



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 314 288**

⑮ Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03811956 .6**

⑯ Fecha de presentación : **30.07.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1565456**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

⑭ Título: **Derivado de 1,2,4-triazol, método para su preparación y composición farmacéutica que lo contiene.**

⑩ Prioridad: **26.11.2002 KR 10-2002-0074118**

⑬ Titular/es: **CJ CheilJedang Corporation**
500, Namdaemunro 5-ga
Jung-gu, Seoul, KR

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

⑫ Inventor/es: **Cho, Il-Hwan;**
Ko, Dong-Hyun;
Chae, Myeong-Yun;
Kim, Tae-Rho;
Kang, Kyoung-Rae;
Kim, Jong-Hoon;
Jung, Sung-Hak;
Park, Sang-Wook;
Chun, Hyung-Ok;
Ryu, Hyung-Chul;
Noh, Ji-Young;
Park, Hyun-Jung;
Park, Jie-Eun y
Chung, Young-Mee

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

⑭ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Derivado de 1,2,4-triazol, método para su preparación y composición farmacéutica que lo contiene.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 1,2,4-triazol o una de sus sales no tóxicas, a un método para preparar las mismas, y a una composición farmacéutica que contiene las mismas como ingrediente activo.

10 Antecedentes de la técnica

La mayoría de los agentes antiinflamatorios no esteroideos son responsables de bloquear la enzima, ciclooxygenasa (COX) o prostaglandina G/H sintasa, para reducir la inflamación, el dolor o la fiebre. Además, inhiben la contracción del útero causada por hormonas y también inhiben el crecimiento de varios cánceres. La ciclooxygenasa-1 (COX-1) 15 fue descubierta primero en bovinos. La COX-1 se expresa constitutivamente en varios tipos de células. Al contrario que la COX-1, la ciclooxygenasa-2 (COX-2) es una isoforma de la ciclooxygenasa recientemente descubierta que se puede inducir fácilmente por mitógeno, endotoxina, hormona, factor de crecimiento, o citoquina.

20 La prostaglandina es un potente mediador para varios procesos patológicos y fisiológicos. La COX-1 juega importantes papeles fisiológicos tales como en el desprendimiento de prostaglandina endógena, el mantenimiento de la forma y la función del estómago, y la circulación de sangre en el riñón. Por otra parte, la COX-2 es inducida por un factor inflamatorio, hormona, un factor de crecimiento, o citoquina. Por lo tanto, la COX-2 está implicada en procesos 25 patológicos de prostaglandina, al contrario que la constitutiva COX-1. En este aspecto, los inhibidores selectivos de la COX-2 producen menos y menores efectos secundarios en cuanto al mecanismo de acción en comparación con agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales. Además, reducen la inflamación, el dolor, y la fiebre e inhiben la contracción del útero causada por hormonas y el crecimiento de varios cánceres. En particular, son efectivos para disminuir los efectos secundarios tales como toxicidad estomacal y toxicidad renal. Aún más, inhiben la síntesis de prostanoide contráctil, conduciendo por ello a la supresión de la contracción de los músculos lisos. Por lo tanto, ayudan a evitar el nacimiento prematuro, la irregularidad menstrual, el asma y la enfermedad eosinofílica.

30 Recientemente, se publicó que los agentes antiinflamatorios no esteroideos son efectivos para tratar el cáncer del intestino delgado [European Journal of Cancer, Vol. 37, p. 2302, 2001], cáncer de próstata [Urology, Vol. 58, p. 127, 2001], y demencia [Exp. Opin. Invest. Drugs, Vol. 9, p. 671, 2000].

35 Además, se prevé que los inhibidores selectivos de la COX-2 serían efectivos para tratar osteoporosis y glaucoma. La utilidad de los inhibidores selectivos de la COX-2 está bien descrita en las publicaciones [John Vane, "Towards a Better Aspirin" in Nature, Vol. 367, pp 215-216, 1994; Bruno Battistini, Regina Botting and Y.S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" en Drug News and Perspectives, Vol. 7, pp 501-512, 1994; David B. Reitz and Karen Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" en Annual Reports in Medicinal 40 Chemistry, James A. Bristol, Editor, Vol. 30, pp 179-188, 1995].

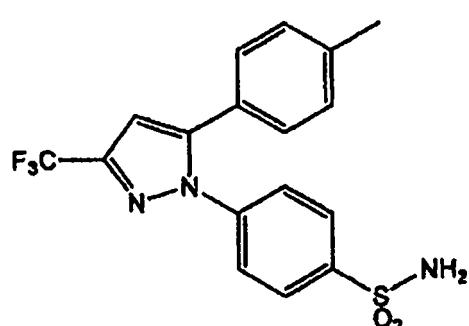
45 Se conocen varios inhibidores de la COX-2 que tienen diferentes estructuras. Entre ellos, un inhibidor selectivo de la COX-2 que tiene una estructura diarilo-heterociclo, es decir, una estructura tricíclica, se ha estudiado mucho como potente candidato. La estructura diarilo-heterociclo tiene un anillo central y un grupo sulfonamina o metilsulfona unido a uno de los anillos arilo. Una substancia inicial que tiene tal estructura diarilo-heterociclo es Dup697 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 5, p. 2133, 1995]. Desde entonces, se descubrieron como derivados del Dup697, el SC-58635 que tiene un anillo pirazol (Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, p. 1347, 1997) y el MK-966 que tiene un anillo furanona (WO 95/00501).

50 Un inhibidor selectivo de la COX-2, Celecoxib de fórmula 23 se describe en la patente de EE.UU. No. 5.466.823. El celecoxib es un derivado de pirazolil-bencenosulfonamida substituido.

Fórmula 23

55

60



65

Otro inhibidor selectivo de la COX-2, Rofecoxib de fórmula 24 se describe en el documento WO 95/00501. El Rofecoxib tiene una estructura de diarilo-heterociclo con un anillo central de furanona.

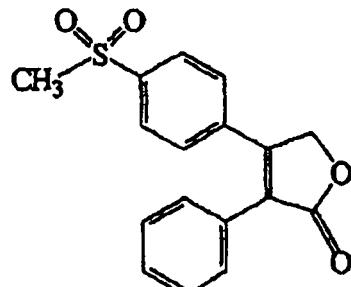
5

Fórmula 24

10

15

20



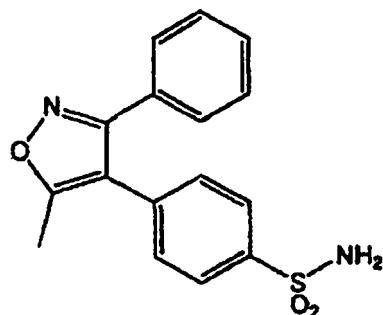
25

Fórmula 25

30

35

40



45

Descripción de la invención

50

Un aspecto de la presente invención proporciona un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar un derivado de 1,2,4-triazol o una de sus sales no tóxicas.

55

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1,2,4-triazol o una de sus sales no tóxicas como un ingrediente activo para el tratamiento de la fiebre, el dolor, y la inflamación.

60

Otro aspecto más de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1,2,4-triazol o una de sus sales no tóxicas como ingrediente activo para el tratamiento de cánceres y demencia.

65

Mejor modo para llevar a cabo la invención

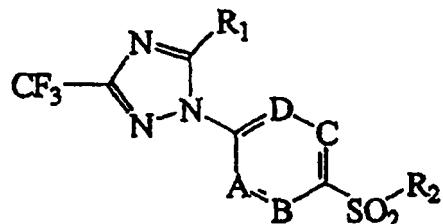
Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de 1,2,4-triazol representado por la fórmula 1:

5

Fórmula 1

10

15



20

en la que:

R_1 representa, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoazolilo, quinolinilo, o isoquinolinilo; en la que R_1 está opcionalmente substituido en una posición substituible con uno o más radicales independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, nitro, alquilo de C_1 - C_6 , haloalquilo de C_1 - C_6 , alcoxi de C_1 - C_6 , haloalcoxi de C_1 - C_6 , ciano, amino, monoalquilamino, y dialquilamino;

30

R_2 representa metilo o amino; y

35

A, B, C y D cada uno independientemente representa CH o nitrógeno;

o una de sus sales no tóxicas.

40

Preferentemente, el R_1 representa naftilo, indolilo, benzofuranilo, quinolinilo, o indolilo substituido con alquilo de C_1 - C_6 .

45

El derivado 1,2,4-triazol de fórmula 1 puede estar presente en una forma de una sal no tóxica. La expresión, "sal no tóxica" tal como se usa aquí se refiere a una sal libre de toxinas farmacéuticamente aceptable, que incluye una sal orgánica y una sal inorgánica.

50

La sal inorgánica del derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 incluye una sal inorgánica de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, potasio, sodio o cinc, pero no está limitada a ellas. Preferentemente, se usa una sal inorgánica de amonio, calcio, potasio o sodio.

55

La sal orgánica del derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 incluye una sal de amina orgánica de amina primaria, secundaria o terciaria, amina substituida que está presente en la naturaleza, o amina cíclica, o una sal de una resina de intercambio iónico básica, pero no está limitada a ellas. Los ejemplos de la sal de resina de intercambio iónico básica incluyen, pero no están limitados a, una sal de arginina, betaina, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-diethylaminoetanol, 2-dimethylaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, hidroamina, N-(2-hidroxietil)piperidina, N-(2-hidroxietil)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

60

El derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 puede estar presente en forma de una sal de ácido orgánico o una sal de ácido inorgánico.

65

Los ejemplos de la sal de ácido orgánico o de la sal de ácido inorgánico del derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 incluyen, pero no están limitados a, una sal de ácido acético, ácido adípico, ácido aspártico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido mágico, ácido madélico, ácido metanosulfónico, ácido mucínico, ácido 2-naftalenodisulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico, ácido 10-undecenoico. Preferentemente, se usa una sal de ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido tartárico.

ES 2 314 288 T3

El derivado de 1,2,4-triazol de la presente invención preferentemente incluye:

1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

5 5-(benzofuran-2-il)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol;

10 1-metil-2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol;

1-metil-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol;

2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina;

15 4-[5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida; y

5-metanosulfonil-2-[5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1,2,4-triazol-1-il]piridina.

20 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de amidrazone como intermedio para la síntesis del derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1, como se representa por la fórmula 4:

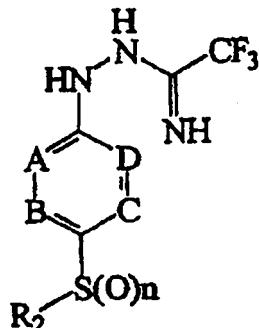
Fórmula 4

25

30

35

40



en la que, R₂, A, B, C y D son como se define en la fórmula 1 y n es un número entero de 0 a 2.

45 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas, que comprende hacer reaccionar un derivado de amidrazone de fórmula 4a con un cloruro de acilo de fórmula 5 en presencia de una base:

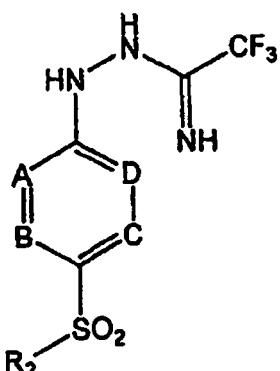
Fórmula 4a

50

55

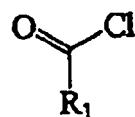
60

65



Fórmula 5

5



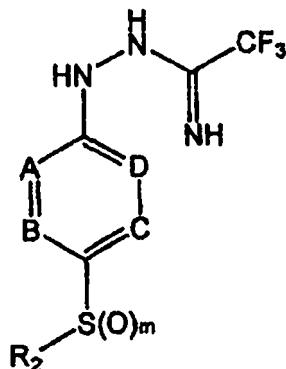
10 en la que R₁, R₂, A, B, C, y D son como se define en la fórmula 1.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas, que comprende hacer reaccionar un derivado de amidazona de fórmula 4b con un cloruro de acilo de fórmula 5 en presencia de una base y oxidando el compuesto resultante:

Fórmula 4b

20

25



30

35

en la que, R₂, A, B, C, y D son como se define en la fórmula 1, y m es 0 o 1.

40 Las reacciones anteriormente mencionadas para formar un 1,2,4-triazol se llevan a cabo preferentemente en un disolvente polar. Los ejemplos del disolvente polar incluyen DMF, dioxano, DMSO, metilpirrolidona, o m-xileno.

45 Las reacciones se llevan a cabo preferentemente a de -10°C a 110°C. El tiempo de reacción se determina dependiendo de los reactantes. Generalmente, el tiempo de reacción dura de 10 minutos a 36 horas.

Cuando las reacciones se completan, los productos resultantes de la reacción se extraen añadiendo agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, y éter, para retirar las sales. Los extractos en bruto se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice para dar los productos finales.

50 La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Entre las bases orgánicas, se usa preferentemente trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, piridina o imidazol. Entre las bases inorgánicas, se usa preferentemente acetato de sodio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio.

55 La reacción de oxidación se lleva a cabo preferentemente en diclorometano en presencia de un agente oxidante. Preferentemente, se usa como agente oxidante MMPP (monoperoxifaltato de magnesio hexahidrato), MCPBA (ácido m-cloroperoxibencozico), u Oxona (peroximonosulfato de potasio).

60

65

ES 2 314 288 T3

Dicho compuesto de fórmula 4 se puede preparar haciendo reaccionar un derivado de hidrazina de fórmula 2 con una trifluoroacetimidina de fórmula 3 en presencia de una base:

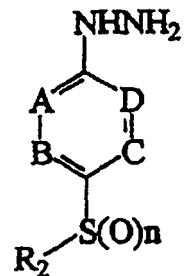
Fórmula 2

5

10

15

20

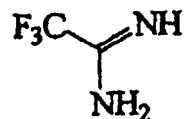


Fórmula 3

25

30

en la que, R₂, A, B, C, D, y n son como se define en la fórmula 1.



35 Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo preferentemente en metanol o un disolvente mezcla de THF y metanol.

Las reacciones se llevan a cabo preferentemente a de -10°C a 66°C. El tiempo de reacción se determina dependiendo de los reactantes. Generalmente, el tiempo de reacción dura de 10 minutos a 24 horas.

40

Cuando las reacciones se completan, los productos resultantes de la reacción se extraen añadiendo agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, y éter, para retirar las sales. Los extractos en bruto se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice para dar los productos finales.

45

La base que se va a usar aquí es una base orgánica o una base inorgánica. Entre las bases orgánicas, se usan preferentemente trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, piridina o imidazol. Entre las bases inorgánicas, se usan preferentemente acetato de sodio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio. Más preferentemente se usa trietilamina.

50

Cuando todas las reacciones han acabado, se puede realizar la separación y purificación de los productos de reacción por cromatografía, recristalización, u otros procedimientos, que se usan convencionalmente en el campo pertinente.

55

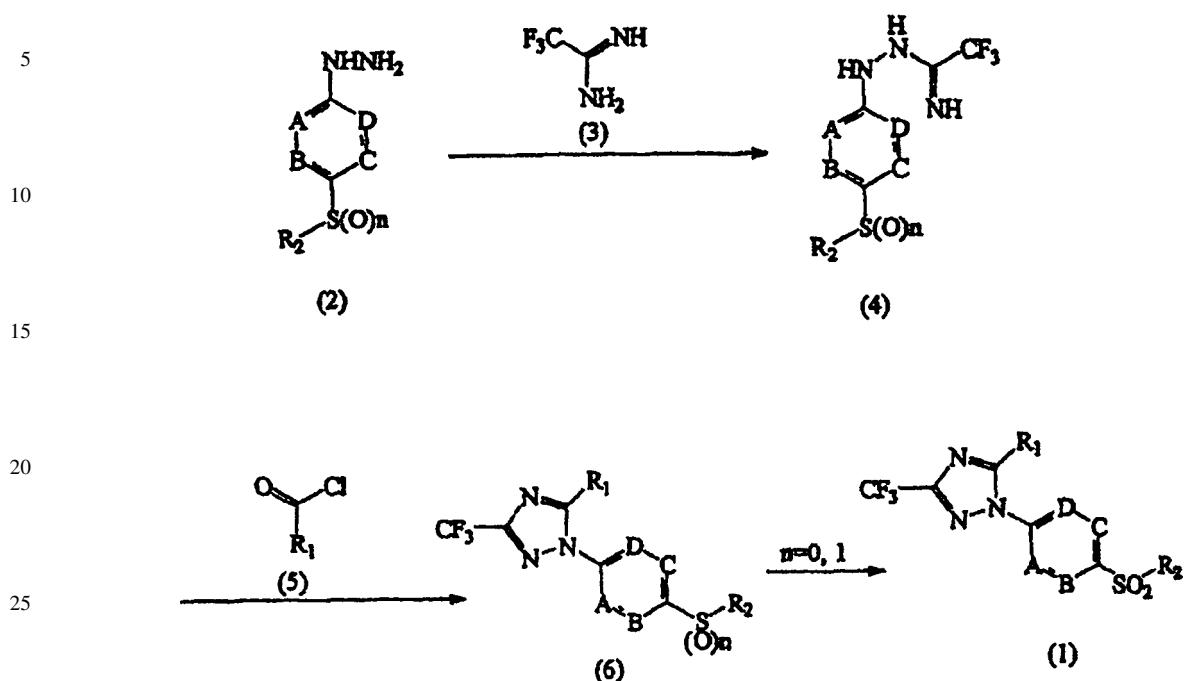
El método para preparar un compuesto de fórmula 1 se puede expresar en serie por el siguiente esquema de reacción

1.

60

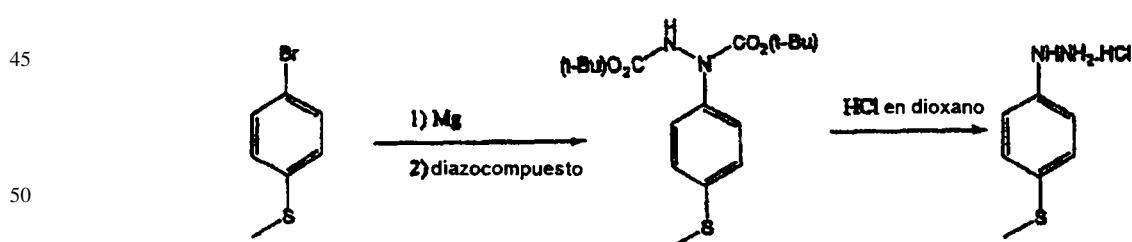
65

Esquema de reacción 1



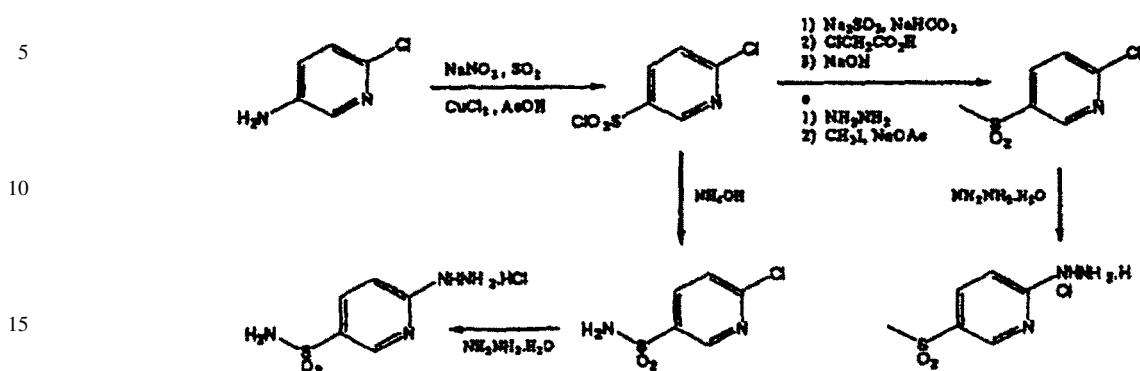
35 El hidrocloruro de 4-hidrazinobencenosulfonamida de los derivados de hidrazina usado en la reacción anterior se puede comprar en la corporación Maybridge, y los otros derivados de hidrazina se pueden preparar en forma de sal de ácido clorhídrico o en forma libre según los métodos que son conocidos en el campo pertinente. Los métodos para preparar varios derivados de hidrazina representativos están representan por los siguientes esquemas de reacción 2 a 4.

40 Esquema de reacción 2



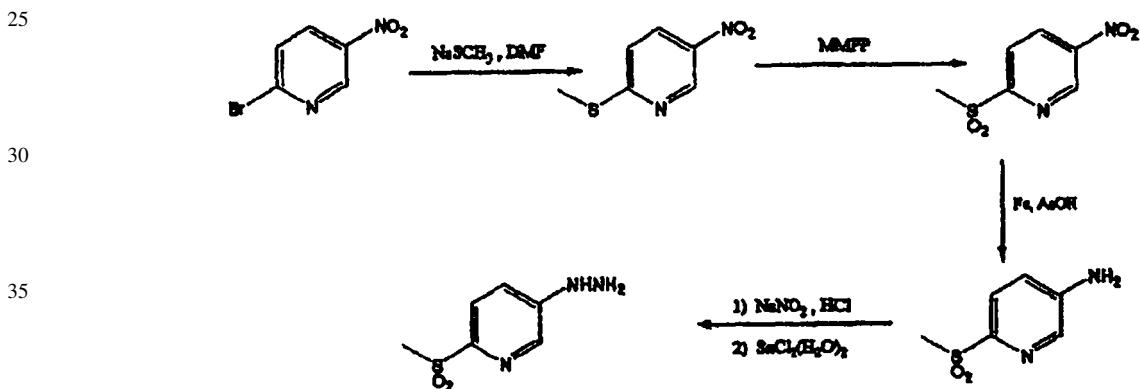
55 Se hace reaccionar 4-bromotioanisol con magnesio para formar un compuesto de Grignard, que va seguida de la reacción con un diazocompuesto y a continuación cloruro de hidrógeno para obtener un hidrocloruro del derivado de hidrazina.

Esquema de reacción 3



20 Se hace reaccionar un derivado de piridina con hidrazina monohidrato directamente para obtener un derivado de 2-hidrazinopiridina.

Esquema de reacción 4



40 Se puede obtener un derivado de 3-hidrazinopiridina reduciendo el grupo nitro a grupo amina y a continuación introduciendo el grupo hidrazina.

45 El método para preparar un compuesto según la presente invención no está limitado a la presente descripción, y se puede preparar un compuesto según la presente invención combinando varios métodos descritos aquí o descritos en publicaciones, que es convencionalmente conocido para una persona experta en el campo pertinente.

50 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de la fiebre, el dolor y la inflamación.

55 La composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas cuando es un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2. Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede usar como un antipirético, un analgésico y un agente antiinflamatorio, con efectos secundarios reducidos.

60 Por otra parte, un compuesto de fórmula 1 y una de sus sales no tóxicas inhiben selectivamente la ciclooxygenasa-2. Por lo tanto, se pueden reducir los efectos secundarios de los antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos convencionales.

65 La composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de fórmula 1 y/o una de sus sales no tóxicas y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede usar como substituto de los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales. En particular, debido a la reducción de los efectos secundarios de los agentes antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos convencionales, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para tratar pacientes con úlcera péptica, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, gastrorragia, o hipoprotrombinemia.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en todas las enfermedades inflamatorias asociadas a prostaglandina patológica y es particularmente útil para tratar osteoartritis y artritis reumatoide que requieren alta dosis de agentes antiinflamatorios no esteroideos.

5 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en la forma de una dosis para adultos de 1 mg/día a 1000 mg/día del compuesto de fórmula 1. Una dosis adecuada se determina dependiendo del grado de severidad de la enfermedad.

10 Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de cánceres y demencia.

15 Recientemente, se publicó que los agentes antiinflamatorios no esteroideos son efectivo en el tratamiento del cáncer de intestino delgado [European Journal of Cancer, Vol. 37, p. 2302, 2001], cáncer de próstata [Urology, Vol. 58, p. 127, 2001], y demencia [Exp. Opin. Invest. Drugs, Vol. 9, p. 671, 2000]. Por lo tanto, se entiende que la composición farmacéutica de la presente invención como agente antiinflamatorio no esteroideo se puede usar también para el tratamiento de estas enfermedades.

20 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en la forma de una dosis para adultos de 1 mg/día a 1000 mg/día del compuesto de fórmula 1 o una de sus sales no tóxicas. Una dosis adecuada se determina dependiendo del grado de severidad de la enfermedad.

25 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en la forma de comprimido, "foam tablet", cápsula, gránulo, polvo, comprimido de desprendimiento sostenido, cápsula de desprendimiento sostenido (una formulación de una sola unidad o una formulación de múltiples unidades), disolución inyectable intravenosa e intramuscular, disolución de infusión, suspensión, o suppositorio, o en otras formas de dosificación apropiada.

30 Las formas de dosificación farmacéutica de desprendimiento sostenido contienen ingredientes activos con o sin una dosis de carga inicial. Son formas farmacéuticas de desprendimiento total o parcialmente sostenido para desprender los ingredientes activos de una manera controlada.

Preferentemente, la composición farmacéutica se administra oralmente.

35 La composición farmacéutica comprende adicionalmente un excipiente y/o diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable en cantidades farmacéuticamente efectivas.

40 Los ejemplos del excipiente y adyuvante incluyen gelatina, un azúcar natural tal como sacarosa y lactosa, lecitina, pectina, almidón tal como almidón de maíz y amilosa, ciclodextrina y derivado de ciclodextrina, dextrano, polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), goma arábiga, ácido argínico, xilosa, talco, ácido salicílico, hidrogenofosfato de calcio, celulosa, derivado de celulosa tal como metilcelulosa, metoxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ácido graso que tiene de 12 a 22 átomos de carbono, agente emulsionante, aceite y grasa, en particular, éster de glicerol vegetal y éster de poliglicerol de ácidos grasos saturados, alcohol monohidroxilado, alcohol polihidroxilado, poliglicol tal como polietilenglicol, alcohol alifático que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o éster de ácido graso alifático saturado o insaturado que tiene de 2 a 22 átomos de carbono con alcoholes polihidroxilados tales como glicol, glicerol, dietilenglicol, 1,2-propilenglicol, sorbitol, y manitol.

45 Otros adyuvantes apropiados incluyen un agente desintegrante. Los ejemplos de agente desintegrante incluyen una polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, y celulosa microcristalina. Se puede usar también un agente de revestimiento que se usa convencionalmente en este campo. Los ejemplos del agente de revestimiento incluyen ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o uno de sus polímeros o copolímeros de éster, zein, etilcelulosa, succinato de etilcelulosa, y Shellac.

50 Un plastificante apropiado para el agente de revestimiento es éster cítrico y éster tartárico, glicerol y éster de glicerol, o polietilenglicol con diferentes longitudes de cadena.

55 Una composición líquida tal como una disolución y suspensión se formula en agua o un disolvente orgánico fisiológicamente aceptable tal como alcohol y alcohol alifático.

60 La composición farmacéutica líquida puede comprender adicionalmente un conservante tal como solvato de potasio, 4-hidroxibenzoato de metilo, y 4-hidroxibenzoato de propilo, un antioxidante tal como ácido ascórbico, y una fragancia tal como aceite de pipermín.

65 Además, cuando se formula la composición farmacéutica líquida, se puede usar un solubilizante o emulsionante convencional tal como polivinilpirrolidona y polisorbato 80.

Otros ejemplos de excipientes y adyuvantes apropiados se describen en Dr. H.P. Fielder, "Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Enciclopedia de productos auxiliares para farmacia, cosmética y campos relacionados].

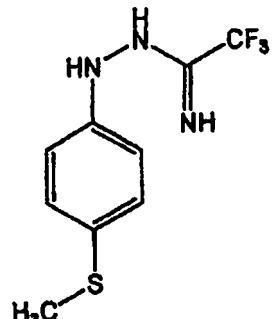
De aquí en adelante, la presente invención se describirá más específicamente con ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan solo para ilustración y de este modo la presente invención no está limitada a o por ellos.

5 Ejemplo 1

N-(4-metilsulfanilfenil)trifluoroacetamidazona

10 Fórmula 6

15



20

25

Se disolvieron 1,0 g (5,24 mmol) de hidrocloruro de 4-metilsulfanilfenilhidrazina en una disolución mixta (metanol:tetrahidrofurano = 1:1), y se le añadieron 0,8 ml (5,76 mmol) de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente. Despues, se añadieron gota a gota 0,90 g (6,81 mmol) de trifluoroacetimidina (85%) a la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Cuando la reacción era completa, se añadió agua y acetato de etilo. A continuación, se extrajo dos veces la capa acuosa con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó una vez con disolución saturada de cloruro de sodio antes de ser secada en sulfato de magnesio anhidro. Lo resultante se filtró a presión reducida y se purificó por HPLC (acetato de etilo:n-hexano = 1:4) para dar 0,88 g del compuesto del título en forma de un líquido (rendimiento 67%).

30

35 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H), 5,45 (s, 2H, ancha), 7,40 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 9,70 (s, 1H).

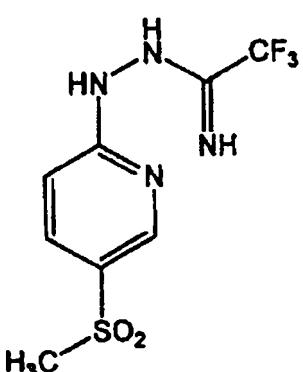
Ejemplo 2

40

N-(5-metilsulfonilpiridina-2-il)trifluoroacetamidazona

45 Fórmula 7

50



55

60

Se prepararon 205 mg (rendimiento 54%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 300 mg (1,34 mmol) de hidrocloruro de 4-metilsulfonilpiridina-2-il-hidrazina en lugar de hidrocloruro de 5-metilsulfanilfenilhidrazina.

65

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,90 (s, 3H), 5,65 (s, 2H, ancha), 6,95 (dd, 1H, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,8$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz), 9,70 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 3

N-(2-metilsulfonilpiridina-5-il)trifluoroacetamidazona

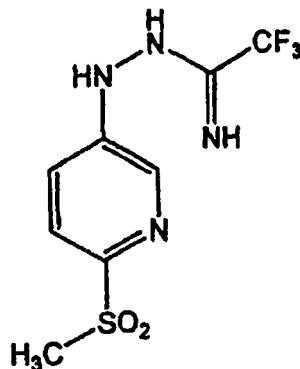
5

Fórmula 8

10

15

20



25 Se prepararon 194 mg (rendimiento 51%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 300 mg (1,34 mmol) de hidrocloruro de 2-metilsulfonilpiridina-5-il-hidrazina en lugar de hidrocloruro de 4-metilsulfanilfenilhidrazina.

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,35 (s, 3H), 5,65 (s, 2H, ancha), 6,95 (dd, 1H, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,8$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz), 9,70 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 4

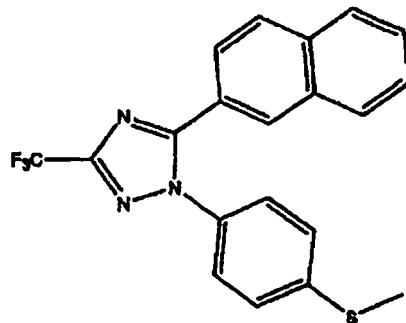
*1-(4-metiltiofenil)-5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1*H*-1,2,4-triazol*

Fórmula 9

40

45

50



55

N-(4-metiltiofenil)trifluoroacetamidazona preparada en el ejemplo 1 anterior se disolvió en 5 ml de 1,4-dioxano, y se le añadió gota a gota 0,08 ml (0,97 mmol) de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Despues, se le añadió gota a gota 185 mg (0,97 mmol) de cloruro de 2-naftoilo y se agitó a reflujo en el punto de ebullición durante 24 horas. Cuando la reacción era completa, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó una vez con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se filtró a presión reducida. Lo resultante se purificó por HPLC (acetato de etilo:n-hexano = 1:4) para dar 220 mg del compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 65%).

65 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,35 (s, 3H), 7,20 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,70-7,90 (m, 4H).

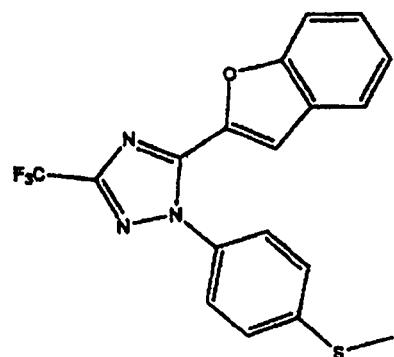
Ejemplo 5

5-(benzofuran-2-il)-1-(4-metiltiofenil)-3-trifluorometil-1*H*-1,2,4-triazol

5

Fórmula 10

10



15

20

25

Se prepararon 240 mg (rendimiento 73%) del compuesto del título en forma de un sólido de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usaron 175 mg (0,97 mmol) de cloruro de benzofuran-2-carbonilo en lugar de cloruro de 2-naftoilo.

30

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 7,20 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,45 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J=6,7 Hz).

35

Ejemplo 6

2-[2-(4-metiltiofenil)-5-trifluorometil-2*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1*H*-indol

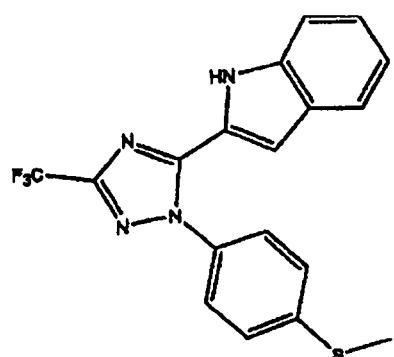
40

Fórmula 11

45

50

55



60

Se prepararon 160 mg (rendimiento 48%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usaron 175 mg (0,97 mmol) de cloruro de 1*H*-indol-2-carbonilo en lugar de cloruro de 2-naftoilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 6,30 (d, 1H, J=0,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,25 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,35 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,45 (t, 1H, J=8,3 Hz), 7,53 (t, 1H, J=8,3 Hz), 9,23 (s, 1H, ancho).

65

Ejemplo 7

1-metil-2-[2-(4-metiltiofenil)-3-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol

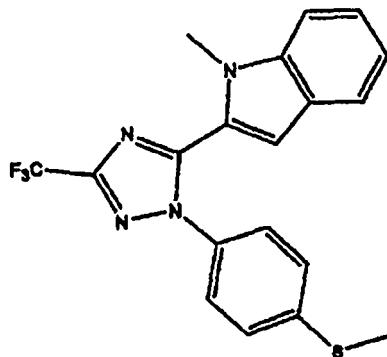
5

Fórmula 12

10

15

20



25 Se prepararon 162 mg (rendimiento 52%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usaron 188 mg (0,97 mmol) de cloruro de 1-metil-1H-indol-2-carbonilo en lugar de cloruro de 2-naftoilo.

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,41 (d, 1H, $J=0,6$ Hz), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,23 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,1$ Hz).

Ejemplo 8

1-metil-3-[2-(4-metiltiofenil)-3-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol

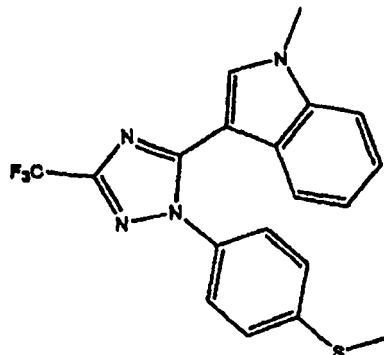
Fórmula 13

40

45

50

55



60 Se prepararon 209 mg (rendimiento 64%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usaron 188 mg (0,97 mmol) de cloruro de 1-metil-1H-indol-3-carbonilo en lugar de cloruro de 2-naftoilo.

65 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,40-7,50 (m, 6H).

65

Ejemplo 9

2-[2-(4-metiltiofenil)-3-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina

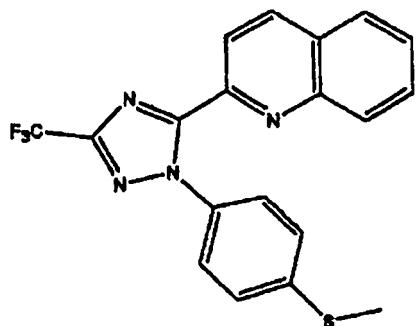
5

Fórmula 14

10

15

20



Se prepararon 146 mg (rendimiento 47%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usaron 186 mg (0,97 mmol) de cloruro de quinolina-2-carbonilo en lugar de cloruro de 2-naftoilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 7,25 (d, 2H, J1=9,1 Hz), 7,45 (d, 2H, J1=9,1 Hz), 7,54 (dd, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 7,60 (td, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 7,66 (td, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 7,84 (dd, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 8,28 (d, 1H, J1=8,5 Hz), 8,31 (d, 1H, J1=8,5 Hz).

Ejemplo 10

35 1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

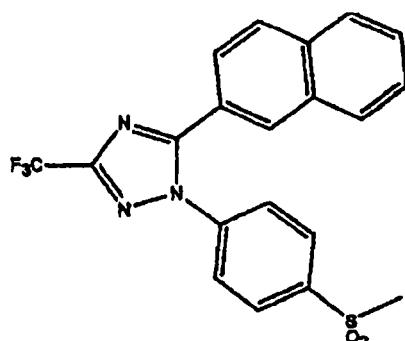
40

45

50

55

Fórmula 15



Se disolvieron 193 mg (0,05 mmol) de 1-(4-metiltiofenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol en una disolución mixta (5 ml de diclorometano y 1 ml de metanol), y se le añadieron gota a gota 402 mg (0,65 mmol) de MMPP y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación se filtró la mezcla y el filtrado se lavó separadamente una vez con bicarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se filtró a presión reducida. Lo resultante se purificó por HPLC (acetato de etilo:n-hexano = 2:3) para dar 186 mg del compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 89%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,70-7,90 (m, 6H), 8,10 (d, 2H, J=8,0 Hz).

65

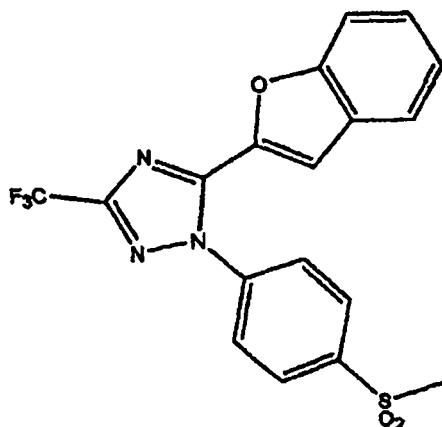
Ejemplo 11

5-(benzoduran-2-il)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

5

Fórmula 16

10



15

20

25

Se prepararon 175 mg (rendimiento 86%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que se usó 5-(benzofuran-2-il)-1-(4-metiltiofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol en lugar de 1-(4-metiltiofenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,68 (d, 1H, J=6,7 Hz), 7,80 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,15 (d, 2H, J=8,7 Hz).

35

Ejemplo 12

2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol

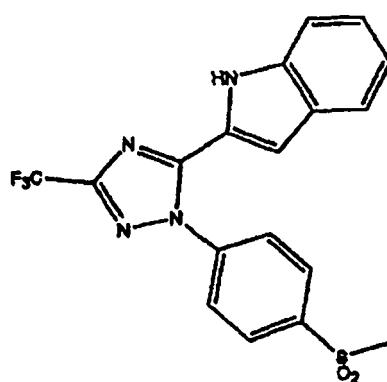
40

Fórmula 17

45

50

55



60

Se prepararon 179 mg (rendimiento 88%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que se usaron 187 mg (0,50 mmol) de 2-[2-(4-metiltiofenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol en lugar de 1-(4-metiltiofenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 6,30 (d, 1H, J=0,6 Hz), 7,25 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,35 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,45 (t, 1H, J=8,3 Hz), 7,53 (t, 1H, J=8,3 Hz), 7,89 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,23 (d, 2H, J=8,7 Hz).

Ejemplo 13

1-metil-2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol

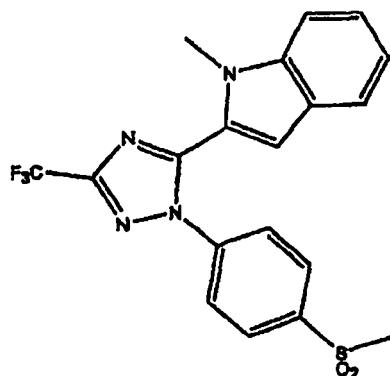
5

Fórmula 18

10

15

20



25

Se prepararon 195 mg (rendimiento 93%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que se usaron 194 mg (0,50 mmol) de 1-metil-2-[2-(4-metiltiofenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol en lugar de 1-(4-metiltiofenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

30

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,41 (d, 1H, J=0,6 Hz), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,72 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,05 (d, 2H, J=8,7 Hz).

Ejemplo 14

35

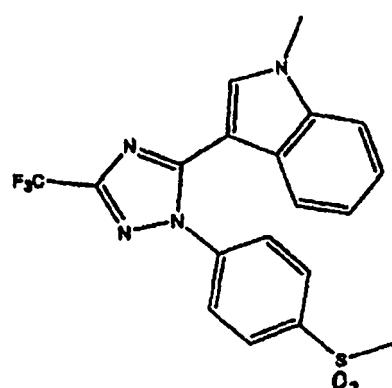
1-metil-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol

40

45

50

55



60

Se prepararon 176 mg (rendimiento 85%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que se usaron 194 mg (0,50 mmol) de 1-metil-3-[2-(4-metiltiofenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol en lugar de 1-(4-metiltiofenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

65

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,80 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,10 (d, 2H, J=8,7 Hz).

Ejemplo 15

2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina

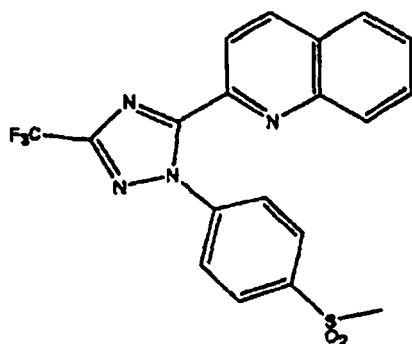
5

Fórmula 20

10

15

20



25 Se prepararon 173 mg (rendimiento 83%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que se usaron 193 mg (0,50 mmol) de 2-[2-(4-metiltiofenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina en lugar de 1-(4-metiltiofenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 7,54 (dd, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 7,60 (td, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 7,66 (td, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 7,80 (ddd, 1H, J1=9,1 Hz, J2=2,3 Hz, J3=2,0 Hz), 7,84 (dd, 1H, J1=7,9 Hz, J2=1,2 Hz), 8,08 (ddd, 2H, J1=9,1 Hz, J2=2,3 Hz, J3=2,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J1=8,5 Hz), 8,31 (d, 1H, J1=8,5 Hz).

Ejemplo 16

35 4-[5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida

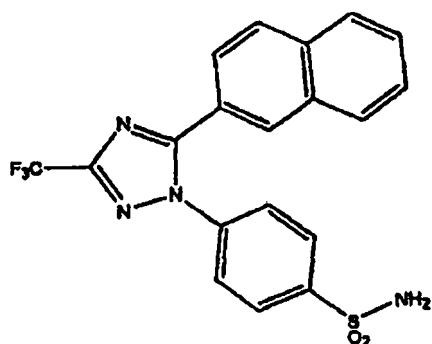
40

Fórmula 21

45

50

55



60 Se disolvieron 248 mg (0,88 mmol) de N-(4-sulfonamidofenil)trifluoroacetamidrazone en 5 ml del 1,4-dioxano, y se le añadió gota a gota 0,08 ml (0,79 mmol) de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Despues, se le añadió gota a gota 185 mg (0,97 mmol) de cloruro de 2-naftilo y se agitó a reflujo en el punto de ebullición durante 24 horas. Cuando la reacción era completa, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua y acetato de etilo, se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo, y a continuación se lavó una vez con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se filtró a presión reducida. Lo resultante se purificó por HPLC (acetato de etilo:n-hexano = 2:3) para dar 191 mg del compuesto del título en forma de sólido (rendimiento 52%).

65 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,32 (s, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,70-7,90 (m, 6H), 8,10 (d, 2H, J=8,0 Hz).

Ejemplo 17

5-metanosulfonil-2-[5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1,2,4-triazol-1-il]piridina

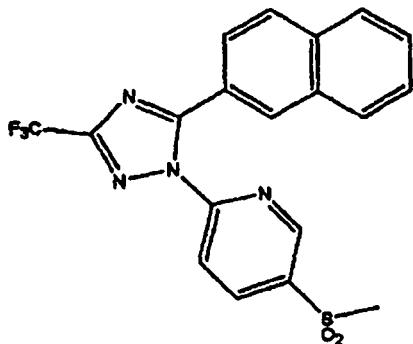
5

Fórmula 22

10

15

20



Se prepararon 88 mg (rendimiento 42%) del compuesto del título en forma de sólido de la misma manera que en el Ejemplo 16, excepto que se usaron 193 mg (0,50 mmol) de N-(5-metilsulfonilpiridina-2-il)trifluoroacetamidrazone en lugar de N-(4-sulfonamidofenil)trifluoroacetamidrazone.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,15 (s, 3H), 7,45 (dd, 1H, J1=8,5, J2=1,8 Hz), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 3H), 8,05 (dd, 1H, J1=8,5 Hz, J2=0,5 Hz), 8,23 (d, 1H, J=1,1 Hz), 8,45 (dd, 1H, J1=8,5 Hz, J2=2,5 Hz), 78,83 (d, 1H, J=2,5 Hz).

30

Experimentos

35 1. Evaluación de la actividad inhibidora selectiva de la COX-2

1) Método

Para determinar farmacológicamente la actividad inhibitoria selectiva de la COX-2, se midieron los porcentajes de inhibición de COX-1 y COX-2 de los compuestos de la presente invención ilustrados en los Ejemplos por medio de los siguientes métodos.

a. Ensayo de la actividad inhibidora de la COX-1 usando U-937

45 Se cultivaron y centrifugaron células de linfoma humano U-937 (Korean Cell Line Bank, Seoul, Korea, Número de acceso: 21593). Las células recogidas se diluyeron con HBSS (x1, disolución salina equilibrada de Hank) hasta una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. Se colocó 1 ml de la disolución de células diluidas en cada pocillo de placas de 12 pocillos. Se añadieron a los pocillos 5 μl de disolución 1 μM de un compuesto de ensayo en DMSO y 5 μl de DMSO como control. Los pocillos se incubaron en un incubador de CO₂ a 37°C durante 15 minutos. Separadamente, una disolución patrón 10 mM de ácido araquidónico en etanol se diluyó diez veces en etanol para preparar una disolución 1 mM de ácido araquidónico. El ácido araquidónico actúa como substrato. Se añadieron 10 μl de la disolución 1 mM de ácido araquidónico a cada pocillo y se incubó en el incubador de CO₂ a 37°C durante 30 minutos. La disolución de células de cada pocillo se colocó en un tubo de ensayo de centrífuga y se centrifugó a 10.000 rpm a 4°C durante 5 minutos. La concentración de PGE2 en las células recogidas y el sobrenadante se cuantificó por medio de un kit monoclonal (Cayman Chemicals). Se calcularon los porcentajes de inhibición de PGE2 en un grupo de las células tratadas con compuesto de ensayo en relación a un grupo de las células tratadas con DMSO. Basado en los valores calculados, se evaluaron las actividades inhibitorias de la COX-1.

50

b. Ensayo de la actividad inhibidora de la COX-2 usando la línea celular RAW 264.7

60

Se inocularon 2 x 10⁶ células de la línea celular RAW 264.7 (Korean Cell Line Bank, Seoul, Korea, Número de acceso: 40071) en cada pocillo de las placas de 12 pocillos. Cada pocillo se trató con 250 μM de aspirina y se incubó a 37°C durante 2 horas. Despues de que los medios de cultivo se reemplazaron con nuevos medios de cultivo, los nuevos medios de cultivo se trataron con un compuesto de ensayo (10 nM) y se incubaron durante 30 minutos. A continuación, cada pocillo se trató con interferón γ (110 unidades/ml) y lipopolisacárido (LPS, 100 ng/ml) y se incubó durante 18 horas. Los medios de cultivo se transfirieron a otros tubos de ensayo. La concentración de PGE2 se cuantificó por medio del kit EIA (Cayman Chemicals).

ES 2 314 288 T3

2) Resultados del ensayo

Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 1 a continuación. Los porcentajes de la inhibición de la COX se calcularon según la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{concentración de PGE2 en la muestra sin tratar con compuesto de ensayo} - \text{concentración de PGE2 en la muestra tratada con compuesto de ensayo}) / (\text{concentración de PGE2 en la muestra sin tratar con compuesto de ensayo}) \times 100$$

10

TABLA 1
Inhibición de la ciclooxygenasa (COX) (%)

15

Muestras	COX-1 (1 μ M)	COX-2 (10 nM)
Referencia (Valdecoxib)	28,8	5,47
Ejemplo 10	26,2	12,3
Ejemplo 11	24,3	10,6
Ejemplo 12	26,3	5,67
Ejemplo 13	9,8	25,7
Ejemplo 14	21,3	6,02
Ejemplo 15	22,3	5,42
Ejemplo 16	32,9	16,3
Ejemplo 17	10,6	23,3

20

3) Evaluación

40 Los resultados del ensayo *in vitro* acerca de los porcentajes de inhibición de la COX1 y COX-2 se listan en la Tabla 1.

45 Como se muestra en la Tabla 1, las relaciones de los (%) de inhibición de COX-2 a COX-1 en los Ejemplos 10 a 17 eran igual o significativamente más altas que en la referencia, Valdecoxib. Esto indica que la relación de la inhibición selectiva de la COX-2 a la de la COX-1 del presente compuesto es igual o superior a la de la referencia.

50 Los compuestos de los Ejemplos 10 a 17 exhibieron actividades inhibidoras de la COX-2 significativamente más altas que la referencia. Basado en este resultado, se puede ver que los presentes compuestos tienen efectos secundarios reducidos debido a la selectividad mejorada y a los mejorados efectos de alivio de la fiebre, del dolor, y de la inflamación, comparado con la referencia.

Aplicabilidad industrial

55 Como es evidente de la descripción anterior, la presente invención proporciona un derivado de 1,2,4-triazol o una de sus sales no tóxicas, uno de sus métodos de preparación, y una composición farmacéutica que contiene el derivado o la sal como ingrediente activo. La composición farmacéutica es efectiva para reducir la fiebre, el dolor y la inflamación. En particular, como resultado de la reducción de los efectos secundarios de los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales, la composición farmacéutica es útil para tratar pacientes con enfermedad de úlcera péptica, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, gastrorragia, o hipoprotrombinemia.

65

REIVINDICACIONES

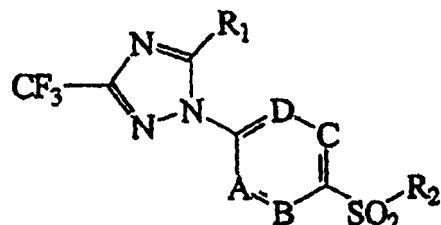
1. Un derivado de 1,2,4-triazol representado por la fórmula 1:

5

Fórmula 1

10

15



20

en la que:

25 R_1 representa, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoazolilo, quinolinilo, o isoquinolinilo; en la que R_1 está opcionalmente substituido en una posición substituible con uno o más radicales independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, nitrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , ciano, amino, monoalquilamino, y dialquilamino;

R_2 representa metilo o amino; y

30 A, B, C y D cada uno independientemente representa CH o nitrógeno;

o una de sus sales no tóxicas.

35 2. El derivado de 1,2,4-triazol según la reivindicación 1, en el que R_1 representa naftilo, indolilo, benzofuranilo, quinolinilo, o indolilo substituido con alquilo de C_1-C_6 ;

o una de sus sales no tóxicas.

40

3. El derivado de 1,2,4-triazol según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

45

5-(benzofuran-2-il)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol;

50

1-metil-2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol;

1-metil-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol;

2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-2H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina;

55

4-[5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida; y

5-metanosulfonil-2-[5-(naftaleno-2-il)-3-trifluorometil-1,2,4-triazol-1-il]piridina.

60

o una de sus sales no tóxicas.

65