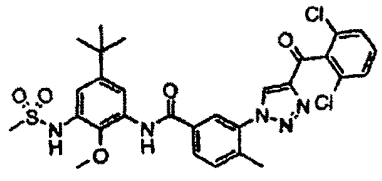
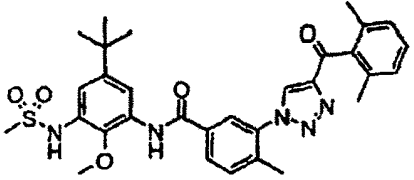
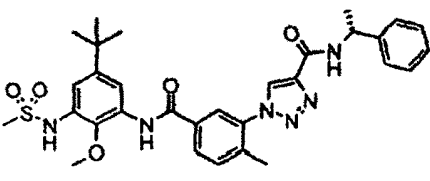
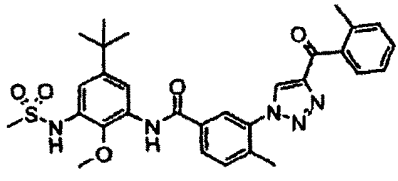
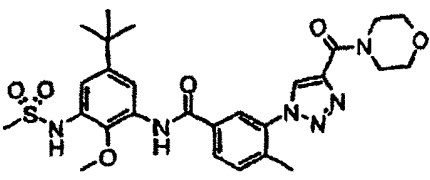
5		(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
10		
15		(2-dimetilamino-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20		
25		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		3-metil-bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
60		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5	 Chemical structure of the phenylamide derivative: 1-[5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. The structure shows a central benzene ring substituted with a methyl group at position 2 and a 1H-[1,2,3]triazol-4-yl group at position 4. This central ring is connected via an amide bond to a 5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil) group.	fenilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
15	 Chemical structure of the p-tolylamide derivative: 1-[5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. The structure is identical to the first one, but the phenyl ring of the amide group is substituted with a methyl group at the para position.	p-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
25	 Chemical structure of the m-tolylamide derivative: 1-[5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. The structure is identical to the first one, but the phenyl ring of the amide group is substituted with a methyl group at the meta position.	m-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
35	 Chemical structure of the o-tolylamide derivative: 1-[5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. The structure is identical to the first one, but the phenyl ring of the amide group is substituted with a methyl group at the ortho position.	o-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
45	 Chemical structure of the pyridin-4-ylamide derivative: 1-[5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. The structure is identical to the first one, but the phenyl ring of the amide group is replaced by a pyridine ring.	piridin-4-ilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
55	 Chemical structure of the benzylmethylamide derivative: 1-[5-(5-tert-butyl-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. The structure is identical to the first one, but the amide group is a tertiary amide, specifically N-benzyl-N-methyl.	bencil-metil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5		((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-metil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-(1,2,3)triazol-4-carboxílico
10		
15		ciclohexilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		ciclopentilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		ciclopentilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		ciclopropilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		ciclopropilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
60		
65		1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

5		1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
10		metilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		tert-butilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluor-metil-etil)-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo
25		3-(4-benzoil-1,2,3-triazol-1-il)-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida
30		3-{1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil}-benzoato de metilo
35		4-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
40		3-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

5		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
25		(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
30		5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
35		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(4-ciclohexanocarbonil-1,2,3-triazol-1-il)-4-metil-benzamida

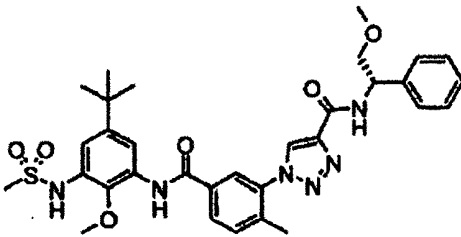
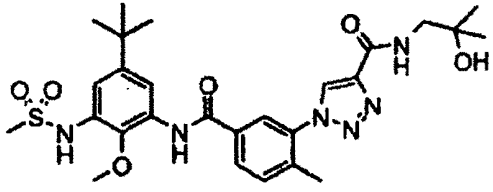
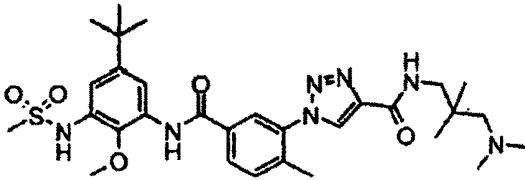
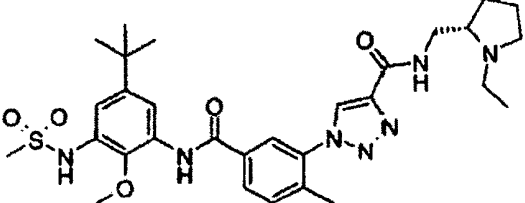
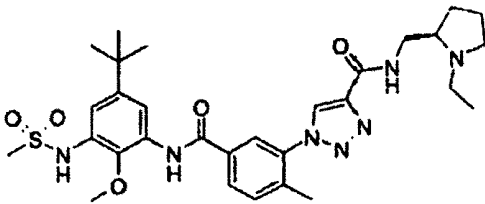
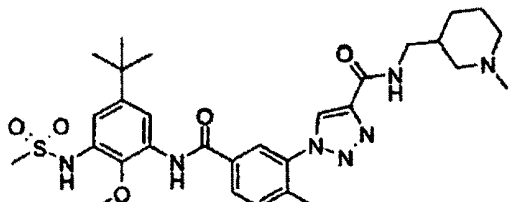
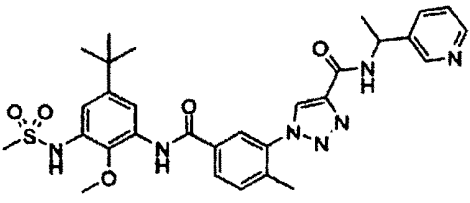
5		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-3-[4-((S)-3-hidroxi-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metil-benzamida
10		
15		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-diclorobenzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metilbenzamida
20		
25		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-dimetilbenzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metilbenzamida
30		
35		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]benzamida
40		
45		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2-metil-benzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida
50		
55		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida

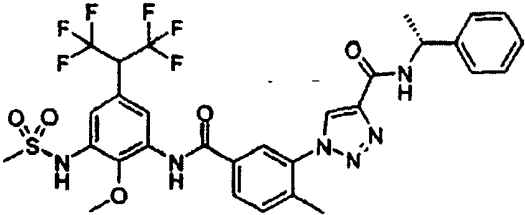
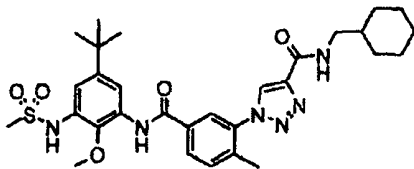
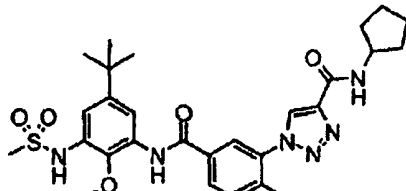
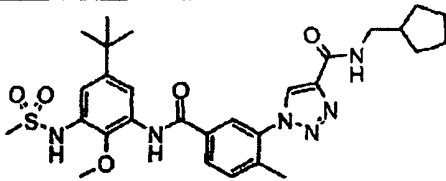
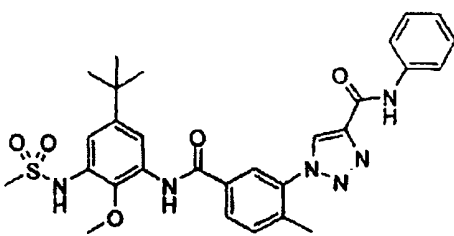
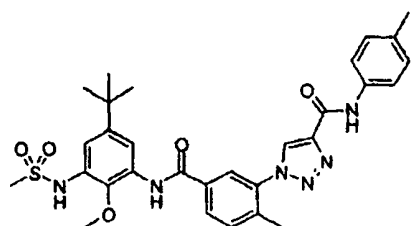
o las sales, ácidos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

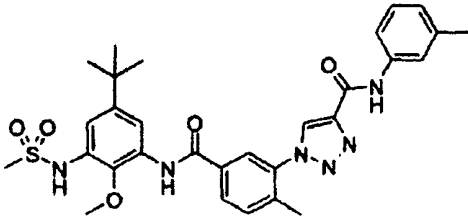
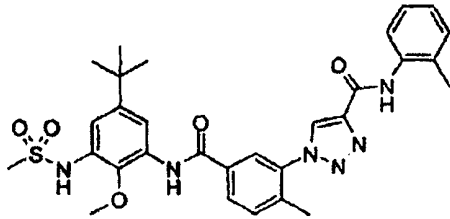
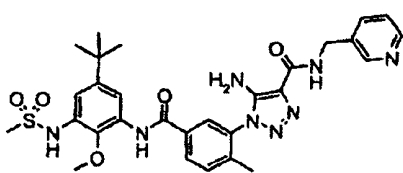
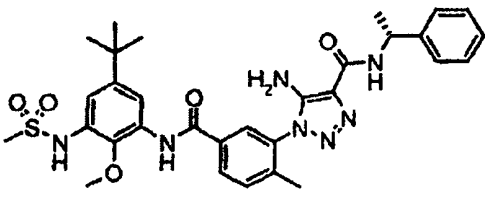
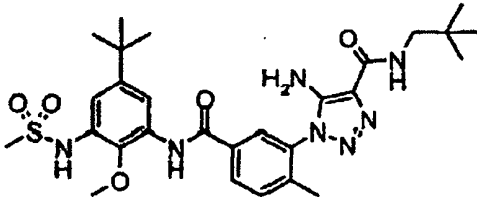
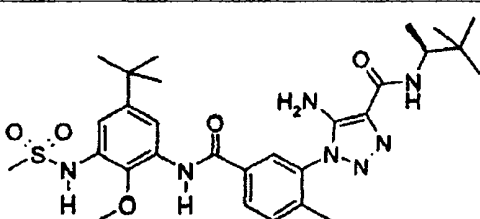
Los compuestos preferidos de la invención figuran en la lista de la tabla II.

TABLA II

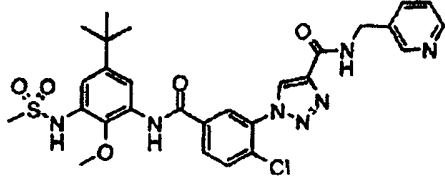
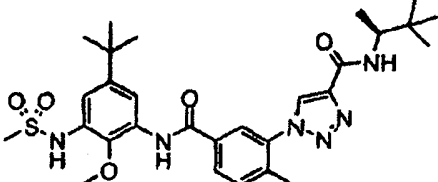
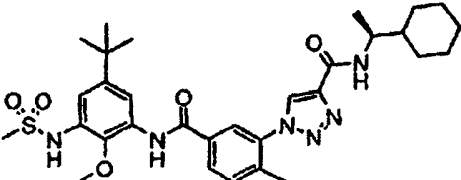
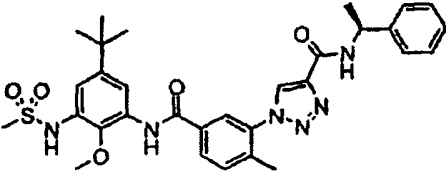
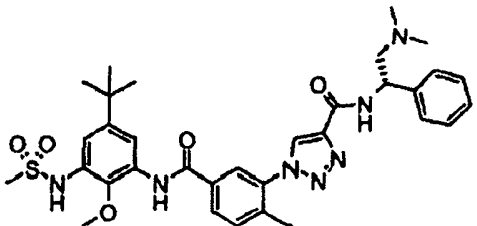
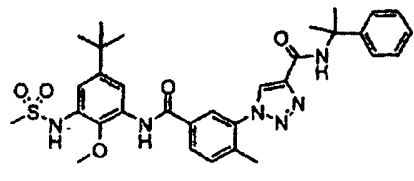
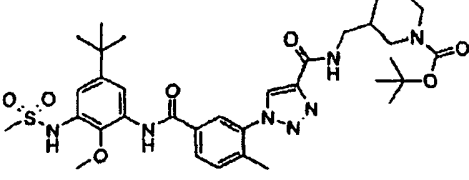
5		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		
15		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		((R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

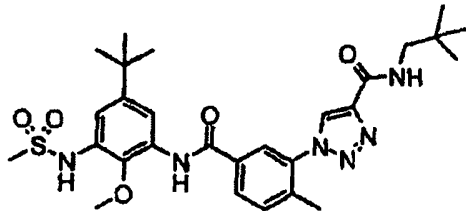
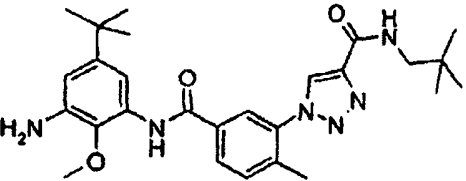
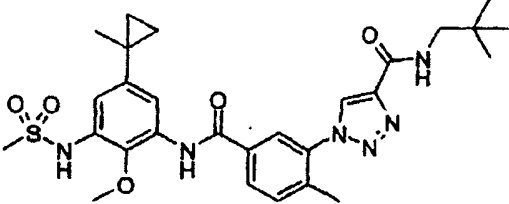
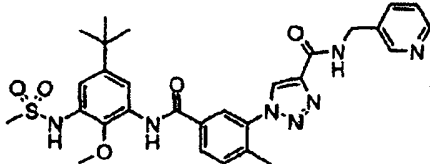
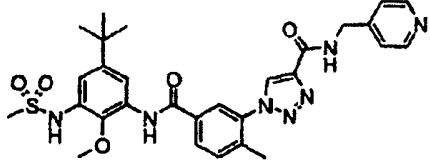
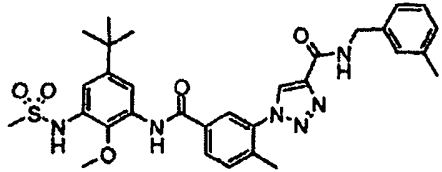
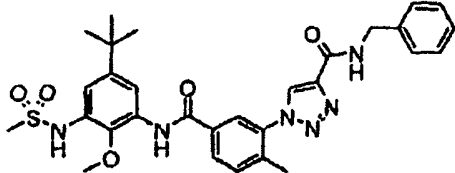
5		((S)-2-metoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		
15		(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
40		
45		((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
50		
55		(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
60		
65		(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-{5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
10		
15		ciclohexilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		ciclopentilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		ciclopentilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		fenilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
50		
55		p-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
60		
65		

5		m-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
10		
15		o-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20		
25		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5		(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)- amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert- butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi- fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico
10		
15		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino- 2-metoxi-fenil)-3-(4-ciclohexano- carbonil-1,2,3-triazol-1-il)-4-metil- benzamida
20		
25		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino- 2-metoxi-fenil)-3-[4-((S)-3-hidroxi-2- fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]-4- metil-benzamida
30		
35		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino- 2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(4-((R)-2- fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il)- benzamida
40		
45		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert- butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil- fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert- butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi- fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H- 1,2,3-triazol-4-carboxílico
60		
65		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1- [5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino- 2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro- fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-clorofenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		
15		((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
60		3-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
65		

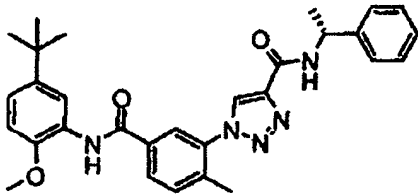
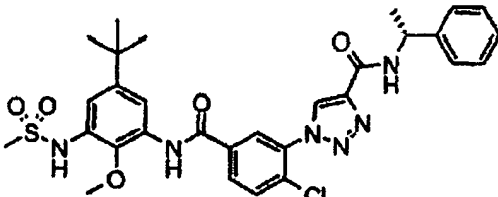
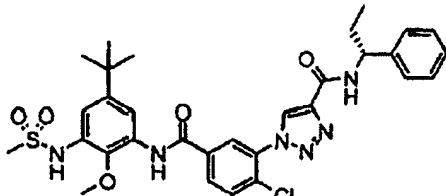
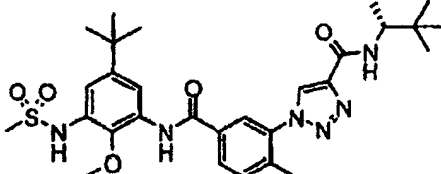
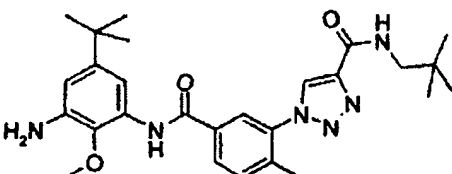
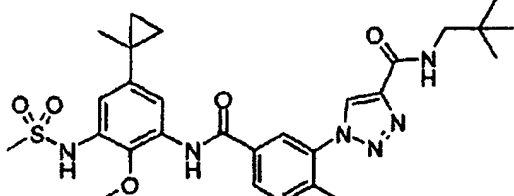
5		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		
15		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20		
25		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
30		
35		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
50		
55		3-metil-bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
60		bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

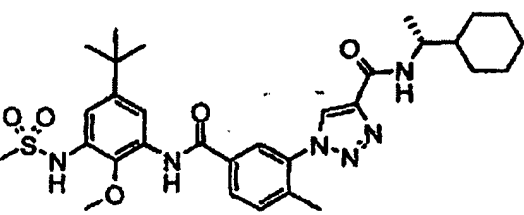
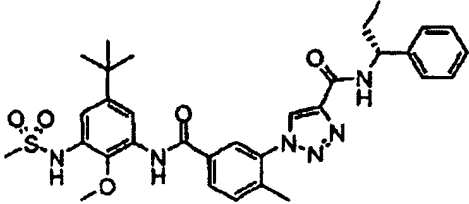
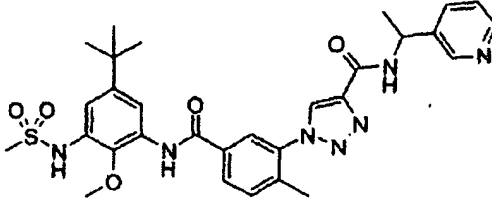
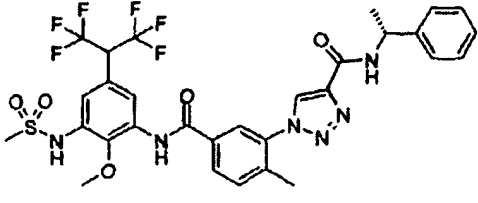
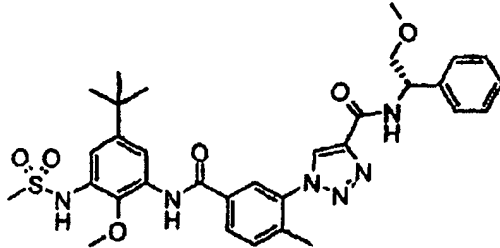
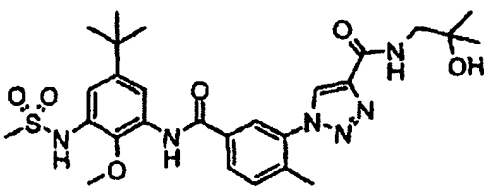
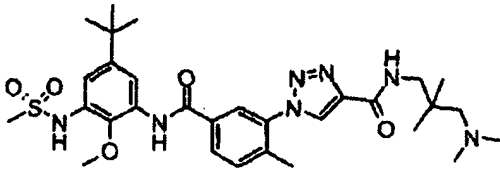
5		bencil-metil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		ciclopropilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		tert-butilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		3-(4-benzoil-1,2,3-triazol-1-il)-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida
25		5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
30		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-dicloro-benzoyl)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metil-benzamida
35		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2-metil-benzoyl)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida

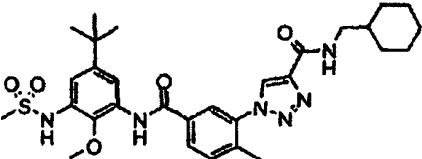
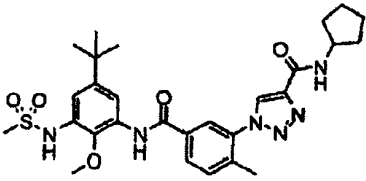
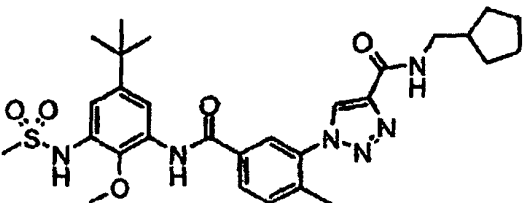
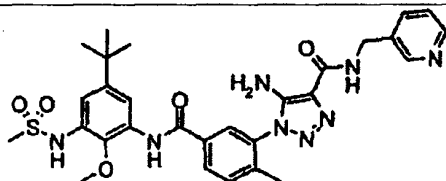
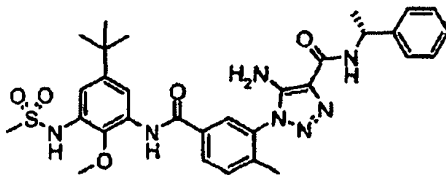
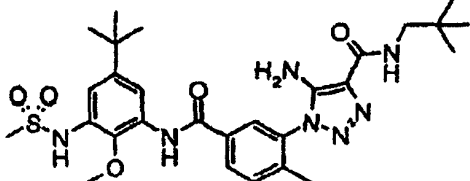
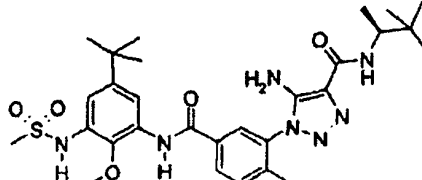
o las sales, ácidos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

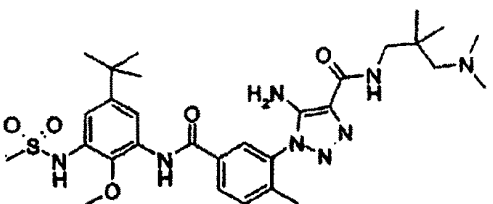
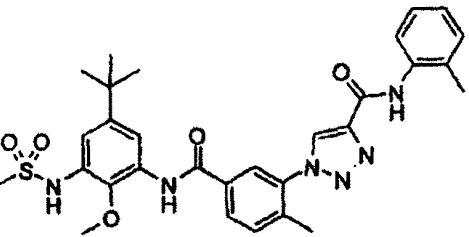
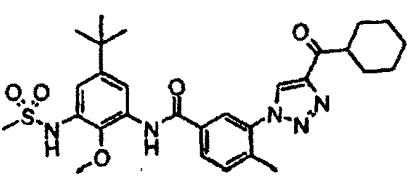
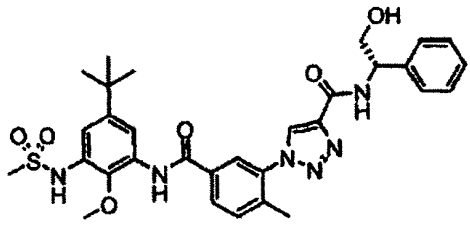
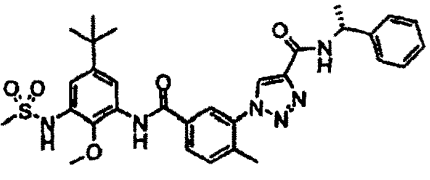
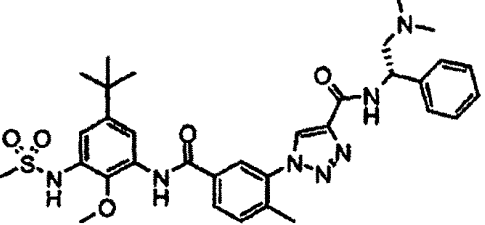
Los compuestos preferidos de la invención figuran en la lista de la tabla III.

TABLA III

5		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		
15		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
20		
25		((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
30		
35		((R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
40		
45		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
50		
55		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5		((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
25		(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
35		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-[3-metanosulfonylamino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoyl]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
45		((S)-2-metoxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
55		(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
65		(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonylamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5		ciclohexilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
10		ciclopentilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
15		
20		ciclopentilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
25		
30		(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
35		
40		((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
45		
50		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
55		
60		((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5		(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)- amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert- butil-3-metanosulfonilamino-2-me- toxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]- 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
10		
15		o-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert- butil-3-metanosulfonilamino-2-me- toxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1 H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20		
25		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil- amino-2-metoxi-fenil)-3-(4-ciclo- hexanocarbonil-1,2,3-triazol-1-il)-4- metil-benzamida
30		
35		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil- amino-2-metoxi-fenil)-3-[4-((S)-3- hidroxi-2-fenil-propionil)-1,2,3- triazol-1-il]-4-metil-benzamida
40		
45		N-(5-tert-butil-3-metanosulfonil- amino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4- ((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol- 1-il]-benzamida
50		
55		((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)- amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3- metanosulfonilamino-2-metoxi- fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H- 1,2,3-triazol-4-carboxílico

o las sales, ácidos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En todos los compuestos descritos anteriormente en esta solicitud, en el caso de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se da por supuesto de que el compuesto está definido por la estructura.

Son de una importancia particular según la invención los compuestos de la fórmula (I), en la que Ar₁, X, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados definidos antes, para el uso como composiciones farmacéuticas con actividad anti-citocina.

ES 2 265 596 T3

La invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula (I), en la que Ar_1 , X, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados definidos antes, para fabricar una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado patológico mediado por una citocina.

5 La invención se refiere además a preparados farmacéuticos que, como principio activo, contienen uno o varios compuestos de la fórmula (I), en la que Ar_1 , X, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados definidos antes, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados opcionalmente con excipientes y/o vehículos convencionales.

10 La invención incluye el uso de cualquier compuesto descrito anteriormente, que contiene uno o varios carbonos asimétricos, y que puede adoptar la forma de racemato o mezcla racémica, enantiómero simple, mezclas de diastereoisómeros o diastereoisómero individual. Todas las formas isoméricas de estos compuestos están incluidos de forma expresa en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede tener la configuración R o S, o una combinación de tales configuraciones.

15 Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautómera. La invención incluye métodos que utilizan todos los tautómeros de este tipo.

20 Todos los términos empleados en esta especificación, a menos que se indique lo contrario, deberán entenderse en su significado habitual, ya conocido en la técnica. Por ejemplo “alcoxi C_{1-4} ” es un alquilo C_{1-4} con un oxígeno terminal, por ejemplo el metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo deberán entenderse como ramificados o sin ramificar, cuando sea estructuralmente posible y a menos que se especifique lo contrario. Otras determinaciones específicas son las siguientes.

25 El término “aroilo” empleado en la presente descripción deberá entenderse en el significado de “benzoílo” o de “naftoílo”.

30 Los carbociclos incluyen anillos de hidrocarburo que tienen de tres a doce átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillo aromático o no aromático. Los sistemas de anillo no aromáticos pueden ser mono- o poliinsaturados. Los carbociclos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo. Ciertos términos del cicloalquilo, por ejemplo el ciclobutanilo y ciclobutilo, pueden utilizarse indistintamente.

35 El término “heterociclo” indica un resto heterociclo monocíclico estable aromático de 4 a 8 eslabones (pero con preferencia de 5 ó 6 eslabones) o bicíclico no aromático de 8 a 11 eslabones, que puede ser saturado o insaturado. Cada heterociclo contiene átomos de carbono y uno o varios heteroátomos, con preferencia de 1 a 4, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del ciclo, que tenga como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se diga lo contrario, los heterociclos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil-sulfona, 40 dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinilo, tetrahidropirimidinilo, sulfuro de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y tetrametileno-sulfona.

45 El término “heteroarilo” deberá entenderse en el significado de un anillo monocíclico de 5 a 8 eslabones o bicíclico de 8 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, tales como N, O y S. A menos que se diga lo contrario, tales heterociclos incluyen al aziridinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]pi- 50 ridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo.

El término heteroátomo, utilizado en esta solicitud, deberá entenderse en el significado de un átomo diferente al carbono, por ejemplo O, N, S o P.

55 En todos los grupos alquilo o cadenas carbonadas, uno o varios átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por heteroátomos: O, S o N; se da por supuesto que si N no está sustituido, entonces es NH; se da por supuesto que todos los heteroátomos pueden reemplazar a átomos de carbono terminales o átomos de carbono internos dentro de la cadena carbonada ramificada o sin ramificar. Tales grupos pueden sustituirse del modo indicado anteriormente por grupos tales como el oxo, resultando de ello resto que pueden definirse, pero sin limitarse a ellos: 60 alcoxicarbonilo, acilo, amido y tioxo.

El término “arilo” empleado en esta descripción deberá entenderse en el significado de carbociclo aromático o de heteroarilo, definido aquí. Cada arilo o heteroarilo incluye, a menos que se especifique lo contrario, sus derivados total o parcialmente hidrogenados. Por ejemplo, el quinolinilo incluye al decahidroquinolinilo y al tetrahidroquinolinilo; 65 el naftilo incluye sus derivados hidrogenados, por ejemplo el tetrahidronaftilo. Otros derivados total o parcialmente hidrogenados de compuestos arilo y heteroarilo descritos en esta solicitud resultarán evidentes para los expertos en la materia.

ES 2 265 596 T3

Tal como se indica en esta descripción, “nitrógeno” y “azufre” incluyen cualquier forma oxidada del nitrógeno y del azufre y la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, cualquier resto -S-alquilo C_{1-6} , a menos que se indique lo contrario, se supone que incluye al -S(O)-alquilo C_{1-6} y al -S(O)₂-alquilo C_{1-6} .

El término “halógeno” empleado en la presente especificación deberá entenderse en el significado de bromo, cloro, flúor o yodo, con preferencia flúor. Las definiciones de “total o parcialmente halogenado”, total o parcialmente fluorado; “sustituido por uno o varios átomos de halógeno”, incluyen por ejemplo los derivados mono-, di- tri-halogenados de uno o varios átomos de carbono. En el caso del alquilo, un ejemplo no limitante podría ser el -CH₂CHF₂, el CF₃, etc.

Los compuestos de la invención son únicamente aquellos que está contemplado que son “químicamente estables”, que sabrán apreciar los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto que tenga una “valencia colgante” o un “carbanión” no son compuestos contemplados por los métodos que se describen en la presente invención.

La invención incluye los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable o cualquier otro compuesto que, después de la administración a un paciente, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil de la invención o un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo. Un metabolito farmacológicamente activo deberá entenderse en el significado de cualquier compuesto de la invención capaz de metabolizarse por acción enzimática o química. Esto incluye, por ejemplo los compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos o de bases orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos idóneos incluyen al ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, a pesar de que por sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para la obtención de sales útiles como compuestos intermedios que permiten obtener los compuestos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos (p.ej. sódicas), de metales alcalinotérreos (p.ej. magnésicas), amónicas y de N-(alquil C_1 - C_4)₄⁺.

Además, dentro del alcance de la invención se incluye el uso de los profármacos de los compuestos de la fórmula (I). Los profármacos son aquellos compuestos que, después de una transformación química simple, se modifican para obtener de nuevo los compuestos de la invención. Las transformaciones químicas simples incluyen la hidrólisis, la oxidación y la reducción. En concreto, cuando se administra un profármaco a un paciente, el profármaco puede transformarse en un compuesto descrito en los párrafos anteriores, con lo cual despliega los efectos farmacológicos deseados.

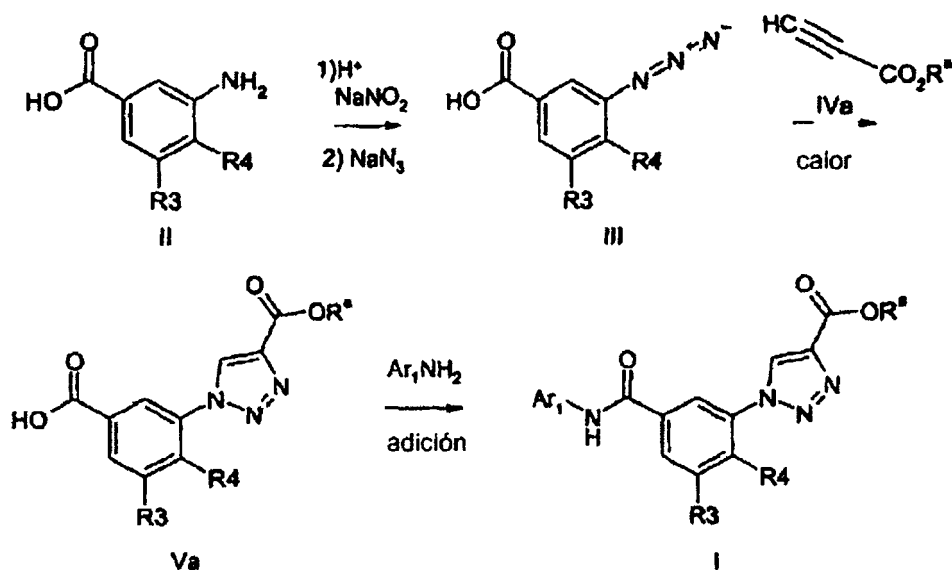
Métodos generales de síntesis

La invención proporciona además métodos para la obtención de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos generales y ejemplos que se presentan a continuación y por los métodos ya conocidos de los expertos en la materia. En los esquemas siguientes, a menos que se indique lo contrario, los símbolos Ar₁, R₁-R₆ y X de las fórmulas siguientes tienen los significados definidos para estos grupos en la descripción de la fórmula (I) de la invención, realizada anteriormente. Los compuestos intermedios empleados para las síntesis siguientes son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente por métodos ya conocidos de los expertos en la materia. En este respecto se remite además a la patente US n° 6 358 945, a las solicitudes de patente US n° 09/714 539; 09/834 797; 10/120 028; 10/143 322 y 10/147 675.

El seguimiento del progreso de la reacción puede realizarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía de capa fina (CCF). Los compuestos intermedios y los productos pueden purificarse por métodos ya conocidos de la técnica, incluida la cromatografía de columna, la HPLC y la recristalización.

Los compuestos de la fórmula (I), cuyo R₅ es -OR^a, pueden obtener del modo descrito en el esquema I.

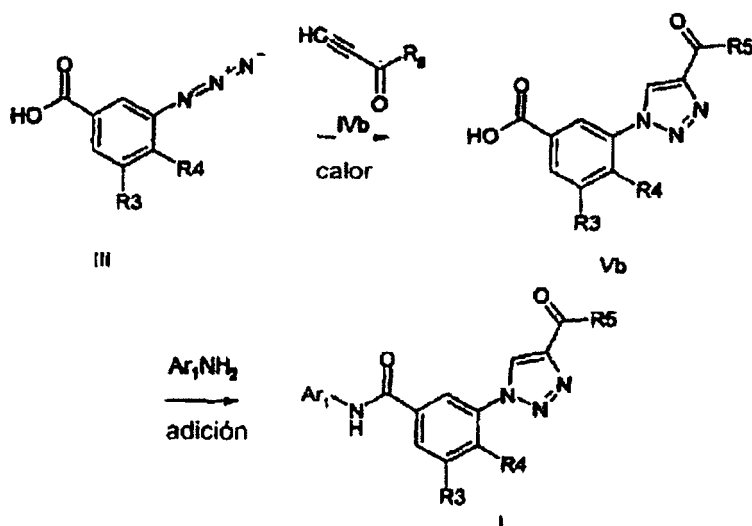
Esquema I



Tal como se ilustra en el esquema I, se hace reaccionar un ácido 3-aminobenzoico (II) opcionalmente sustituido con $NaNO_2$ en un ácido acuoso, por ejemplo HCl 2N, en torno a $0^\circ C$. Se hace reaccionar "in situ" la sal de diazonio formada con una solución acuosa fría de NaN_3 en torno a $0^\circ C$ para obtener la azida III. Por reacción de la azida con el éster de alquino IVa en un disolvente apropiado, por ejemplo la dimetilacetamida (DMA), etanol o tolueno, calentando a $80-120^\circ C$ en un tubo sellado, permite obtener el triazol V y su regioisómero. Como alternativa, con una sal de cobre apropiada, por ejemplo el CuI (Pérez-Balderas, F. y col., Org. Lett. 1951-1954, 2003) o $CuSO_4$ y ascorbato sódico (Rostovtsev, V.V. y col., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 41, 2596-2599, 2002) se puede catalizar la reacción de la azida III con el alquino IVa para obtener el triazol V. El compuesto intermedio V se hace reaccionar seguidamente con la anilina adecuada Ar_1NH_2 por métodos ya conocidos de la técnica, obteniéndose el compuesto deseado de la fórmula (I) que tiene $R_5 = OR^a$. Los métodos de adición pueden incluir la conversión del ácido benzoico V en el cloruro de ácido, por ejemplo por tratamiento con cloruro de oxalilo y DMF en un disolvente idóneo, por ejemplo diclorometano o THF, y posterior reacción con el compuesto anilina apropiado Ar_1NH_2 en presencia de una base idónea, por ejemplo la 2,6-lutidina, en un disolvente idóneo, por ejemplo el diclorometano. Como alternativa se puede hacer reaccionar el ácido benzoico V con Ar_1NH_2 en condiciones estándar de adición de péptidos, ya conocidas, por ejemplo se trata el V con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (ECD) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en un disolvente idóneo, por ejemplo la DMF, y posterior adición de la Ar_1NH_2 . El compuesto (I) formado inicialmente puede modificarse por métodos ya conocidos de la técnica con el fin de obtener compuestos adicionales de la invención. Algunos de estos métodos se ilustran en la siguiente sección de ejemplos de síntesis.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R_5 es un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, pueden obtenerse a partir del compuesto III del modo indicado en el esquema II.

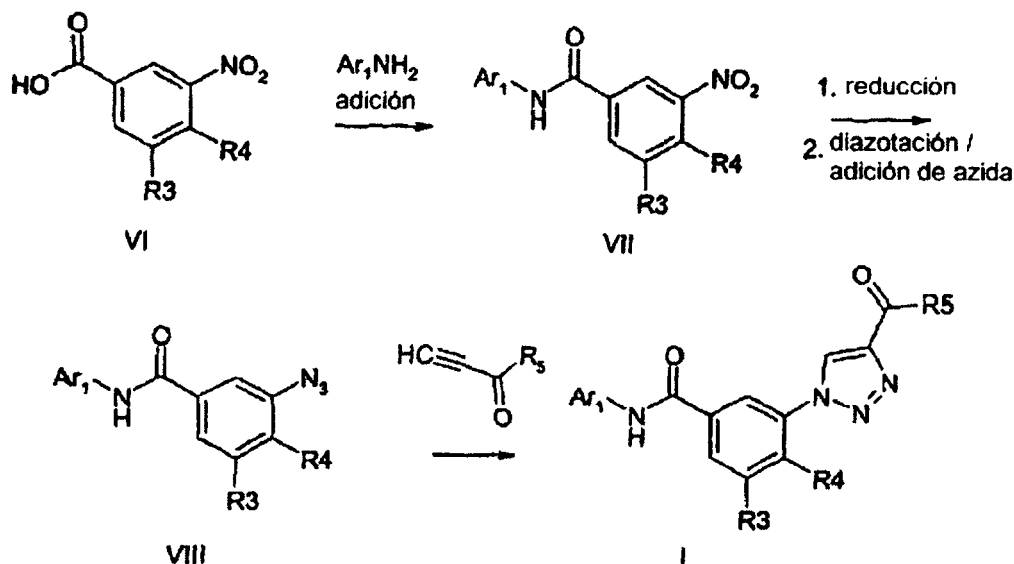
Esquema II



Por reacción del compuesto III con un alquilo sustituido con el R_5 deseado (IVb), ya descrito antes para el éster de alquino (IVa), se obtiene la cetona deseada Vb. Por reacción con la Ar_1NH_2 del modo descrito antes se obtiene el compuesto deseado de la fórmula (I).

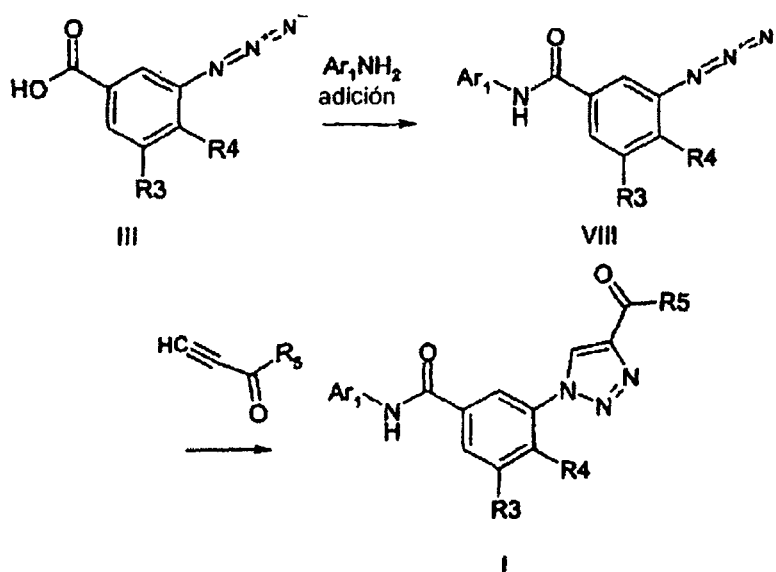
En el esquema III se ilustra una modificación del procedimiento descrito en el esquema I, que se explica seguidamente.

Esquema III



En esta modificación se hace reaccionar el ácido 3-nitrobenzoico VI con la Ar_1NH_2 idónea, descrita en los pasos de reacción anteriores, para obtener la amida VII. Después se reduce el grupo nitro por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo agitando en atmósfera de hidrógeno, en un disolvente adecuado, por ejemplo el MeOH con un 1% de HOAc, en presencia de un catalizador idóneo, por ejemplo paladio sobre carbón, para obtener la anilina VIII. La formación de la azida y posterior reacción con el compuesto intermedio alquino apropiado, descrito antes, se obtiene el compuesto deseado de la fórmula (I).

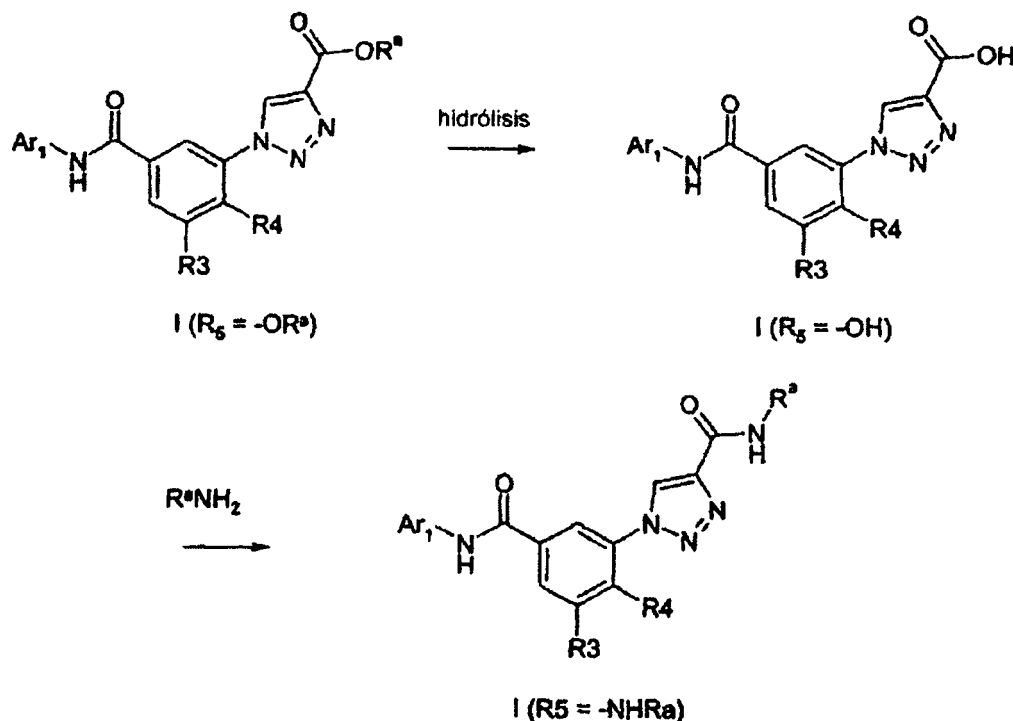
Otra modificación del procedimiento del esquema I se ilustra en el esquema IV y se describe a continuación.



En esta modificación se hace reaccionar el ácido 3-azidobenzoico III con la Ar_1NH_2 apropiada, del modo descrito en los pasos de reacción anteriores, para formar la amida VIII. Por reacción de la VIII con el compuesto alquino idóneo, del modo descrito antes, se obtiene el compuesto deseado de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I), que tienen $R_5 = -NHR^a$, pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (I), que tienen $R_5 = -OR^a$, por métodos ya conocidos de la técnica y que se ilustran en el esquema IV.

Esquema IV



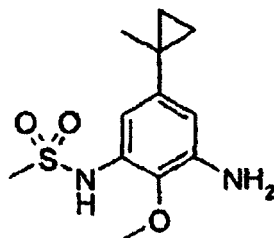
Por hidrólisis del compuesto I ($R = OR^a$), por ejemplo mediante tratamiento con una base acuosa en un disolvente del tipo MeOH, se obtiene el compuesto ácido carboxílico I ($R^5 = -OH$). Después se hace reaccionar el ácido carboxílico con la amina apropiada R^aNH_2 por métodos ya conocidos de la técnica y descritos en párrafos anteriores y en la siguiente sección de ejemplos de síntesis, obteniéndose el compuesto deseado.

Los compuestos anilina Ar_1NH_2 se obtienen fácilmente a partir de compuestos intermedios, que son productos comerciales, por métodos ya conocidos de la técnica. A este respecto puede remitirse también a las referencias citadas en el primer párrafo de esta sección.

Ejemplos de síntesis

Compuesto 1

N-[3-amino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-metanosulfonamida



A una solución de 4-hidroxiacetofenona (10,0 g, 73,5 mmoles) en DMF (74 ml) se le añade el imidazol (12,0 g, 176,3 mmoles) y el cloruro de tert-butildimetilsililo (13,3 g, 88,1 mmoles). Se agita la solución incolora durante 0,75 h a t.amb. y después se trata con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la fase acuosa con hexanos, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose la 1-[4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etanona (18,0 g, 98%) en forma de sólido blanco, que se utiliza sin más purificación. EM-ESI (m/z) = 251, $M+H$.

Se suspende el bromuro de metil(trifenilfosfonio) (17,1 g, 48,0 mmoles) en THF (96 ml) y se enfría a 0°C. A esta mezcla se le añade por goteo el n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano, 19,2 ml, 48,0 mmoles). Se agita la solución roja a t.amb. durante 0,5 h. Se añade la 1-[4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etanona (10,0 g, 40,0 mmoles). La solución vira al amarillo brillante y se forma un precipitado blanco. Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y se trata la solución con una solución saturada de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de NaHCO₃. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se eluye la mezcla resultante a través de un cartucho de gel de sílice (hexanos) y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el tert-butil-(4-isopropenil-fenoxi)-dimetil-silano (8,36 g, 84%) en forma de aceite incoloro. EM-ESI (m/z) = 249, M+H.

Se añade a 0°C el dietil-cinc (solución 1,0 M en hexanos, 69 ml, 69 mmoles) a una solución del tert-butil-(4-isopropenil-fenoxi)-dimetil-silano (6,85 g, 27,6 mmoles) en diclorometano. Después se añade a la solución por goteo el diyodometano (11,2 ml, 138 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 0,5 h y después se deja calentar a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla opaca con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se filtran a través de Celite y se concentran. Se disuelve el éter TBS en bruto con THF (50 ml) y se añade a t.amb. el TBAF (1,0 M en THF, 28 ml, 28 mmoles). Se agita la solución durante 2 h y después se trata con una solución acuosa 1,0 M de HCl. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de NaHCO₃. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (1% de 2-propanol/12% de acetato de etilo en hexanos) se obtiene el 4-(1-metil-ciclopropil)-fenol (2,77 g, 68%) en forma de sólido blanco.

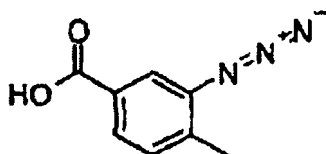
A una solución del 4-(1-metil-ciclopropil)-fenol (2,77 g, 18,7 mmoles) en acetato de etilo se le añade el (NO)18-corona-6-H(NO₃)₂ (18,0 g, 43,0 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 5 min y después se enfría a t.amb. Se vierte la mezcla sobre HCl 1,0 M. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se disuelve otra vez el residuo en acetonitrilo/ metanol (9:1, 62 ml), se enfría a 0°C y se le añade lentamente la N,N-diisopropiletilamina (13 ml, 74,8 mmoles). Se calienta la solución de color rojo oscuro a t.amb. y se le añade el trimetilsilildiazometano (solución 2,0 M en hexano, 18,7 ml, 37,4 mmoles), lentamente, para controlar el desprendimiento de nitrógeno. Se agita la mezcla a t.amb. durante 0,5 h, se concentra y se reparte entre cloruro de metileno y una solución saturada de NH₄Cl. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo al 6% en hexanos) se obtiene el 2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-1,3-dinitro-benceno (2,21 g, 47%) en forma de aceite rojo.

Se añade cloruro de estaño (II) dihidratado (11,9 g, 52,6 mmoles) a una solución de 2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-1,3-dinitro-benceno (2,21 g, 8,76 mmoles) en acetato de etilo (30 ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 0,25 h, con lo cual el color de la solución vira al rojo. Se enfría la solución a t.amb. y se vierte sobre una solución acuosa 2,0 M de NaOH. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de NaHCO₃. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se eluyen a través de un cartucho de gel de sílice (hidróxido amónico al 1% en cloruro de metileno) y se concentra el líquido filtrado. Se disuelve de nuevo el residuo en Et₂O y se extrae (3x) con HCl 1,0 M. Se ajusta el pH de las fases acuosas reunidas a pH = 12 con NaOH 2,0 M y se extraen con cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose la 2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-benceno-1,3-diamina (860 mg, 52%) en forma de aceite rojo. EM-ESI (m/z) = 193, M+H.

Se añade trietilamina (521 µl, 3,74 mmoles) a -10°C a una solución de 2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-benceno-1,3-diamina (718 mg, 3,74 mmoles) en cloruro de metileno. Se añade por goteo durante un período de 10 min el cloruro de metanosulfonilo (290 µl, 3,74 mmoles) y se deja calentar la solución resultante a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (1% de hidróxido amónico, 35% de acetato de etilo en hexanos; después 1% de hidróxido amónico y 50% de acetato de etilo en hexanos) se obtiene un sólido rojo, que se tritura con éter de dietilo/hexanos (1:1), obteniéndose el compuesto 1 (510 mg, 51%) en forma de sólido marrón pálido, de p.f. = 144-146°C. EM-ESI (m/z) = 271, M+H.

Compuesto 2

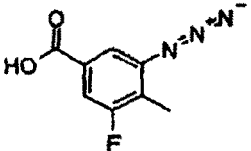
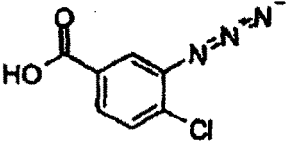
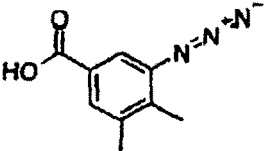
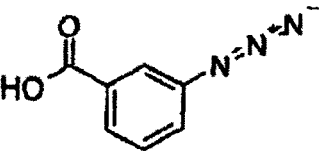
Ácido 3-azido-4-metil-benzoico



ES 2 265 596 T3

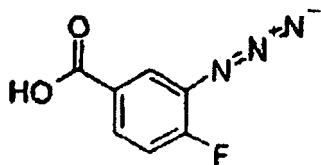
Se suspende el ácido 3-amino-4-metil-benzoico (2,28 g, 15,1 mmoles) en 65 ml de HCl 2N y se enfría a 0°C. Se le añade lentamente una solución enfriada de 1,25 g (18,1 mmoles) de NaNO₂ en 5 ml de agua y se agita la solución durante 30 min. Se filtra la mezcla a través de un cartucho de tierra de diatomeas y después se vuelve al baño a 0°C en el que se le añaden lentamente 1,08 g (16,6 mmoles) de NaN₃ disueltos en unos 5 ml de agua. Se desprende gas inmediatamente y se forma un precipitado. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca en una corriente de aire, obteniéndose 2,34 g (13,4 mmoles; 88%) del compuesto 2, en forma de sólido blanco.

Los siguientes compuestos se obtienen de manera similar a la descrita para el compuesto 2.

	compuesto 3: ácido 3-azido-5-fluor-4-metil-benzoico
	compuesto 4: ácido 3-azido-4-cloro-benzoico
	compuesto 5: ácido 3-azido-4,5-dimetil-benzoico
	compuesto 6: ácido 3-azido-benzoico

Compuesto 7

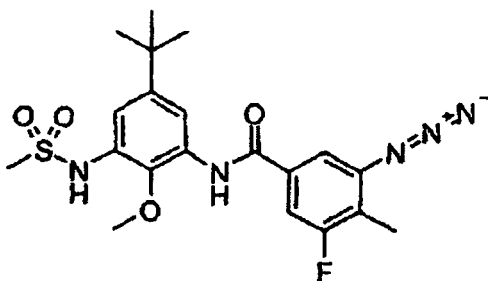
Ácido 3-azido-4-metilbenzoico



Se agita durante 12 h en atmósfera de H₂ una mezcla de 1,04 g (5,62 mmoles) del ácido 3-nitro-4-fluor-benzoico y 105 mg de Pd/C en 10 ml de TFA. Después se filtra la mezcla a través de Celite y se lava la torta del filtro con 20 ml de TFA. A continuación se agita la mezcla amarilla a 0°C en atmósfera de N₂ durante 10 min y se le añaden en pequeñas porciones durante 15 min 405 mg (5,87 mmoles) de NaNO₂. Después de pasar 15 min más se añaden con cuidado y en porciones 400 mg (6,15 mmoles) de NaN₃. Se desprende gas lentamente y pasada 1 h se vierte la mezcla sobre 20 ml de agua y 50 ml de hielo. Una vez se ha fundido el hielo se filtra el precipitado resultante y se lava con agua y hexanos, después se seca con vacío, obteniéndose 964 mg del compuesto 7 en forma de polvo blanco.

Compuesto 8

3-azido-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-5-fluor-4-metil-benzamida



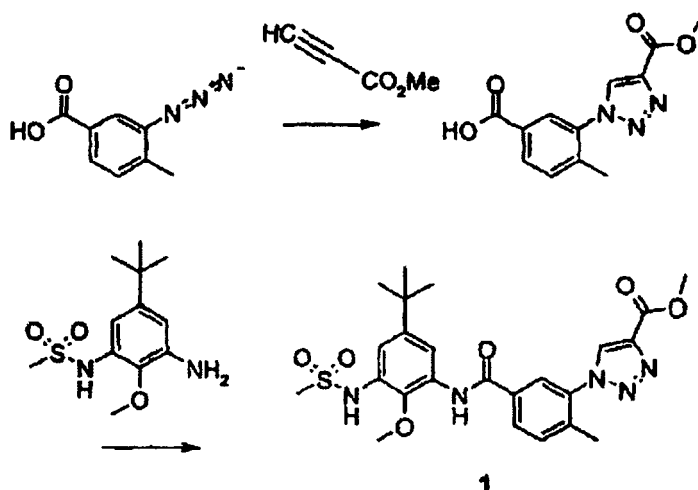
Se suspende el compuesto 3 (241 mg, 1,24 mmoles) en 3 ml de diclorometano y 3 ml de THF. Se le añade el cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,5 mmoles) y después 1 gota de DMF al 10% en THF. Se desprende gas inmediatamente y la mezcla se vuelve homogénea al cabo de 10 min. Se agita la mezcla durante un total de 1 h y después se concentra, obteniéndose un sólido blanco mate. Se vuelve a disolver el residuo en diclorometano seco (5 ml) y se le añaden 391 mg (1,27 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenil)-metanosulfonamida y después 0,44 ml (2,5 mmoles) de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$. La mezcla se vuelve homogénea y se agita durante 4 h, después se le añaden 10 ml de diclorometano y se lava la solución con una solución 1M de NaHSO_4 y una solución saturada de NaHCO_3 . Se seca el extracto con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra, obteniéndose 516 mg del compuesto 8, en forma de polvo marrón pálido.

Compuesto 9

La 3-azido-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-fluor-benzamida se obtiene a partir del compuesto 7 por un método similar al descrito para el compuesto 8.

Ejemplo 1

Síntesis del 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

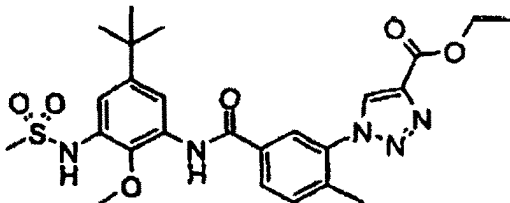
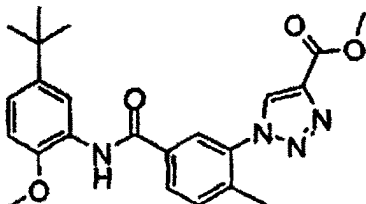
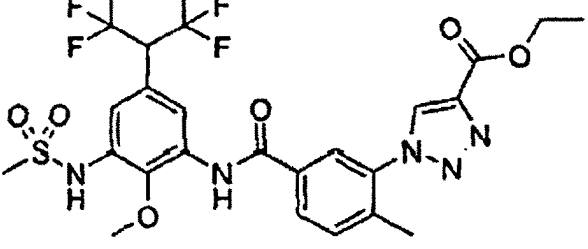
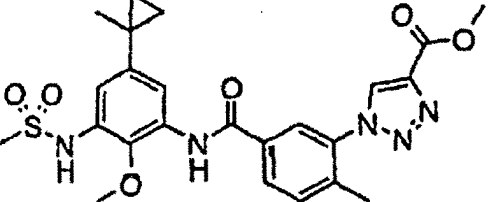
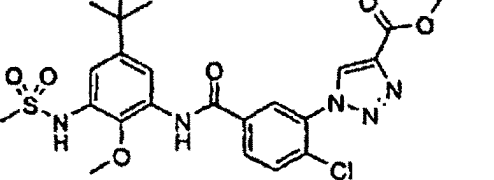


En un tubo sellado se agita a 110°C durante una noche una mezcla de 1,11 g (6,27 mmoles) del ácido 3-azido-4-metil-benzoico (compuesto 2) y 1,12 ml (12,5 mmoles) de propinoato de metilo en 4,2 ml de DMA. Se vierte la solución marrón resultante en agua, se filtra el precipitado formado y después se recristaliza en EtOH/agua, obteniéndose 1,02 g (62,3%) del 1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo en forma de cristales marrones. EM-ESI (m/z) = 262, 100, M+1.

Se suspende el 1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (0,444 g, 1,70 mmoles) en 15 ml de diclorometano y 5 ml de THF. A la suspensión agitada se le añade el cloruro de oxalilo (0,185 ml, 2,13 mmoles) y después 2 gotas de DMF. Pasados 30 min se concentra la solución transparente de color marrón, obteniéndose un sólido

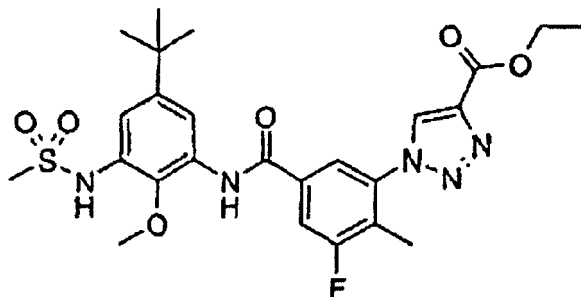
blanco mate. Se recoge este residuo en 15 ml de diclorometano y se añaden 0,50 g (1,62 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenil)-metanosulfonamida, formándose una suspensión. A continuación se añade la 2,6-lutidina (0,50 ml, 4,9 mmoles) y la mezcla se vuelve homogénea. Pasadas 2 h se diluye la mezcla con 15 ml de diclorometano, se lava con NaHSO_4 1M y una solución saturada de NaHCO_3 . Se seca la porción diclorometano y se concentra, después se cromatografía con MeOH de 0 a 7,5% en diclorometano, obteniéndose 789 mg (1,53 mmoles; 95%) del compuesto del ejemplo 1, en forma de sólido blanco mullido, de p.f. 198°C. EM-ESI (m/z) = 514, 100, M-H.

El compuesto siguiente se obtiene a partir de reactivos ácido y de adición de la anilina apropiados, de modo similar al descrito en el ejemplo 1.

	<p>Ejemplo 2: 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo. EM-ESI (m/z) = 528, 100, M-H</p>
	<p>Ejemplo 3: 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo. EM-ESI (m/z) = 423, 100, M-H</p>
	<p>Ejemplo 4: 1-[5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoyl]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, p.f. = 103-109°C. EM-ESI (m/z) = 608, 100, M-H</p>
	<p>Ejemplo 5: 1-[5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenilcarbamoyl]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo</p>
	<p>Ejemplo 6: 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo</p>

Ejemplo 7

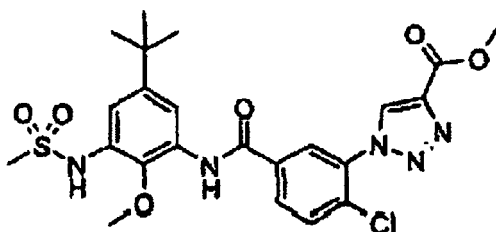
1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil-carbamoil)-3-fluor-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo



Se suspende el compuesto 8 (252 mg, 0,561 mmoles) en 1,5 ml de EtOH y 1 ml de agua. Se añade por goteo NaOH 4N hasta que la solución sea homogénea. Después se añaden 111 mg de ascorbato Na, 0,06 ml (0,58 mmoles) de propionato sódico y 0,56 ml de una solución acuosa 0,1 M de CuSO_4 en este orden a la solución agitada rápidamente. Se agita con rapidez la suspensión amarilla resultante durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se añade HOAc para ajustar el pH a 4. Se filtra el precipitado resultante y se seca, obteniéndose 117 mg del compuesto del ejemplo 7. EM-ESI (m/z) = 546, 100, M-H.

Ejemplo 8

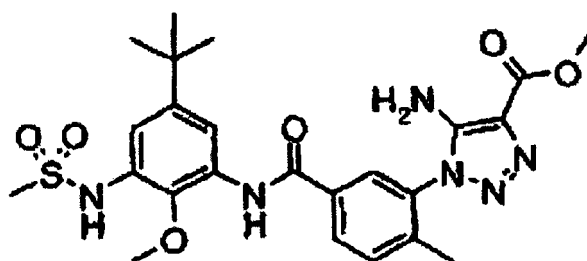
1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenil-carbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



En un tubo sellado se calienta a 60°C durante 6 h una mezcla del compuesto del ejemplo 6 (115 mg, 209 mmoles), 4 ml de MeOH y 0,4 ml de HCl 4M en dioxano. Se ventila cuidadosamente el tubo a 55°C y se añade 1 ml de agua. Se enfría lentamente la solución, se filtra el precipitado resultante y se lava con agua, obteniéndose 68,3 mg (127 mmoles, 61%) del compuesto del ejemplo 8, de p.f. = 251-252°C (descomp.). EM-ESI (m/z) = 534, 100, M-H.

Ejemplo 9

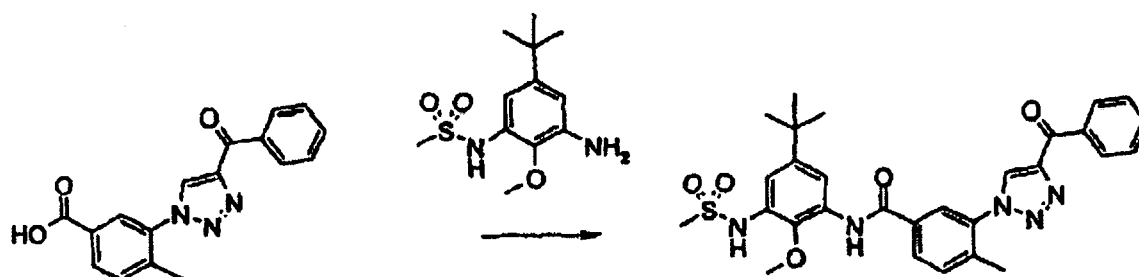
5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



Se disuelve sodio metálico (241 mg, 10,5 mmoles) en MeOH seco (3,4 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade el cianoacetato de metilo (0,31 ml, 3,5 mmoles) y se forma un sólido en el matraz. Se añade en una porción la 3-azido-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida (1,50 g, 3,5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante aproximadamente 1 h. Se añade a la mezcla reaccionante una solución saturada de NH₄Cl y se diluye con agua. Se ajusta el pH a 8 con HCl 1N. Se recoge el sólido resultante por filtración con vacío y se lava con agua. Se disuelve el sólido en CH₂Cl₂ y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se cristaliza el residuo resultante en MeOH y acetato de etilo. Se recoge el sólido resultante por filtración con vacío y se lava con hexanos, obteniéndose el compuesto del ejemplo 9 (1,14 g, 61%) en forma de sólido blanco; de p.f. = 204-205°C. EM-ESI (m/z) = 531, 100, M+H.

Ejemplo 10

Síntesis de la 3-(4-benzoil-1,2,3-triazol-1-il)-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



Se obtiene el ácido 3-(4-benzoil-1,2,3-triazol-1-il)-4,5-dimetil-benzoico en un rendimiento del 53,6% a partir de la 1-fenilpropinona de modo similar a la obtención del 1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, descrita en el ejemplo 1.

Se disuelve el ácido 3-(4-benzoil-1,2,3-triazol-1-il)-4,5-dimetil-benzoico (57 mg, 0,185 mmoles) y 42 mg (0,277 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratada (HOBt) en 0,5 ml de DMF. Se añade el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (39 mg, 0,204 mmoles) y se agita la mezcla durante 20 min, después de este tiempo se añaden 50 mg (0,185 mmoles) de la N-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenil)-metanosulfonamida. Después se vierte la mezcla sobre agua y se filtra el precipitado resultante, se seca con vacío y se cromatografía (MeOH del 0 al 4% en CH₂Cl₂), obteniéndose 28 mg (rendimiento: 26,7%) del compuesto del ejemplo 10 en forma de sólido blanco mate; de p.f. = 212-214°C; EM-ESI (m/z) = 560, 100, M-H.

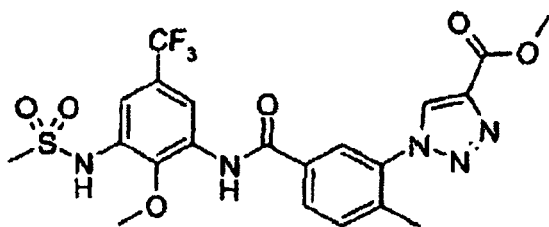
Se obtienen los compuestos siguientes por métodos similares a los descritos en el ejemplo 10, empleando las propinonas y azidas apropiadas.

(Tabla pasa a página siguiente)

5		Ejemplo 11: N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2-metil-benzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida, EM-ESI (m/z) = 576, 100, M+H
10		
15		Ejemplo 12: N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metil-benzamida, EM-ESI (m/z) = 630, 100, M+H
20		
25		Ejemplo 13: N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(4-ciclohexano-carbonil-1,2,3-triazol-1-il)-4-metil-benzamida, EM-ESI (m/z) = 568, 100, M+H
30		
35		Ejemplo 14: N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-dimetil-benzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metil-benzamida, p.f. = 238-240°C, EM-ESI (m/z) = 590, 100, M+1
40		

Ejemplo 15

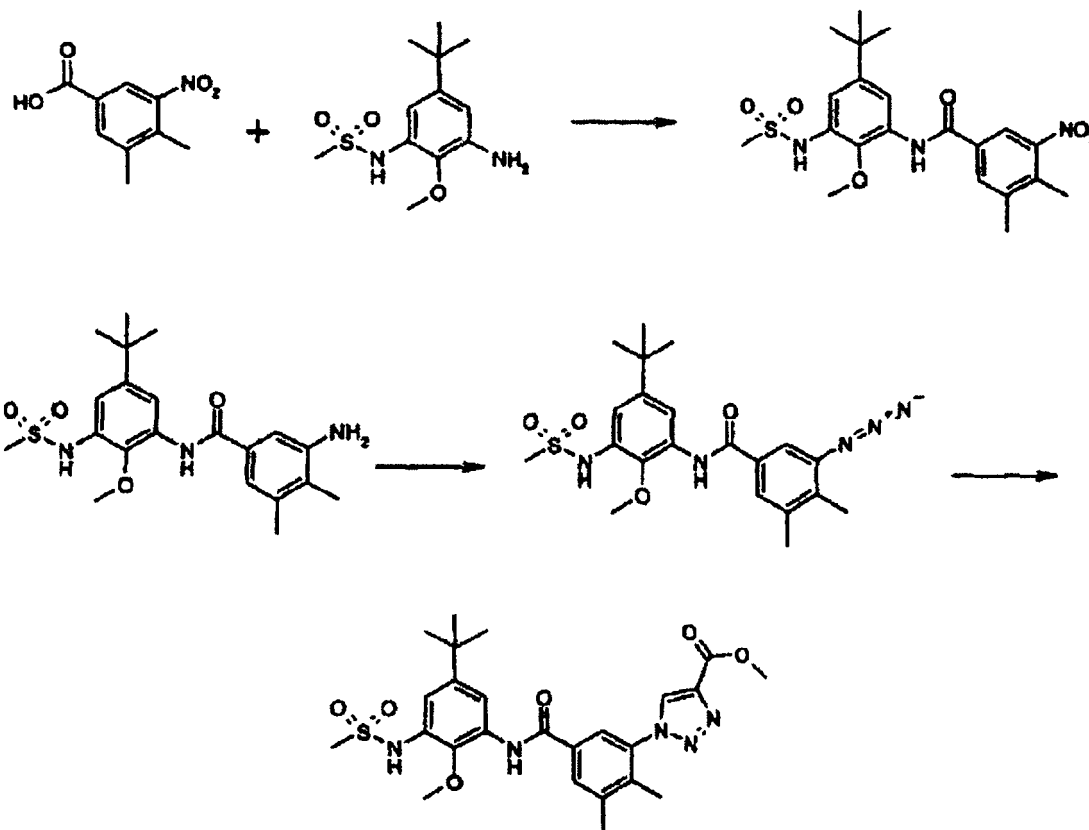
Síntesis del 1-[5-(3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



Se agita el 1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (26 mg, 0,101 mmoles) con 21 mg (0,153 mmoles) del 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) en 1 ml de DMF y se le añaden 24 mg (0,126 mmoles) de EDC. Después de agitar a 10°C durante 1 h se añaden 30 mg (0,106 mmoles) de la N-(3-amino-2-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-metanosulfonamida. Se agita la mezcla durante una noche y después se calienta a 60°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se le añade agua. Se recoge el precipitado y se cromatografía dos veces por CCF preparativa (MeOH al 5% en CH₂Cl₂) y una vez por cromatografía flash (MeOH del 0 al 4,5% en diclorometano). De las fracciones puras se obtienen 3 mg (5,6%) del compuesto epigrafiado. EM-ESI (m/z) = 526, 100, M-H.

Ejemplo 16

Síntesis del 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



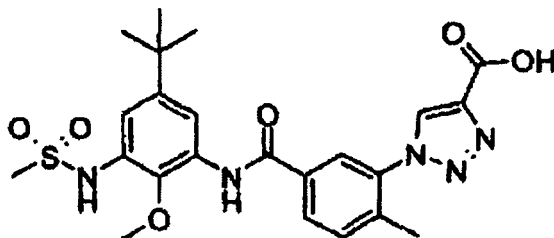
A una solución de 0,133 g (0,681 mmoles) del ácido 3-nitro-4,5-dimetil-benzoico en 2 ml de diclorometano (10% de THF) se le añaden 89 μ l (1,02 mmoles) de cloruro de oxalilo. Se añade una gota de DMF al 25% en diclorometano a la solución en agitación y rápidamente se desprende gas. Después de 30 min se elimina el disolvente y se seca el residuo con vacío. Después se disuelve de nuevo el cloruro de ácido en diclorometano seco y se le añade la N-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenil)-metanosulfonamida (0,177 g, 0,650 mmoles) y luego 79 μ l (0,681 mmoles) de 2,6-lutidina. Se agita la mezcla durante una noche, después se concentra y se cromatografía (EtOAc del 10 al 50% en hexanos), obteniéndose 234 mg (0,521 mmoles, 80%) de la N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3,4-dimetil-5-nitro-benzamida, de p.f. = 189°C (descomp.); EM-ESI (m/z) = 488, 100, M-H.

Se disuelve la N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3,4-dimetil-5-nitro-benzamida (0,198 g, 0,440 mmoles) en MeOH caliente con un 1% de HOAc y se le añaden 20 mg de Pd/C. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agita en atmósfera de H₂ durante 6 h. Se recoge el residuo en EtOAc y se lava con NaHCO₃ y salmuera. A continuación se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se cromatografía el residuo con MeOH al 0-7,5% en diclorometano, obteniéndose 184 mg (0,439 mmoles, 99,7%) del producto anilina. Se suspende la anilina resultante (0,186 g, 0,443 mmoles) en H₂SO₄ 1M (aprox. 5 ml) y se añade lentamente una solución de 37 mg (0,53 mmoles) de NaNO₂. Después de 10 min la anilina no se ha disuelto y se añade MeOH lentamente hasta que se logra una solución homogénea. Después se diluye la mezcla con 20 ml de agua y se añade lentamente una solución de NaN₃ (32 mg, 0,49 mmoles) en 2 ml de agua. Se desprende gas y se forma un precipitado. Se agita la mezcla durante 1 h y después se enfría a 0°C. Se filtra el precipitado y se lava con agua, después se seca, obteniéndose la 3-azido-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-benzamida, 121 mg, 0,272 mmoles.

Se agita a 110°C durante una noche una mezcla de 0,112 g (0,252 mmoles) de la 3-azido-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-benzamida y 0,069 ml (0,756 mmoles) de propionato de metilo en 0,5 ml de DMA. Se enfría el vial a temperatura ambiente y su contenido se vierte sobre agua en agitación. Se recoge el precipitado y se cromatografía (EtOAc del 10 al 60% en hexanos). Se recogen las fracciones que contienen predominantemente el producto principal y se purifican por precipitación en diclorometano con hexanos, obteniéndose 57 mg de polvo blanco. Se reúnen los líquidos filtrados con las fracciones mixtas de la primera cromatografía y se cromatografía de nuevo la mezcla resultante para obtener 22 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido, con un rendimiento total de 79 mg (0,149 mmoles; 59%), de p.f. = 199°C; EM-ESI (m/z) = 528, 100, M-H.

Ejemplo 17

Síntesis del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Se suspende el compuesto del ejemplo 1 (0,271 g, 0,525 mmoles) en 2 ml de MeOH y se le añaden 10 ml de una solución de NaOH al 10%. El sólido precipita rápidamente y se agita la solución vigorosamente durante 1 h. Se añade por goteo el HCl concentrado hasta alcanzar un pH < 2 y se agita la suspensión blanca resultante hasta que se enfríe a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca en una corriente de aire, obteniéndose 0,250 g (0,498 mmoles) del compuesto del ejemplo 17 en forma de sólido blanco, de p.f. = 222-224°C; EM-ESI (m/z) = 500, 100, M-H.

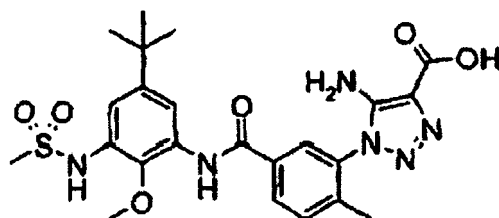
Los siguientes compuestos intermedios se obtienen a partir de sus ésteres metílicos o etílicos por procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 17.

	<p>Ejemplo 18: ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, EM (m/z) = 514, 100, M-H</p>
	<p>Ejemplo 19: ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM (m/z) = 520, 100, M-H</p>
	<p>Ejemplo 20: ácido 1-[5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, EM-ESI (m/z) = 498, M-H</p>
	<p>Ejemplo 21: ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonil-amino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-3-fluor-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, EM-ESI (m/z) = 518, 20, M-H</p>

Ejemplo 22

(Compuesto intermedio)

5 *Ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*



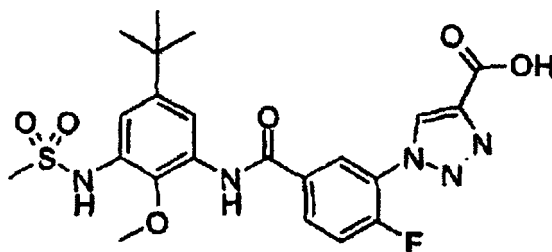
20 Se disuelve el 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 9) (500 mg) en MeOH (4 ml). Se le añade una solución de hidróxido sódico al 10% (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 5 h y se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la suspensión con hielo y se recoge el sólido por filtración con vacío, se lava con agua y se seca con vacío durante una noche. Se cromatografía el sólido a través de gel de sílice (mezcla 6/3/1 de cloro-

25 formo/MeOH/hidróxido amónico), obteniéndose el compuesto del ejemplo 22 (375 mg, 77%), en forma de sólido blanco.

Ejemplo 23

(compuesto intermedio)

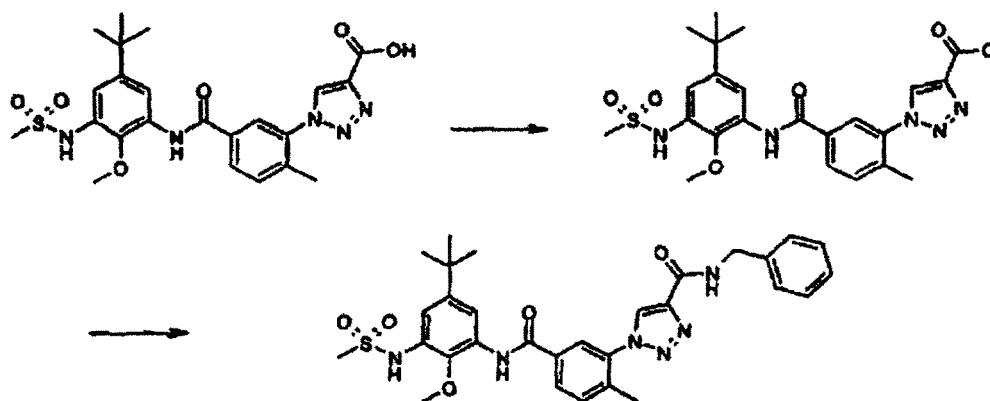
1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo



Se suspende el compuesto 9 (500 mg, 1,15 mmoles) en 4 ml de EtOH y se le añade NaOH 4N hasta que el pH se sitúa en 10 y se haya disuelto la totalidad de la azida. A la mezcla en agitación vigorosa se le añade por este orden una solución recién preparada de ascorbato Na en 3 ml de agua, 0,14 ml (1,38 mmoles) de acrilato de etilo y 1,15 ml de una solución acuosa 0,1 M de CuSO₄. Se añade el MeOH que sea necesario para facilitar la agitación. Después de 30 min se añaden 10 ml de agua y después se añade HCl conc. hasta alcanzar un pH de 2. Se filtra el precipitado resultante (una mezcla de ésteres etílico y metílico) y se seca. Después se suspenden los sólidos en 10 ml de MeOH y se añaden 3 ml de NaOH 4N. Después de agitar durante 30 min se filtra la suspensión a través de Celite y se lava la torta del filtro con MeOH. Se concentra el líquido filtrado hasta 5 ml y después se le añaden 100 ml de agua-hielo. Se ajusta el pH a 2 con HCl conc., filtra el precipitado blanco mullido resultante y se lava con agua, obteniéndose 472 mg del compuesto del ejemplo 23 junto con un 20% de su isómero triazol. Por recrystalización en MeOH se obtiene el producto enriquecido en un isómero (>10:1).

Ejemplo 24

Síntesis de la bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Se suspende el compuesto del ejemplo 17 en CH_2Cl_2 a 0°C . Se le añade el cloruro de oxalilo y después 1 gota de DMF al 10% en THF. Se agita la mezcla durante 30 min y se concentra la solución amarilla resultante, obteniéndose el cloruro de 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo.

A 0,065 g (0,125 mmoles) del cloruro de ácido anterior en 0,5 ml de CH_2Cl_2 se le añaden 0,028 ml (0,260 mmoles) de bencilamina y 0,029 ml (0,260 mmoles) de N-metilmorfolina. Se agita la mezcla durante 2 h, después se concentra y se cromatografía con MeOH del 0 al 5% en CH_2Cl_2 , obteniéndose el compuesto del ejemplo 24, de p.f. = $205-207^\circ\text{C}$; EM-ESI (m/z) = 589, 100, M-H.

Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen a partir de los reactivos ácido y amina idóneos de una manera similar a la descrita en el ejemplo 24.

Ejemplo 25

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida, p.f. = $244-245^\circ\text{C}$; EM-ESI (m/z) = 569, 100, M-H.

Ejemplo 26

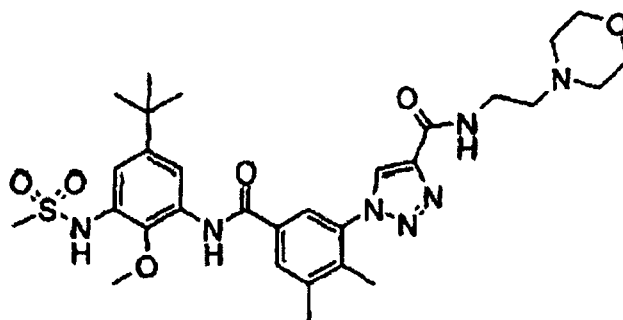
(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, p.f. $209-210^\circ\text{C}$; EM-ESI (m/z) = 619, 100, M+H.

Ejemplo 27

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = $214-216^\circ\text{C}$, EM-ESI (m/z) = 575, 100, M+H; 597, 60, M+Na.

Ejemplo 28

Síntesis de la (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



ES 2 265 596 T3

A una solución de 0,075 g (0,145 mmoles) del compuesto del ejemplo 18 en 1 ml de DMF se le añaden 33 mg (0,174 mmoles) de HOBt y 33 mg (0,217 mmoles) de EDC. Veinte minutos más tarde se añaden 0,044 ml (0,290 mmoles) de aminoetilmorfolina. Se agita la mezcla durante 12 h, entonces se vierte sobre agua y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se recoge la porción orgánica, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se cromatografía el residuo resultante (MeOH del 0 al 10% en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto del ejemplo 28, de p.f. >200°C (descomp.); EM-ESI (m/z) = 628, 100, M+H.

Se obtienen los compuestos siguientes a partir de los ácidos carboxílicos y aminos apropiados, por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28.

Ejemplo 29

(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 210°C (descomp.); EM-ESI (m/z) = 614, 100, M+H.

Ejemplo 30

Metilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 224-225°C; EM-ESI (m/z) = 515, 100, M+1.

Ejemplo 31

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 230-234°C; EM-ESI (m/z) = 571, 100, M+H.

Ejemplo 32

Ciclopentilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 248-251°C; EM-ESI (m/z) = 583, 100, M+H.

Ejemplo 33

(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 220-222°C; EM-ESI (m/z) = 592, 100, M+H.

Ejemplo 34

(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 186-189°C; EM-ESI (m/z) = 592, 100, M+H.

Ejemplo 35

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 224-226°C; EM-ESI (m/z) = 572, 100, M+H.

Ejemplo 36

Bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 106-109°C; EM-ESI (m/z) = 498, 100, M+H.

Ejemplo 37

(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 198-200°C; EM-ESI (m/z) = 521, 100, M+H.

Ejemplo 38

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 128-131°C; EM-ESI (m/z) = 512, 100, M+H.

Ejemplo 39

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-((S)-3-hidroxi-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metil-benzamida; p.f. = 147-150°C; EM-ESI (m/z) = 621, 100, M+H.

ES 2 265 596 T3

Ejemplo 40

((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 266-268°C; EM-ESI (m/z) = 611, 100, M+H.

Ejemplo 41

((R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 234-236°C; EM-ESI (m/z) = 585, 100, M+H.

Ejemplo 42

((S)-2-metoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 229-231°C; EM-ESI (m/z) = 635, 100, M+H.

Ejemplo 43

4-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo; p.f. = 202°C; EM-ESI (m/z) = 698, 100, M+H.

Ejemplo 44

Bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 191°C (descomp.); EM-ESI (m/z) = 605, 100, M+H.

Ejemplo 45

Ciclopropilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 247-248°C; EM-ESI (m/z) = 555, 100, M+H.

Ejemplo 46

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida; p.f. = 227-232°C; EM-ESI (m/z) = 605, 100, M+H.

Ejemplo 47

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 227-230°C; EM-ESI (m/z) = 605, 100, M+H.

Ejemplo 48

Ciclohexilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 245-247°C; EM-ESI (m/z) = 597, 100, M+H.

Ejemplo 49

Ciclopropilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 245-248°C; EM-ESI (m/z) = 541, 100, M+H.

Ejemplo 50

(2-piperidin-1-il-metil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 226-231°C; EM-ESI (m/z) = 612, 100, M+H.

Ejemplo 51

3-metil-bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 200-202°C; EM-ESI (m/z) = 605, 100, M+H.

Ejemplo 52

tert-butilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 219-222°C; EM-ESI (m/z) = 557, 100, M+H.

ES 2 265 596 T3

Ejemplo 53

Ciclopentilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 264-266°C; EM-ESI (m/z) = 569, 100, M+H.

Ejemplo 54

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 242-243°C; EM-ESI (m/z) = 571, 100, M+H.

Ejemplo 55

((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM-ESI (m/z) = 637, 100, M+H.

Ejemplo 56

((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM-ESI (m/z) = 619, 100, M+H.

Ejemplo 57

(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM-ESI (m/z) = 612, 100, M+H.

Ejemplo 58

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM-ESI (m/z) = 591, 100, M+H.

Ejemplo 59

((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 230-232°C; EM-ESI (m/z) = 585, 100, M+H.

Ejemplo 60

((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 256-258°C; EM-ESI (m/z) = 611, 100, M+H.

Ejemplo 61

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM-ESI (m/z) = 625, 21, M+H.

Ejemplo 62

((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; p.f. = 206-209°C (descomp.); EM-ESI (m/z) = 648, 100, M+H.

Ejemplo 63

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-dibencilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico; EM-ESI (m/z) = 673, M+H.

Ejemplo 64

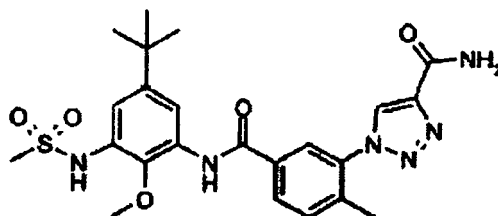
((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico; p.f. = 126-129°C; EM-ESI (m/z) = 699, 100, M+H.

Ejemplo 65

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-3-fluor-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico; p.f. = 226-229°C; EM-ESI (m/z) = 587, 100, M+H.

Ejemplo 66

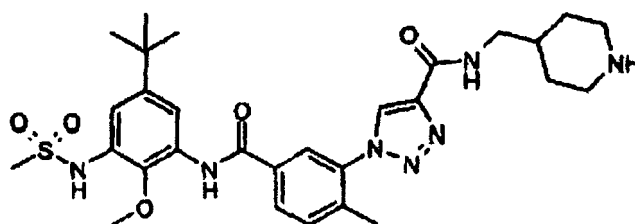
Amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



En un tubo sellado se suspende el 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fe-nil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 1) (108 mg, 0,209 mmoles) en 4 ml de una solución 0,5 M de NH_3 en MeOH. Se calienta este tubo a 65°C durante 36 h. Se enfría la suspensión a temperatura ambiente, se filtra y se lava la torta del filtro con MeOH. Se suspende la torta del filtro en 20 ml de EtOH caliente y se añade lentamente la DMF hasta obtener una solución homogénea. Se añade agua lentamente hasta que la mezcla se vuelva ligeramente turbia, se retira la mezcla del calor y se deja enfriar. Se filtra el precipitado resultante, se lava con EtOH y agua y se seca con vacío, obteniéndose 75 mg (rendimiento: 71%) del compuesto del ejemplo 66 en forma de polvo mullido blanco, de p.f. $> 250^\circ\text{C}$; EM-ESI (m/z) = 499, 100, M-H.

Ejemplo 67

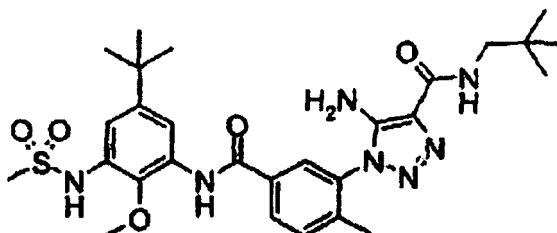
(piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fe-nil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Se disuelve el 4-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 43; 93 mg, 133 mmoles) en unos 5 ml de CH_2Cl_2 y después se le añaden con agitación 0,7 ml de HCl 4 M en dioxano. Al cabo de unos 10 min se forma un precipitado y se añaden 0,5 ml de MeOH. La solución turbia se vuelve transparente. Pasados 30 min en total se elimina el disolvente con vacío y se reparte el residuo entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO_3 . Se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran, se concentran y se cromatografía (B del 0 al 10% en diclorometano; B = un 2% de una solución acuosa de NH_4OH , un 18% de MeOH, un 80% de diclorometano), obteniéndose 50 mg (rendimiento: 63,3%) del compuesto del ejemplo 67 en forma de polvo blanco; EM-ESI (m/z) = 598, 25, M+H.

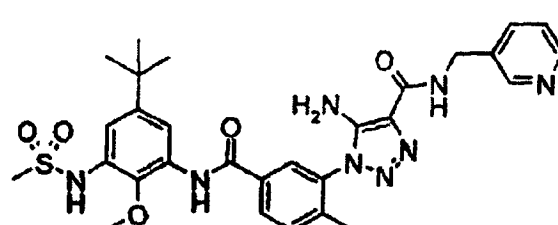
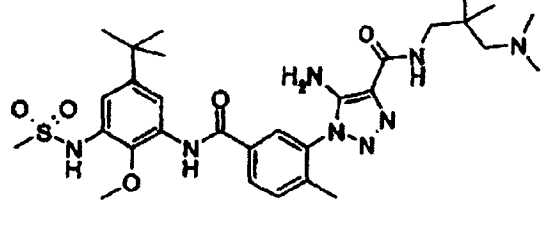
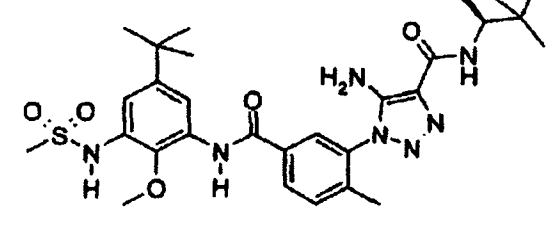
Ejemplo 68

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Se disuelven el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (85 mg, 0,23 mmoles) y el compuesto del ejemplo 22 (75 mg, 0,15 mmoles) en DMF seca (1,5 ml). Se añaden la neopentilamina (18 microlitros, 0,23 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (78 microlitros, 0,45 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 20 min). Se añade agua (5 ml) y se extrae la solución turbia con CH₂Cl₂ (4 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de cloruro de litio al 5% (2x) y salmuera. Se seca la solución orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se tritura el residuo resultante con Et₂O y se seca con vacío a 55°C durante una noche, obteniéndose el compuesto del ejemplo 68 (75 mg, 88%) en forma de sólido blanco, de p.f. = 189-193°C; EM-ESI (m/z) = 586, 100, M+H.

Se obtienen los compuestos siguientes por reacciones de formación de enlace amídico con los reactivos ácido y amina apropiados, de una manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 68.

	<p>Ejemplo 69: (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, p.f. = 207-209°C; EM-ESI (m/z) = 607, 100, M+H</p>
	<p>Ejemplo 70: (3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, p.f. = 194-197 °C; EM-ESI (m/z) = 629, M+H</p>
	<p>Ejemplo 71: ((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, p.f. = 208-210 °C; EM-ESI (m/z) = 600, M+H</p>

Ejemplo 72

3-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, p.f. = 200-202°C, EM-ESI (m/z) = 696, M-H.

Ejemplo 73

(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, EM-ESI (m/z) = 614, 62, M+H.

Ejemplo 74

(2-dimetilamino-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 190-293°C, EM-ESI (m/z) = 600, M+H.

Ejemplo 75

((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 209-211°C, EM-ESI (m/z) = 612, 100, M+H.

ES 2 265 596 T3

Ejemplo 76

((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 205-207°C, EM-ESI (m/z) = 612, 100, M+H.

Ejemplo 77

Bencil-metil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, EM-ESI (m/z) = 603, 100, M+H.

Ejemplo 78

((R)-3-dimetilamino-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 110-199°C, EM-ESI (m/z) = 662, 100, M+H.

Ejemplo 79

Fenilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 263-264°C, EM-ESI (m/z) = 557, 100, M+H.

Ejemplo 80

m-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 214-217°C, EM-ESI (m/z) = 591, 100, M+H.

Ejemplo 81

Piridin-4-ilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 237-240°C, EM-ESI (m/z) = 578, 100, M+H.

Ejemplo 82

o-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 220-222°C, EM-ESI (m/z) = 591, 100, M+H.

Ejemplo 83

p-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 268-270°C, EM-ESI (m/z) = 591, 100, M+H.

Ejemplo 84

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 226-228°C, EM-ESI (m/z) = 569, 100, M+H.

Ejemplo 85

Bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 209-210°C, EM-ESI (m/z) = 595, 100, M+H.

Ejemplo 86

(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoracético, p.f. = 220-223°C (descomp.), EM-ESI (m/z) = 606, 100, M+H.

Ejemplo 87

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 228-230°C, EM-ESI (m/z) = 555, 100, M-H.

Ejemplo 88

Bencilamida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 176-179°C, EM-ESI (m/z) = 577, 100, M+H.

Ejemplo 89

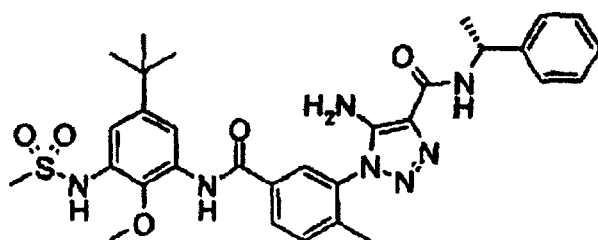
((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 226-229°C, EM-ESI (m/z) = 591, 100, M+H.

Ejemplo 90

((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, p.f. = 101-111°C, EM-ESI (m/z) = 662, 100, M-H.

Ejemplo 91

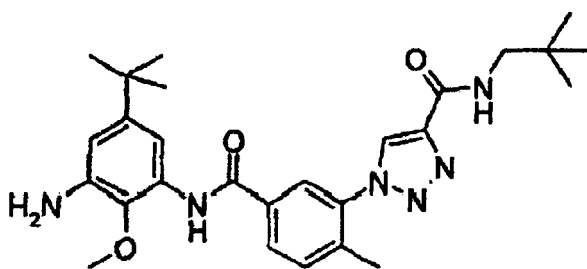
((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Se disuelve el compuesto del ejemplo 22 (50 mg, 0,1 mmoles), EDC (21 mg, 0,11 mmoles) y HOBt (16 mg, 0,12 mmoles) en DMF seca (0,75 ml). Se añade la (R)-(+)-1-metilbencilamina (39 μ l, 0,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se añade agua y se forma un precipitado. Se recoge el precipitado por filtración con vacío y se lava con agua. Se disuelve el sólido en CH_2Cl_2 y se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (MeOH al 5% en CH_2Cl_2), obteniéndose el compuesto del ejemplo 91. EM-ESI (m/z) = 620, 100, M+H.

Ejemplo 92

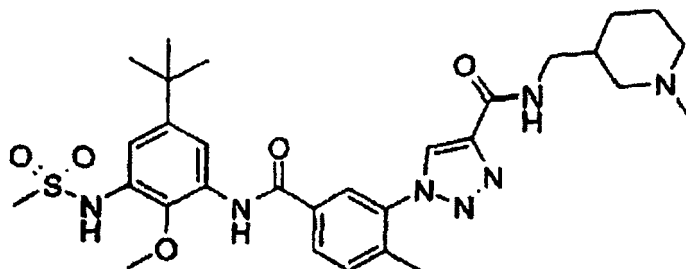
(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



A una solución de 161 mg de la (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-bencilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en 10 ml de MeOH se le añaden 80 mg de Pd/C y 1,0 ml de ácido fórmico del 96%. Se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h y después se filtra a través de Celite con lavados de MeOH. Se concentra el líquido filtrado y se disuelve de nuevo en 20 ml de CH_2Cl_2 y se lava con NaOH 1M (10 ml). El líquido de lavado se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Se secan los extractos, se concentran, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran. Por cromatografía con EtOAc del 0 al 80% en hexanos se obtienen 44 mg del compuesto del ejemplo 92 en forma de espuma blanca. EM-ESI (m/z) = 593, 100, M+H.

Ejemplo 93

(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



A una solución de 336 mg (0,481 mmoles) del 3-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 72) en 5 ml de CH_2Cl_2 se le añaden por goteo 1,2 ml de HCl 4N en dioxano. Cuando en el matraz empieza a formarse un precipitado gomoso amarillo se añade 10 gotas de MeOH y se agita la solución durante una noche. Se reparte la mezcla entre CH_2Cl_2 (75 ml) y una solución acuosa saturada del 50% de NaHCO_3 (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2x30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 190 mg de la (piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido.

A una suspensión a 0°C de 106 mg (0,268 mmoles) de la (piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en 2 ml de MeOH que contiene un 1% de HOAc se le añaden 70 μl de formaldehído acuoso. Se agita la suspensión a 0°C durante cinco minutos y después se le añaden 18 mg (0,281 mmoles) de cianoborhidruro sódico y se calienta la mezcla a t.amb. Después de agitar la mezcla reaccionante durante aprox. 1 h, se diluye con 40 ml de CH_2Cl_2 y se lava con 25 ml de agua. Se extrae el líquido del lavado acuoso con CH_2Cl_2 (2x25 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Por cromatografía se obtienen 42 mg del producto, de p.f. = 209-211, EM-ESI (m/z) = 612, 100, M+H.

Ejemplo 94

(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Se obtiene a partir del 4-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de modo similar al ejemplo 93. Punto de fusión = 202-203°C; EM-ESI (m/z) = 612, M+H.

Métodos de uso

Según la invención se proporcionan nuevos métodos de uso de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos descritos en esta invención bloquean eficazmente la producción de citocinas inflamatorias en las células. La inhibición de la producción de citocinas es un medio atractivo para prevenir o tratar una gran variedad de enfermedades mediadas por citocinas o estados patológicos asociados con una producción excesiva de citocinas, p.ej. enfermedades y estados patológicos que implican inflamación. Por consiguiente, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos descritos en la sección de antecedentes, incluidos los siguientes estados y enfermedades:

Osteoartritis, aterosclerosis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, lesiones de reperusión, asma, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de hospedante contra injerto, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus dependientes de insulina, artritis reumatoide, síndrome de shock tóxico, enfermedad de Alzheimer, diabetes, enfermedad de intestino inflamatorio, dolor agudo y crónico, así como los síntomas de inflamación y de enfermedad cardiovascular, apoplejía, infarto de miocardio, solo o posterior a la terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), lesión de múltiples órganos secundaria de un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda y otros trastornos del sistema nervioso central, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoférisis, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y enterocolitis necronizante, complicaciones que incluyen la restenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea, artritis traumática, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fallo cardíaco congestivo. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles como la terapia anticoagulante o fibrinolítica (y para enfermedades y estados patológicos relacionados con tal terapia), descritos en la solicitud provisional n° 60/403 422.

ES 2 265 596 T3

Los compuestos de la invención son además inhibidores de la p38MAP-quinasa. Tal como se describe en los antecedentes de la invención, los compuestos de la invención serán útiles por tanto para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: tumores sólidos, por ejemplo el cáncer de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de para tiroides y de metástasis distantes. Estos trastornos incluyen también a los linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a: sarcoma ductal invasivo, sarcoma lobular invasivo, carcinoma ductal “*in situ*” y sarcoma lobular “*in situ*”.

Los ejemplos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a: carcinoma pulmonar de células pequeñas y no de células pequeñas, así como el adenoma bronquial, el blastoma pleuropulmonar y el mesotelioma.

Los ejemplos de cáncer de cerebro incluyen, pero no se limitan a: glioma de base del cerebro, óptico e hipofálmico, astrocitoma de cerebelo y de cerebro, meduloblastoma, ependimoma así como tumor de pituitaria, neuroectodérmico y pineal.

Los ejemplos de tumores del sistema nervioso periférico incluyen, pero no se limitan a: neuroblastoma, ganglio-neuroblastoma y tumores de la vaina de los nervios periféricos.

Los ejemplos de tumores del sistema endocrino y exocrino incluyen, pero no se limitan a: carcinoma de tiroides, carcinoma adrenocortical, feocromatocitoma y tumores carcinoides.

Los tumores de órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a: cáncer de próstata y de testículos.

Los tumores de órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a: cáncer de endometrio, de cérvix, de ovarios, de vagina y de vulva así como el sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a: cáncer de cano, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula de la bilis, gástrico, de páncreas, de recto, de intestino delgado y de glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréteres y uretral.

Los cánceres de ojos incluyen, pero no se limitan a: melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cáncer de hígado incluyen, pero no se limitan a: carcinoma hepatocelular (carcinomas de células de hígado con o sin variante fibrolamelar), hepatoblastoma, colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a: carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a: cáncer de laringe/hipofaringe/nasofaringe/orofaringe y cáncer de labios y de cavidad bucal.

Los linfomas incluyen, pero no se limitan a: linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células T cutáneas y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a: sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, angiosarcoma y rabdomiosarcoma. Las leucemias incluyen, pero no se limitan a: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

Las discrasias de células de plasma incluyen, pero no se limitan a: mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenstrom.

Estos trastornos se han caracterizado en el hombre, pero existe una etiología similar en otros mamíferos que también puede tratarse con las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Para el uso terapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de dosificación convencional y por cualquier modo convencional. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasnovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica y por inhalación. Los modos preferidos de administración son el oral y el intravenoso.

Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes, que mejoran la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de ejecución, proporcionar una mejor idoneidad para la disolución o dispersión, mejoran la actividad inhibidora,

proporcionan terapia adjunta y similares, incluidos otros ingredientes activos. De modo ventajoso, tales terapias de combinación utilizan dosificaciones más bajas de los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo la posible toxicidad y efectos secundarios adversos que surgen cuando tales agentes se emplean en monoterapias. Los compuestos descritos anteriormente pueden combinarse físicamente con otros agentes terapéuticos convencionales o con otros adyuvantes, para formar una composición farmacéutica. A este respecto se remite a Cappola y col., solicitud de patente US n° 09/902 822, PCT/US 01/21860 y solicitud US n° 10/214 782. De modo ventajoso, los compuestos pueden administrarse juntos en una sola forma de dosificación. En algunas formas de ejecución, las composiciones farmacéuticas que contienen tales combinaciones de compuestos contienen por lo menos un 5% de un compuesto de la fórmula (I) (p/p), con mayor preferencia por lo menos un 20% o de una combinación de tales compuestos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y los expertos en la materia podrán determinarlo fácilmente. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse por separado (ya sea en serie, ya sea en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Tal como se ha mencionado antes, las formas de dosificación de los compuestos descritos en esta invención incluyen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, ya conocidos de los expertos en la materia. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, los intercambiadores iónicos, la alúmina, el estearato de aluminio, la lecitina, las proteínas del suero, las sustancias tampón, el agua, las sales o los electrolitos y las sustancias basadas en la celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen las tabletas, cápsulas, píldoras, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastillas, jarabes, polvos reconstituibles, granulados, supositorios y parches transdérmicos. Los métodos para la fabricación de las formas de dosificación ya son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich: "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 5ª ed., Lea y Febiger, 1990). Los niveles y requisitos de dosificación son bien conocidos en la técnica y los expertos en la materia podrán elegirlos aplicando métodos y técnicas ya conocidas, ajustándolos a cada paciente particular. En algunas formas de ejecución, los niveles de dosificación se sitúan entre 1 y 1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis por día puede ser suficiente, se podrán tomar hasta 5 dosis al día. Para las dosis orales se podrán tomar hasta 2000 mg/día. A este respecto se remite también a la solicitud provisional US n° 60/339 249. Los expertos en la materia sabrán apreciar que se requieren dosis más bajas o más elevadas en función de factores concretos. Por ejemplo, una dosis y régimen de tratamiento específico dependerá de factores tales como el perfil general de salud del paciente, la severidad y el progreso del trastorno en el paciente o la propensión de este a contraerlo y también del criterio del facultativo que atiende al paciente.

Ensayos biológicos

Inhibición de la producción del TNF en células THP

La inhibición de la producción de citocina puede observarse midiendo la inhibición del TNF α en células THP estimuladas con lipopolisacáridos (véase por ejemplo W. Prichett y col., J. Inflammation 45, 97, 1995). Todas las células y reactivos se diluyen en RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina, suplementados con L-glutamina adicional (total: 4 mM), penicilina y estreptomycin (50 unidades/ml, en cada caso) y suero fetal bovino (FBS, 3%) (GIBCO, todos en conc. final). Se realizan los ensayos en condiciones estériles; únicamente la obtención del compuesto de ensayo se realiza en condiciones no estériles. Se preparan las soluciones patrón iniciales en DMSO y después se diluyen en RPMI 1640 hasta una concentración 2 veces superior a la concentración final deseada para el ensayo. Se añaden células confluyentes THP.1 (2x10⁶ células/ml, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, MD) a placas de cultivo de fondo redondo, de polipropileno, de 96 hoyos por placa (Costar 3790; estériles), que contienen 125 μ l de compuesto de ensayo (concentración 2 veces mayor) o vehículo en DMSO (controles, blancos). La concentración de DMSO no supera el 0,2% al final. Se preincuba la mezcla de células durante 30 min, 37°C, 5% de CO₂, antes de efectuar la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 μ g/ml final; Siga L-2630, del serotipo 0111.B4 de *E. coli*; almacenado en forma de 1 mg/ml de patrón en H₂O destinada, explorada por si contiene endotoxinas, a -80°C). Los blancos (no estimulados) reciben H₂O como vehículo; el volumen final de incubación es de 250 μ l. La incubación durante una noche (18-24 h) se realiza del modo descrito antes. El ensayo finaliza con una centrifugación de las placas a 1600 rpm durante 5 min, a temperatura ambiente (400 x g); se trasvasan los líquidos sobrenadantes a placas limpias de 96 hoyos y se almacenan a -80°C hasta que se analizan para determinar el TNF α humano empleando un kit comercial de ELISA (Biosource, n° de catálogo: KHC3015, Camarillo, CA). Los datos se analizan mediante una regresión no lineal (ecuación de Hill) para genera una curva de respuesta a la dosis empleando un programa informático SAS Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor IC₅₀ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que produce una disminución del 50% en la producción máxima de TNF α .

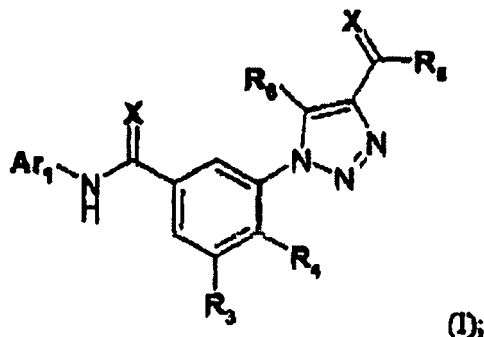
Los compuestos preferidos tienen valores IC₅₀ < 1 μ M en este ensayo.

Inhibición de otras citocinas

Aplicando métodos similares a células monocíticas de sangre periférica, empleando estímulos apropiados y kits ELISA comerciales (u otros métodos de detección, por ejemplo el radioinmunoensayo) para una citocina concreta se puede demostrar la inhibición de la IL-1beta, GM-CSF, IL-6 e IL-8 por acción de los compuestos preferidos (véase por ejemplo J.C. Lee y col., Int. J. Immunopharmacol. 10, 835, 1988).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

Ar₁ es un carbociclo opcionalmente sustituido por un R₁ y en la que Ar₁ está sustituido con independencia por dos grupos R₂;

R₁ es hidrógeno, NO₂, -N(R^c)₂, J-C(O)-N(R^c)- o J-S(O)_m-N(R^c)-;

m es el número 0, 1 ó 2;

y en la que R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C1-5;

J se elige entre alquilo C1-10 y un carbociclo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido por R^b;

R₂ se elige entre alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-7, que pueden estar opcionalmente total o parcialmente halogenados, acilo C1-4, aroilo, alcoxi C1-4 que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado, halógeno, (alcoxi C1-6)carbonilo, carbociclosulfonilo y -SO₂-CF₃;

R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈, con independencia entre sí, se eligen entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, (alquil C1-5)alcoxi C1-5, hidroxi, hidroxi-alquilo C1-5 o amino opcionalmente mono- o disustituido por alquilo C1-5, arilo o aril-alquilo C1-5;

R₅ se elige entre un enlace, -O-, -S-, -N<, -NH-, C(O), una cadena lineal elegida entre -NH(CR₇R₈)_n-, -(CR₇R₈)_n-, -O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-O(CR₇R₈)_n-, -S(CR₇R₈)_n-, -C(O)(CR₇R₈)_n- y -C(O)NH(CR₇R₈)_n-, en los que n es un número de 1 a 5 y cada uno de los R₅ recién mencionados está además sustituido por R^a,

o bien R₅ es un sistema de anillo elegido entre arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por R^a;

R^a y R^b con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C1-5, hidroxialquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, carbociclo, heterociclo, heteroarilo, alcoxi C1-5, alquiltio C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-5)amino, acilo C1-5, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, cada uno de los recién mencionados está opcionalmente total o parcialmente halogenado, o bien R^a y R^b se eligen entre (alquil C1-5)sulfonilamino, hidroxi, oxo, halógeno, nitro y nitrilo y

cada X con independencia de su aparición es O o S;

o sales, ácidos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

J se elige entre alquilo C1-10, arilo y cicloalquilo C3-7, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por R^b;

R₂ se elige con independencia de su aparición entre alquilo C1-6, que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado, acetilo aroilo, alcoxi C1-4, que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo, fenilsulfonilo y -SO₂-CF₃;

n es un número de 1 a 4;

R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, (cicloalquil C3-8)-alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, alquiltio C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-5)amino, acilo C1-5, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, sulfonilamino C1-5, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro y nitrilo; o bien R^a y R^b se eligen entre heterociclo elegido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, morfolinil-sulfona, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, piperidinonilo, tetrahidropirimidinonilo, sulfóxido de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y tetrametileno-sulfona; y heteroarilo elegido entre aziridinilo, tienilo, furano, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]piridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo;

R₇ es hidrógeno;

y cada X es O.

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

Ar¹ se elige entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo,

cada Ar¹ está sustituido por un R¹ y está sustituido con independencia por dos grupos R²;

R¹ es NO₂, NH₂, (acilo C1-3)NH- o de la fórmula J-S(O)_m-N(R^c)-;

J es alquilo C1-10;

R₂ se elige con independencia de su aparición entre alquilo C1-6 que está opcionalmente total o parcialmente halogenado y alcoxi C1-3 que está opcionalmente total o parcialmente halogenado;

R₃ y R₄ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C1-3 y cloro;

R₅ se elige entre -O-, -S-, -NH-, C(O), una cadena lineal elegida entre -NH(CR₇R₈)_n-, -(CR₇R₈)_n-, -O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-O(CR₇R₈)_n-, -S(CR₇R₈)_n-, -C(O)(CR₇R₈)_n- y -C(O)NH(CR₇R₈)_n-, en los que n es un número de 1 a 3 y cada uno de los R₅ recién mencionados está además sustituido por R^a;

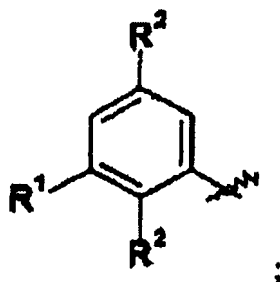
R₆ se elige entre hidrógeno y amino;

R^a y R^b con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C1-5, (cicloalquilo C3-7)alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-3)amino, acilo C1-3, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, sulfonilamino C1-3, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo;

o bien R^a se elige entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil-sulfona, piperidinilo, piperazinilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidinonilo, aziridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que

Ar¹ es



R¹ es de la fórmula J-S(O)₂-NH-;

J es alquilo C1-5;

ES 2 265 596 T3

R₂ se elige con independencia de su aparición entre alquilo C1-5 que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado y alcoxi C1-2 que puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado;

R₃ es hidrógeno;

R₄ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₈ es hidrógeno, metilo, etilo, CH₂OH y CH₂OCH₃.

En otra forma de ejecución adicional se proporcionan compuestos de la fórmula (I), ya descrita inmediatamente antes y en la que

R₃ es hidrógeno;

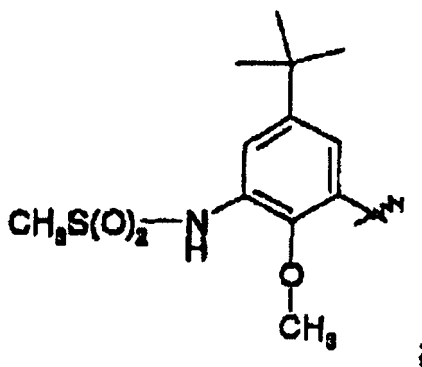
R₄ es metilo;

R^a se elige entre hidrógeno, alquilo C1-5, (cicloalquil C3-6)alquilo C0-2, fenilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, di(alquil C1-3)amino, acilo C1-3, (alcoxi C1-5)carbonilo, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, hidroxilo y halógeno;

o bien R^a se elige entre morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil-sulfona, piperidinilo, piperidinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

5. El compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que

Ar¹ es



R₅ es -NH(CR₇R₈)_n-R^a, en la que R^a se elige entre fenilo, morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, alquilo C1-5 y alcoxi C1-3.

6. Un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 5, elegido entre:

1-[5-(3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometilfenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

bencilamida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[3-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

ES 2 265 596 T3

(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2,3-dimetil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-fluor-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-3-fluor-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-{5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((R)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((R)-3-dimetilamino-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

ES 2 265 596 T3

- ((S)-2-metoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(3-amino-5-tert-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- ((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- ((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- (1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- (2-dimetilamino-2-metil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- 3-metil-bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- bencilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- fenilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- p-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

ES 2 265 596 T3

m-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

o-tolilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

piridin-4-ilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

bencil-metil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etil)-metil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-(1,2,3)triazol-4-carboxílico

ciclohexilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

ciclopentilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

ciclopentilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

ciclopropilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

ciclopropilmetil-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

metilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

tert-butilamida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

1-{5-[3-metanosulfonilamino-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

3-(4-benzoil-1,2,3-triazol-1-il)-N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida

3-{1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil}-benzoato de metilo

4-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

3-[(1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino)-metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

ES 2 265 596 T3

(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5-amino-1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(4-ciclohexanocarbonil-1,2,3-triazol-1-il)-4-metil-benzamida

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-((S)-3-hidroxi-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metil-benzamida

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-diclorobenzoil)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metilbenzamida

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2,6-dimetilbenzoi)-1,2,3-triazol-1-il]-4-metilbenzamida

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3-triazol-1-il]benzamida

N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2-metil-benzoi)-1,2,3-triazol-1-il]benzamida y

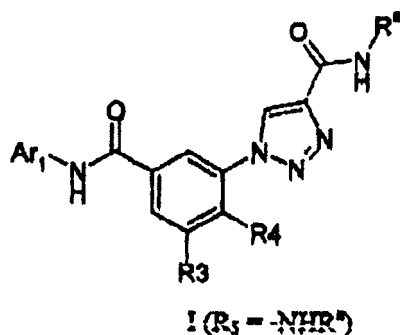
N-(5-tert-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-benzamida

o las sales, ácidos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una enfermedad o estado patológico elegido entre: osteoartritis, aterosclerosis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, lesiones de reperusión, asma, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de hospedante contra injerto, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus dependientes de insulina, artritis reumatoide, síndrome de shock tóxico, enfermedad de Alzheimer, diabetes, enfermedad de intestino inflamatorio, dolor agudo y crónico, apoplejía, infarto de miocardio, solo o posterior a la terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), lesión de múltiples órganos secundaria de un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda y otros trastornos del sistema nervioso central, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y enterocolitis necronizante, complicaciones que incluyen la restenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea, artritis traumática, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fallo cardíaco congestivo.

8. Uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una enfermedad oncológica.

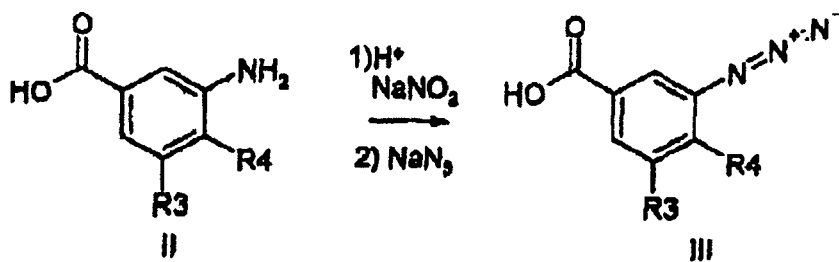
9. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula siguiente, según una de las reivindicaciones de 1 a 5:



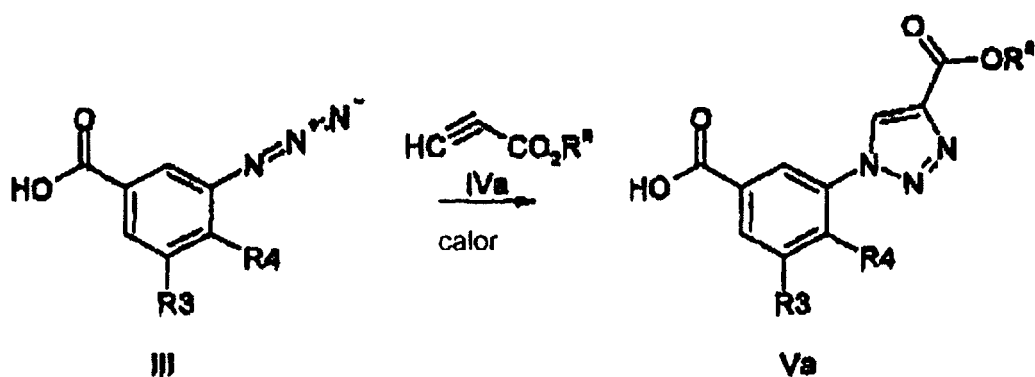
en la que Ar₁, R₃, R₄ y R⁸ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R₅ es -NHR^a; dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un ácido 3-aminobenzoico (II) con NaNO₂ en medio ácido acuoso:

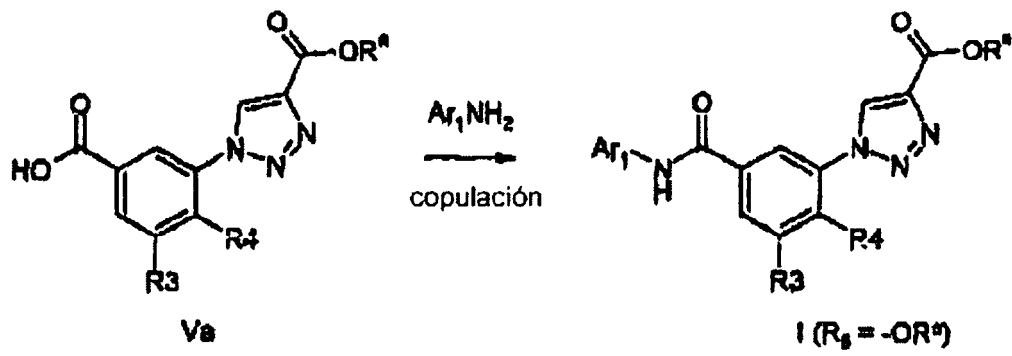
hacer reaccionar la sal de diazonio formada "in situ" con una solución acuosa fría de NaN₃ en torno a 0°C para obtener la azida III:



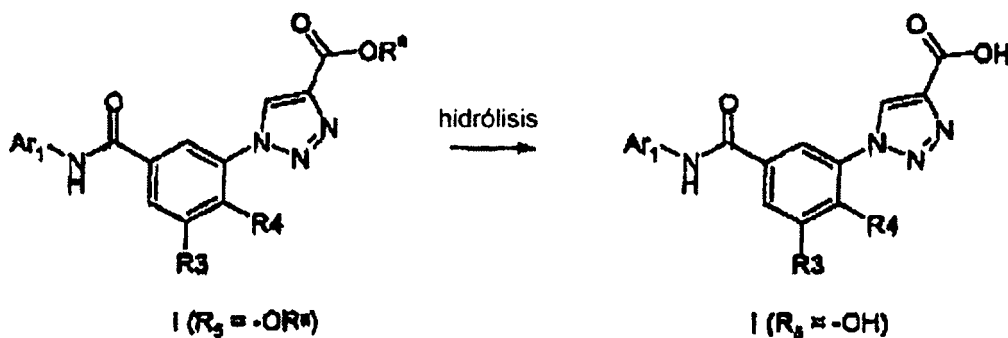
hacer reaccionar la azida III con el éster de alquino IVa en un disolvente idóneo a una temperatura entre 100°C y 120°C o con un catalizador de cobre, para obtener el triazol Va y su regioisómero:



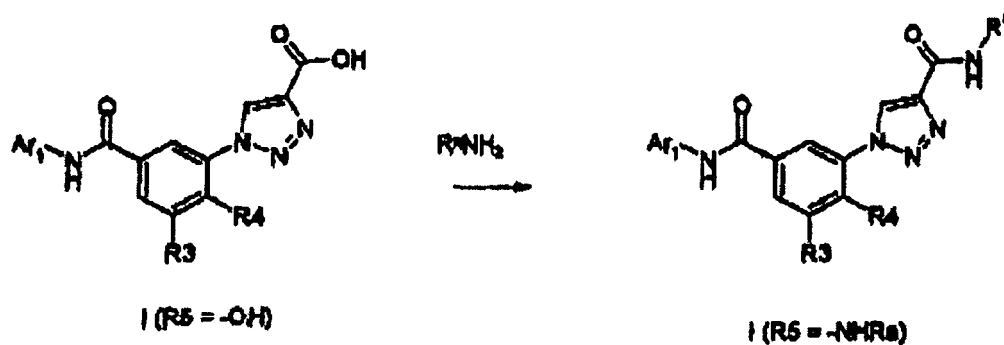
copular en condiciones idóneas el compuesto intermedio Va con el compuesto intermedio Ar₁NH₂ para obtener el éster de la fórmula I (R₅ es -OR^a);



hidrolizar el éster de la fórmula I con una base acuosa en un disolvente idóneo para obtener el ácido carboxílico de la fórmula I (R₅ = -OH);



hacer reaccionar el ácido carboxílico de la fórmula I con la amina R^2NH_2 en condiciones idóneas para la adición, para obtener el producto de la fórmula I ($R_5 = -NHR^2$):



10. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 6 y uno o varios vehículos y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.