



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 711**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**C07D 249/08** (2006.01)  
**C07D 249/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03737705 .8**  
96 Fecha de presentación : **07.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1485088**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

54 Título: **Compuestos de 4-(3-hidroxifenil) o 4-(3-alcóxifenil)-1,2,4-triazol activos como receptores de opioides.**

30 Prioridad: **07.02.2002 US 354990 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2009**

73 Titular/es:  
**The Curators of the University of Missouri**  
**615 Locust Street Building, 3rd Floor**  
**Columbia, Missouri 65211, US**

72 Inventor/es: **Welsh, William, J.;**  
**Yu, Seong-Jae y**  
**Nair, Anil**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 311 711 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-(3-hidroxifenil) o 4-(3-alcoxifenil)-1,2,4-triazol activos como receptores de opioides.

## 5 Remisión a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad para la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. de serie 60/354.990, presentada el 7 de febrero de 2002, titulada "OPIOID RECEPTOR ACTIVE COMPOUNDS".

## 10 Antecedentes de la invención

Entre las tres clases de receptores opioides, designados delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ), y mu ( $\mu$ ), la evidencia reciente sugiere que los opioides  $\delta$ -selectivos podrían ser potencialmente útiles como analgésicos desprovistos de los numerosos efectos secundarios (por ejemplo, depresión respiratoria, dependencia física y efectos gastrointestinales) asociados a narcóticos tales como morfina (E.J. Bilsky *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 359 (1995)). Además, se ha mostrado que los antagonistas selectivos de los receptores  $\delta$  modulan el desarrollo de tolerancia y dependencia de agonistas  $\mu$  tales como morfina (E.E. Abdelhamid *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 258, 299 (1991)), para modular los efectos de comportamiento de drogas tales como cocaína (L.D. Reid *et al.*, Life Sci., 52, PL67 (1993)), y para provocar efectos inmunomoduladores favorables (R.V. House *et al.*, Neurosci. Lett., 198, 119 (1995)). Los opioides  $\delta$ -selectivos de este modo representan extremadamente atractivos candidatos para una amplia variedad de nuevas aplicaciones farmacéuticas que incluyen poderosos aunque seguros analgésicos, agentes inmunomoduladores para tratar trastornos inmunes, y nuevos tratamientos para la drogadicción. Los narcóticos opioides pueden ser potentes analgésicos, pero son también adictivos. Los receptores ( $\delta$ ), junto con los receptores kappa ( $\kappa$ ) y mu ( $\mu$ ) relacionados, se encuentran en células localizadas por todo el sistema nervioso central y periférico. Los receptores normalmente se unen con péptidos opioides (por ejemplo, encefalinas) que produce el cuerpo. Uniéndose a los receptores, estos péptidos modulan las funciones endocrinas, respiratorias cardiovasculares, gastrointestinales e inmunes. Los narcóticos opioides son alcaloides, con estructuras moleculares bastante distintas de los péptidos opioides. Sin embargo, los fármacos narcóticos y los péptidos opioides comparten características estructurales comunes (conocidas como farmacóforos) que permiten a los fármacos unirse a los receptores opioides. Cuando se unen a estos receptores, los narcóticos ejercen varios efectos sobre la percepción del dolor, la consciencia, el control motor, el humor, y la función autónoma. También inducen la dependencia física. Sin embargo, estudios recientemente publicados demuestran que los compuestos, o combinaciones de compuestos, que actúan a la vez como agonistas  $\mu$  y antagonistas  $\delta$  selectivos (agonistas  $\mu/\delta$  mixtos) exhiben la potencia de los analgésicos opioides sin sus efectos secundarios negativos, tales como adicción física, dependencia física, adicción a narcóticos, y estados similares. Véase P.W. Schiller *et al.*, J. Med. Chem., 1999, 42, 3520.

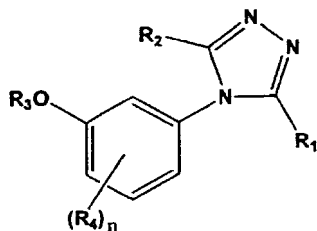
A pesar de estas publicaciones existe aún una necesidad de compuestos no opioides que posean alta afinidad de unión y alta selectividad para los receptores opioides. Tales compuestos serían útiles para tratar el dolor así como otros estados relacionados con opioides.

Los siguientes documentos describen varios triazoles sustituidos: WO-A-0014066, Trends in Pharmacological Sciences 24(4) 198-205 (2003); US-A-4512997, FR-A-2269938, US-A-4481360, WO-A-9914204, European Journal of Medicinal Chemistry 20(3) 257-266 (1985), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8(22) 3153-3158 (1998), y Dissertations Pharmaceuticae and Pharmacologicae 22(4) 217-221 (1970).

## 45 Sumario de la invención

Se han descubierto ciertos compuestos de triazol, tales como compuestos de anillo triazol di-sustituido y compuestos de anillo de triazol tri-sustituido que exhiben alta afinidad de unión y alta selectividad para receptores opioides. Además, estos compuestos exhiben excelente biodisponibilidad. Estos compuestos "no opioides" son estructuralmente distintos de los compuestos opioides conocidos tales como naltrindol (NTI) y espiroindaniloximorfona (SIOM).

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

## ES 2 311 711 T3

en la que:

5  $R_1$  es arilo, Het, alquilo de  $C_{1-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , tales alquilo de  $C_{1-7}$  o cicloalquilo de  $C_{3-12}$  están cada uno independiente y opcionalmente substituido con de 1 a 5 arilo, Het,  $OR_a$ , halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ , o  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ ;

$R_2$  es H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , arilo, Het, o un grupo que incluye uno o más (1, 2, 3, o 4) átomos básicos (por ejemplo, átomos que pueden donar electrones o aceptar un protón, tales como átomos de N, O, S o P);

10  $R_3$  es H, o alquilo de  $C_{1-7}$ ;

cada  $R_4$  es independientemente  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

15  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo o  $R_a$  y  $R_b$  junto con un nitrógeno al que están unidos forman un Het;

$R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo;

20 en la que "Arilo" denota un radical fenilo o un radical carbocíclico ortocondensado con un biciclo que tiene de nueve a veinte átomos en el anillo en el que por lo menos un anillo es aromático;

25 en la que cualquier arilo o Het de  $R^1$  o  $R^2$  está opcionalmente substituido con de 1 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

$m$  es 0, 1, o 2; y

30  $n$  es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, la presente invención también proporciona:

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable (la composición preferentemente comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal);

40 un método para tratar una enfermedad o estado en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en el que está implicado un receptor opioide y se desea la modulación de la función del receptor que comprende administrar una cantidad moduladora efectiva de un compuesto de la invención;

45 un método para tratar o prevenir una enfermedad o estado relacionado con un receptor opioide (por ejemplo, el dolor) en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención;

50 un compuesto de la invención para uso en el diagnóstico médico o terapia (por ejemplo, el tratamiento o prevención de la enfermedad o estados relacionados con receptor opioide tales como dolor, ansiedad, obesidad, depresión, o una enfermedad relacionada con el estrés);

55 el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar o prevenir una enfermedad o estado relacionado con receptor opioide (por ejemplo, el tratamiento o prevención de la enfermedad o estados relacionados con receptor opioide tales como dolor, ansiedad, obesidad, depresión, o una enfermedad relacionada con el estrés);

un método para modular la función del receptor opioide *in vitro* que comprende administrar una cantidad moduladora efectiva de un compuesto de la invención; y

60 un método para modular la función del receptor opioide *in vitro* que comprende poner en contacto un receptor opioide con una cantidad moduladora efectiva de un compuesto de la invención.

65 La invención proporciona también nuevos intermedios (por ejemplo, compuestos de fórmula III y IV) y procedimientos descritos aquí que son útiles para preparar compuestos de la invención.

## Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1A-C ilustra curvas dosis-respuesta representativas de ensayos de unión competitiva y compuestos de la presente invención para los receptores delta ( $\delta$ ), mu ( $\mu$ ) y kappa ( $\kappa$ ), respectivamente.

## Descripción detallada de la invención

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa de otro modo: halo es fluoro, cloro, bromo, o yodo. Alquilo, alcoxi, etc. denotan grupos tanto lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como “propilo” abarca solo el radical de cadena lineal, siendo nombrado específicamente un isómero de cadena ramificada tal como “isopropilo”.

“Arilo” denota un radical fenilo o un radical carbocíclico ortocondensado con un biciclo que tiene de alrededor de nueve a veinte átomos en el anillo en el que por lo menos un anillo es aromático.

“Het” es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro (4), cinco (5), seis (6), o siete (7) miembros que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo y nitrógeno, tal anillo está opcionalmente condensado con un anillo bencénico. Het incluye “heteroarilo”, que incluye un radical unido vía un carbono del anillo de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que consiste en carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionado cada uno del grupo que consiste en oxi no peróxido, tio y N(X) en la que X está ausente o es H, O, alquilo de  $C_{1-4}$ , fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo ortocondensado con un biciclo de alrededor de ocho a diez átomos en el anillo derivado de él, particularmente un bencenoderivado o uno derivado condensando con él un propileno, trimetileno o tetrametileno.

“Tratar” o “tratamiento” o “tratando” quiere decir disminuir, eliminar, inhibir, mejorar, alterar, o prevenir una enfermedad o estado, por ejemplo, por la administración del compuesto de la presente invención.

“Dolor” se refiere a, por ejemplo, un padecimiento físico localizado o generalizado asociado a un trastorno corporal, tal como una enfermedad o una herida, y puede incluir una sensación corporal básica inducida por un estímulo nocivo, recibida por las terminaciones nerviosas desnudas, caracterizada por malestar físico tal como pinchazos, palpitaciones, o dolor, y típicamente conduce a la acción evasiva. Un ejemplo específico es el dolor neuropático que es un estado crónico asociado a diabetes, inflamación crónica, cáncer e infección de virus herpes.

“Analgesia” o “alivio del dolor” incluye, por ejemplo, inducir o proporcionar insensibilidad al dolor, y preferentemente sin pérdida de la consciencia.

“Enfermedades o estados en los que están implicados receptores opioides” y “enfermedades o estados relacionados con receptor opioide” incluyen, inflamación (por ejemplo, inflamación en tales enfermedades como enfermedades vasculares, dolores de cabeza de migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, hinchazón que aparece después de la herida, isquemia miocárdica, rinitis alérgica, síndrome de distrés respiratorio, síndrome de shock endotóxico, aterosclerosis), dolor, dolor de cabeza, fiebre, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritomatoso sistémico, y artritis juvenil), asma, bronquitis, dolores menstruales, tendinitis, bursitis, estados relacionados con la piel (por ejemplo, soriasis, eczema, quemaduras y dermatitis), estados gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable, y colitis ulcerosa), cáncer (por ejemplo, cáncer colorectal), enfermedades oftálmicas (por ejemplo, retinitis, retinopatías, conjuntivitis, uveitis, fofobia ocular y daño agudo al tejido ocular), inflamación pulmonar (tal como la asociada a infecciones víricas y fibrosis quística), trastornos del sistema nervioso central (tales como demencias corticales que incluyen la enfermedad de Alzheimer) y daño al sistema nervioso central (por ejemplo, el resultante de apoplejía, isquemia o trauma). Los compuestos de la invención pueden ser también útiles para modificar los efectos de otros compuestos biológicamente activos (por ejemplo, para tratar la adicción a narcóticos), y para tratar enfermedades o estados distintos de los asociados a receptores, por ejemplo, bloqueando, inhibiendo, o promocionando los caminos metabólicos o la función enzimática, e interaccionando selectivamente con el material genético.

En una realización  $R_2$  es un grupo que incluye uno o más (1, 2, 3 o 4) átomos básicos (por ejemplo, átomos que pueden donar electrones o aceptar un protón, tales como átomos de N, O, S, o P). Se cree que un átomo básico en este grupo imita al átomo de nitrógeno básico encontrado en los opioides clásicos del tipo de la morfina. De ser así, el átomo básico se puede volver protonado por la aceptación de un protón, mejorando de este modo la afinidad de unión a opioide. Por consiguiente, para un compuesto de fórmula I, se puede preferir tener un grupo  $R_2$  que tiene un grupo básico que está espacialmente orientado de modo que pueda imitar al átomo de nitrógeno básico encontrado en los opioides clásicos del tipo de morfina. En una realización, el grupo tiene un total de alrededor de 20 o menos átomos que incluyen átomos de carbono y uno o más (1, 2, 3 o 4) átomos básicos (por ejemplo, N, O, S o P). En otra realización, el grupo tiene un total de alrededor de 10 o menos átomos que incluyen átomos de carbono y uno o más (1, 2, 3 o 4) átomos básicos (por ejemplo, N, O, S o P).

Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos de la invención que tiene un centro quiral pueden existir y ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se debe entender que la presente invención incluye cualquier forma estereoisómera, tautómera o polimórfica ópticamente activa o racémica, o sus mezclas, de un compuesto de la invención, que posea las propiedades útiles descritas aquí, siendo bien conocido en la técnica como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de formas racémicas por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). También es bien conocido en la técnica, por ejemplo, como se ilustra aquí a continuación como determinar la actividad del receptor opioide, por ejemplo, delta, mu o kapa, o la actividad del receptor relacionado usando los ensayos estándar descritos aquí, o usando otros ensayos similares. En particular, se entiende que los compuestos de fórmula I o II pueden contener centros quirales, por ejemplo, en cualquiera de los sustituyentes  $R_1$ - $R_9$ . También se entiende que los compuestos de la invención, tales como la fórmula I o la fórmula II en la que, por ejemplo,  $R_2$  es OH o  $R_3$  es hidrógeno, pueden existir en la forma "enol" o la correspondiente forma tautómera "ceto", y que todos de tales tautómeros están incluidos como compuestos dentro del alcance de la presente invención.

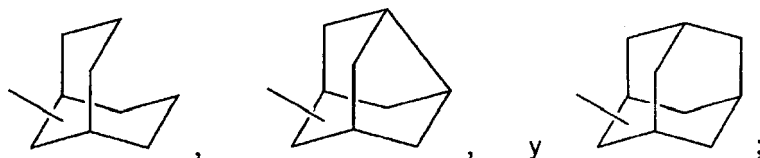
El contenido de átomos de carbono de varios restos que contienen hidrocarburo se indica con un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, el prefijo  $C_{i-j}$  indica un resto del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono, inclusive. De este modo, por ejemplo, alquilo de  $C_{1-7}$  se refiere al alquilo de uno a siete átomos de carbono, inclusive.

Los compuestos de la presente invención se nombran generalmente según el sistema de nomenclatura de la IUPAC. Se pueden usar abreviaturas que son bien conocidas para uno de experiencia media en la técnica (por ejemplo, "Ph" para fenilo; "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para hora u horas y "ta" para temperatura ambiente).

Los valores preferidos y específicos listados a continuación para radicales, sustituyentes, e intervalos, son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I o fórmula II que tienen cualquier combinación de los valores, valores específicos, valores más específicos, y valores preferidos descritos aquí.

Específicamente, el arilo puede ser fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, tetrahidronaftilo, o indanilo.

Específicamente, el alquilo de  $C_{1-7}$  puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, o heptilo; el cicloalquilo de  $C_{3-12}$  puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, o sustituyentes multicíclicos de las fórmulas



el alcoxi de  $C_{1-7}$  puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, hexiloxi, 1-metilhexiloxi, o heptiloxi; el  $C(=O)$ -alquilo o alcanilo de  $C_{2-7}$  puede ser acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, 4-metilpentanoilo, hexanoilo, o heptanoilo; el arilo puede ser fenilo, indenilo o naftilo; el Het puede ser pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o heteroarilo; y el heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

Un valor específico para Het es un anillo saturado o insaturado de cinco (5), seis (6), o siete (7) miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, por ejemplo, oxi no peróxido, tio, sulfinilo, sulfonilo y nitrógeno; así como un radical de un heterociclo ortocondensado con un biciclo de alrededor de ocho a doce átomos en el anillo derivado de él, particularmente un benceno-derivado o uno derivado condensando con él un propileno, trimetileno, tetrametileno u otro diradical Het monocíclico.

Un valor específico para  $R_1$  es arilo.

Otro valor específico para  $R_1$  es arilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes.

Otro valor específico para  $R_1$  es fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes.

Otro valor específico para  $R_1$  es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes.

Otro valor específico para  $R_1$  es fenilo sustituido con un n-butilo, isobutilo, metileo, etilo, o terc-butilo.

## ES 2 311 711 T3

Los grupos  $R_1$  preferidos y los sustituyentes de  $R_1$ , tales como  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  o  $R_9$  son estéricamente voluminosos, por ejemplo, fenilo, naftilo, piridilo, y como los grupos arilo y Het, y sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo, adamantilo, y como los grupos alquilo o cicloalquilo.

5 Otro valor específico para  $R_1$  es terc-butilfenilo.

Otro valor específico para  $R_1$  es 2-terc-butilfenilo, 3-terc-butilfenilo, o 4-terc-butilfenilo.

Otro valor específico para  $R_1$  es 3-terc-butilfenilo, o 4-terc-butilfenilo.

10 Otro valor específico para  $R_1$  es fenilo sustituido con alquilo de  $C_{1-7}$  y alcoxi de  $C_{1-7}$ .

Otro valor específico para  $R_1$  es fenilo sustituido con terc-butilo y metoxi.

15 Otro valor específico para  $R_1$  es Het.

Otro valor específico para  $R_1$  es Het sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

Otro valor específico para  $R_1$  es piridilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

20 Otro valor específico para  $R_1$  es piridilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes alquilo de  $C_{1-7}$ .

Otro valor específico para  $R_1$  es piridilo sustituido con un alquilo de  $C_{1-7}$ .

25 Otro valor específico para  $R_1$  es piridilo sustituido con un terc-butilo.

Un valor específico para  $R_2$  es H.

Otro valor específico para  $R_2$  es  $OR_a$ .

30 Otro valor específico para  $R_2$  es  $SR_a$ .

Otro valor específico para  $R_2$  es  $NR_cR_d$ .

35 Otro valor específico para  $R_2$  es  $N(CH_3)_2$

Otro valor específico para  $R_2$  es un anillo piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomormolino.

Un valor específico para  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, o Het.

40 Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que incluye uno o más átomos de N.

Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que tiene un total de 20 o menos átomos que incluyen uno o más átomos de carbono y uno o más átomos básicos.

45 Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que tiene un total de 20 o menos átomos que incluyen uno o más átomos de carbono y uno o más átomos de nitrógeno.

Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que tiene un total de 20 o menos átomos que incluyen uno o más átomos de carbono y uno o dos átomos de nitrógeno.

Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que tiene un total de 10 o menos átomos que incluyen uno o más átomos de carbono y uno o más átomos básicos.

55 Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que tiene un total de 10 o menos átomos que incluyen uno o más átomos de carbono y uno o más átomos de nitrógeno.

Otro valor específico para  $R_2$  es un grupo que tiene un total de 10 o menos átomos que incluyen uno o más átomos de carbono y uno o dos átomos de nitrógeno.

60 Otro valor específico para  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es un grupo que incluye uno o más átomos básicos; y p es 1-7.

65 Otro valor específico para  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomormolino y p es 1-7.

## ES 2 311 711 T3

Otro valor específico para  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $NR_cR_d$  y  $p$  es 1-7.

5 Otro valor específico para  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino y  $p$  es 1-7.

10 Otro valor específico para  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es un grupo que incluye uno o más átomos básicos; y  $p$  es 1-7.

Otro valor específico para  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino y  $p$  es 1-7.

15 Otro valor específico para  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $NR_cR_d$ ; y  $p$  es 1-7.

20 Otro valor específico para  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino y  $p$  es 1-7.

Otro valor específico para  $R_3$  es alquilo de  $C_{1-7}$ .

Otro valor específico para  $R_3$  es metilo.

25 Otro valor específico para  $R_3$  es etilo.

Otro valor específico para  $R_3$  es terc-butilo.

30 Un valor específico para  $R_5$  es terc-butilo.

Un valor específico para  $R_5$  es  $OCH_3$  y  $R_8$  es terc-butilo.

Un valor específico para  $R_6$  es terc-butilo.

35 Un valor específico para  $R_7$  es terc-butilo.

Un compuesto específico es un compuesto de fórmula I en la que:

40  $R_1$  es arilo, Het, alquilo de  $C_{1-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , tales alquilo de  $C_{1-7}$  o cicloalquilo de  $C_{3-12}$  están cada uno independiente y opcionalmente substituido con de 1 a 5 arilo, Het,  $OR_a$ , halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ , o  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ ;

$R_2$  es H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, o Het;

45  $R_3$  es H, o alquilo de  $C_{1-7}$ ;

$R_4$  es H,  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

50  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanoil de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo o  $R_a$  y  $R_b$  junto con un nitrógeno al que están unidos forman un Het;

55  $R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanoil de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo;

en la que cualquier arilo o Het de  $R^1$  o  $R^2$  está opcionalmente substituido con de 1 a 4 substituyentes seleccionados de  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ; y

60  $m$  es 0, 1, o 2;

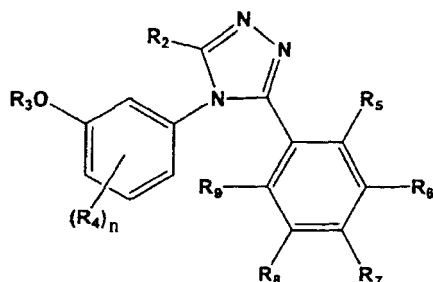
$n$  es 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

65

# ES 2 311 711 T3

Otro compuesto específico de la invención es un compuesto de fórmula II:



II

en la que

R<sub>2</sub> es H, alquilo de C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>, arilo, Het, o un grupo que incluye uno o más (1, 2, 3 o 4) átomos básicos (por ejemplo, átomos que pueden donar electrones o aceptar un protón, tales como átomos de N, O, S o P);

R<sub>3</sub> es H, o alquilo de C<sub>1-7</sub>;

cada R<sub>4</sub> es independientemente OR<sub>a</sub>, trifluorometoxi, trifluorometilo, halo, NO<sub>2</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, ciano, CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, SO<sub>m</sub>R<sub>a</sub>, S(O)<sub>m</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, P(=O)(OR<sub>a</sub>)(R<sub>a</sub>), alquilo de C<sub>1-7</sub>, alcanolilo de C<sub>2-7</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno independientemente H, OR<sub>a</sub>, trifluorometoxi, trifluorometilo, halo, ciano, CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, SO<sub>m</sub>R<sub>a</sub>, S(O)<sub>m</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, P(=O)(OR<sub>a</sub>)(R<sub>a</sub>), alquilo de C<sub>1-7</sub>, alcanolilo de C<sub>2-7</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>;

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno independientemente H, alquilo de C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, o arilo, o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con un nitrógeno al que están unidos forman un Het;

en la que cualquier arilo o Het de R<sup>2</sup> está opcionalmente substituido con de 1 a 4 substituyentes seleccionados de OR<sub>a</sub>, trifluorometoxi, trifluorometilo, halo, ciano, CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, SO<sub>m</sub>R<sub>a</sub>, S(O)<sub>m</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, P(=O)(OR<sub>a</sub>)(R<sub>a</sub>), alquilo de C<sub>1-7</sub>, alcanolilo de C<sub>2-7</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>; y

m es 0, 1, o 2; y

n es 1, 2, 3 o 4;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto específico de fórmula II es un compuesto en el que R<sub>2</sub> es H, alquilo de C<sub>1-7</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, arilo o Het; R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son cada uno independientemente H, alquilo de C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, o arilo; y n es 0 o 1.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es alquilo de C<sub>1-7</sub>.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es alcoxi de C<sub>1-7</sub>.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es OCH<sub>3</sub>.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es terc-butilo.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es OH.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es H.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es halo.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es alcanoiolo de C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>, Het, o arilo.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que R<sub>5</sub> es OH y R<sub>8</sub> es terc-butilo.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que  $R_5$  o  $R_6$  es  $OCH_3$  y  $R_7$ ,  $R_8$  o  $R_9$  es terc-butilo.

Otro compuesto específico es un compuesto en el que  $R_5$  o  $R_6$  es OH, y  $R_7$ ,  $R_8$  o  $R_9$  es terc-butilo.

Un compuesto específico es 1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto específico es 1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto específico es 1-{3-[5-(terc-butil)-2-metoxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

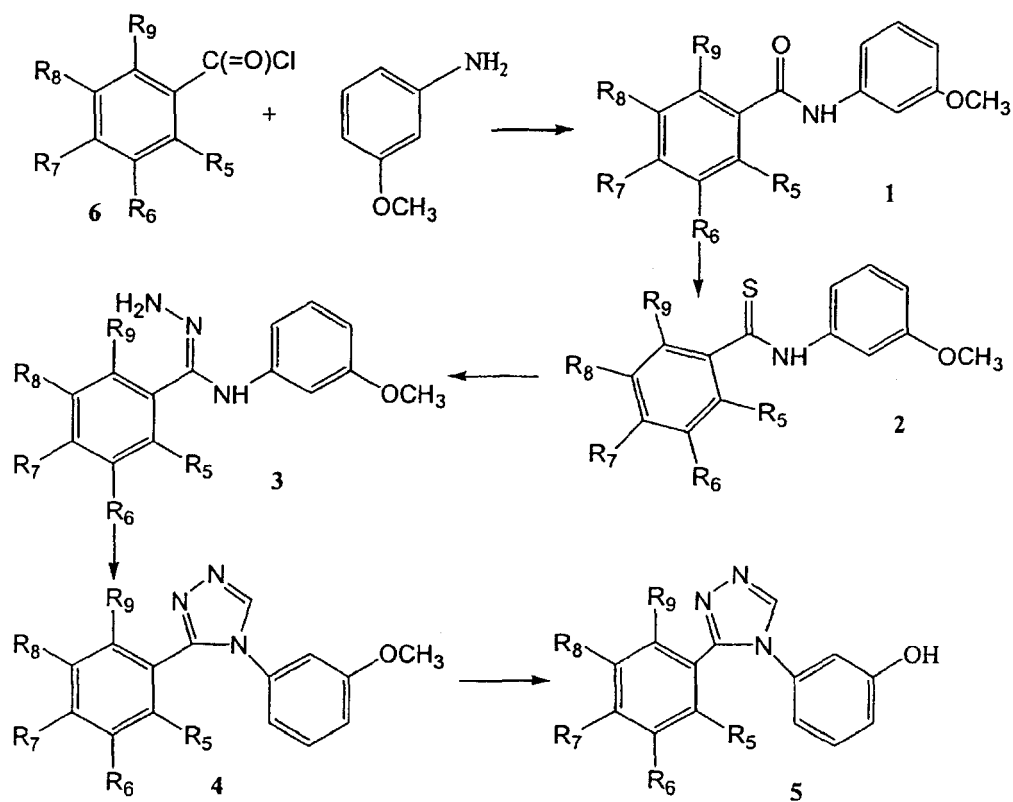
Otro compuesto específico es 1-{3-[5-(terc-butil)-2-hidroxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto específico es 1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto específico es 1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

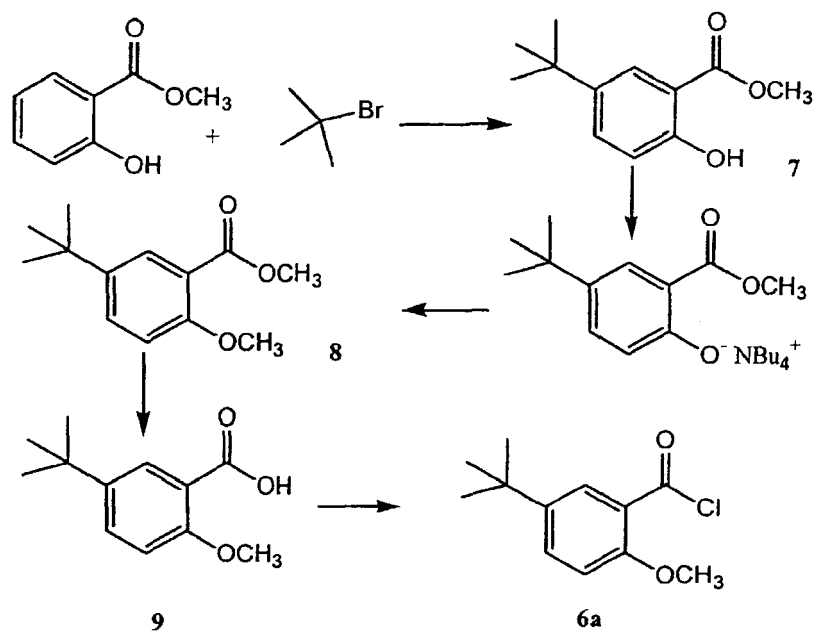
Se pueden preparar compuestos de la invención como se ilustra en los esquemas a continuación, por procedimientos análogos a ellos, o por procedimientos que son conocidos por uno de experiencia media en la técnica. Todas las variables usadas en los esquemas son como se define a continuación o aquí en otra parte: El esquema 1 ilustra la preparación de compuestos representativos de la invención, los compuestos 4 y 5.

Esquema 1



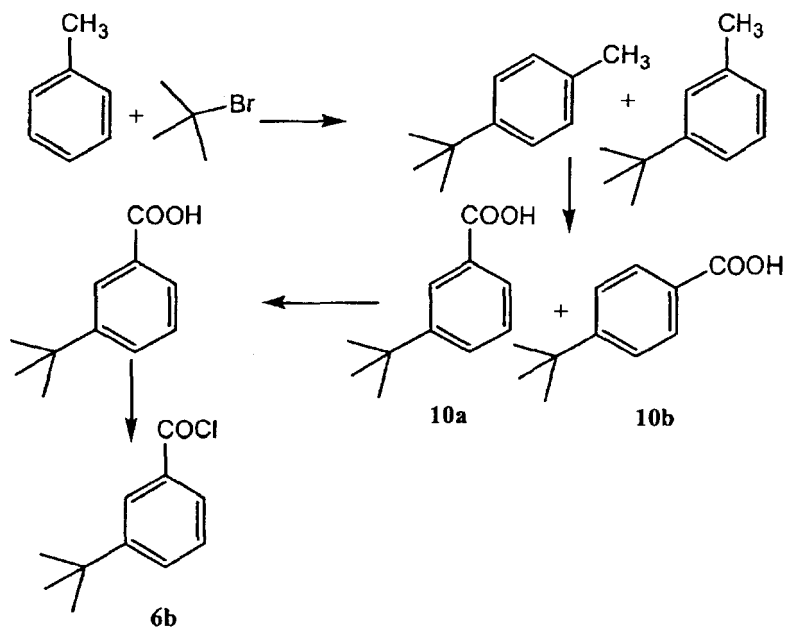
I. El esquema 2 ilustra la preparación de un compuesto intermedio 6a que es útil para preparar compuestos de fórmula

Esquema 2



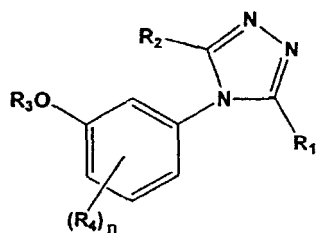
El esquema 3 ilustra un esquema de reacción para la preparación de un compuesto intermedio 6b que es útil para preparar compuestos de fórmula I.

Esquema 3



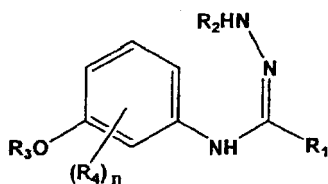
# ES 2 311 711 T3

La invención proporciona también un método para preparar un compuesto de fórmula I:



I

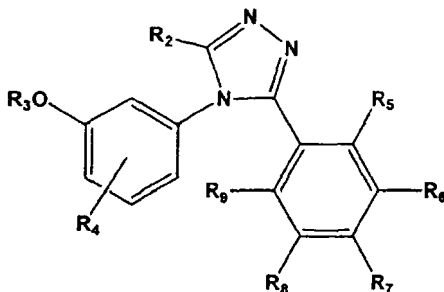
en la que R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> y n tienen los valores, valores específicos, o valores preferidos descritos aquí, que comprende: hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula III:



III

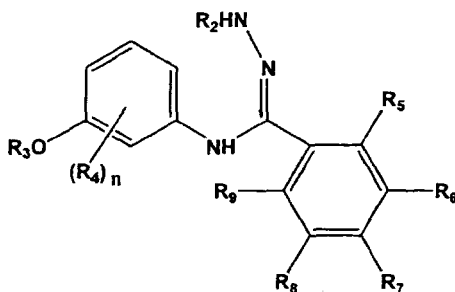
con una fuente de formiato para proporcionar el compuesto de fórmula I. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier condición apropiada. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente calentando el compuesto de fórmula III con formiato de pentilo.

La invención proporciona también un método para preparar un compuesto de fórmula II:



II

en la que R<sup>2</sup>-R<sup>9</sup> tienen los valores, valores específicos, o valores preferidos descritos aquí que comprende: hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IV:



IV

con una fuente de formiato para proporcionar el compuesto de fórmula II. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier condición apropiada. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente calentando el compuesto de fórmula III con formiato de pentilo:

Otras condiciones apropiadas para la formación de los sistemas de anillo di- o tri-substituido a partir de varios intermedios como se ilustra aquí son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, véase Feiser and Feiser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, 1967; March, J. "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 4<sup>th</sup> ed. 1992; House, H.O., "Modern Synthetic Reactions", 2<sup>nd</sup> ed., W.A. Benjamin, New York, 1972; y Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> ed., 1999, Wiley-VCH Publishers, New York.

Los materiales de partida empleados en los métodos sintéticos descritos aquí están comercialmente disponibles, se han publicado en la bibliografía científica, o se pueden preparar a partir de materiales de partida ya disponibles usando procedimientos conocidos en el campo. Puede ser deseable usar opcionalmente un grupo protector durante todos o partes de los procedimientos sintéticos descritos anteriormente. Tales grupos protectores y métodos para su introducción y retirada son bien conocidos en la técnica. Véase, Greene, T.W.; Wutz, P.G.M. "Protecting Groups in Organic Synthesis" 2<sup>nd</sup> ed., 1991, New York, John Wiley & Sons, Inc. La invención proporciona también un método para preparar un compuesto de fórmula I que comprende desproteger un compuesto correspondiente que comprende uno o más grupos protectores (por ejemplo, uno o más grupos protectores de hidroxilo o amino). Por ejemplo, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I en la que R<sub>3</sub> es hidrógeno que comprende desproteger un compuesto correspondiente en el que R<sub>3</sub> es un grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, metilo).

En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas, puede ser apropiada la administración de los compuestos en forma de sales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato, y  $\alpha$ -glicerofosfato. Se pueden formar también sales inorgánicas apropiadas, que incluyen sales de hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido apropiado dando un anión fisiológicamente aceptable. Se pueden preparar también sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio, potasio o litio, o sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio, de ácidos carboxílicos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar convenientemente en una composición farmacéutica que contiene el compuesto en combinación con un excipiente apropiado, siendo útil la composición para combatir infecciones virales. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto apropiado para uso antiviral se preparan por métodos y contienen excipientes que son bien conocidos en la técnica. Un compendio generalmente reconocido de tales métodos e ingredientes es Remington's Pharmaceutical Sciences por E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15<sup>th</sup> ed., 1975). Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal o intramuscular, tópicamente, oralmente, o rectalmente, dependiendo de si la preparación se usa para tratar infecciones virales internas o externas.

Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones típicamente contienen por lo menos alrededor de 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de los composiciones y preparaciones se puede variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre de alrededor de 2 a alrededor de 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación efectivo.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener también lo siguiente: aglomerantes tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente endulzante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como pipermin, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes en forma de revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidas con gelatina, cera, shellac o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente endulzante, metil- y propil-parabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como saborizante de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxica en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de desprendimiento sostenido.

Los compuestos o composiciones se pueden administrar también intravenosa o intraperitonealmente por infusión o inyección. Se pueden preparar disoluciones del compuesto activo o sus sales en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Se pueden preparar también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y sus mezclas y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéutica apropiadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones estériles inyectables o infusibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de preparación y almacenamiento. El vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y sus mezclas apropiadas. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por la formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtrado. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado a vacío y las técnicas de liofilización, que dan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las disoluciones previamente filtradas estériles.

Para la administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, será generalmente deseable administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas agua-alcohol/glicol, en los que se pueden disolver o dispersar los presentes compuestos en niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden añadir adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar desde almohadillas absorbentes, usar para impregnar vendajes y otras vendas, o pulverizar sobre el área afectada usando pulverizadores del tipo de bomba o de aerosol. Se pueden emplear también espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácido graso, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas extendibles, geles, pomadas, jabones, y similares, para la aplicación directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para suministrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet *et al.* (patente de EE.UU. No. 4.608.392), Geria (patente de EE.UU. No. 4.992.478), Smith *et al.* (patente de EE.UU. No. 4.559.157) y Wortzman (patente de EE.UU. No. 4.820.508).

Las dosis útiles de los compuestos de la invención se pueden determinar comparando su actividad *in vitro*, y la actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de las dosis efectivas en ratones y otros animales, a seres humanos son conocidas en la técnica; por ejemplo, véase la patente de EE.UU. No. 4.938.949.

El compuesto se administra convenientemente en forma de dosis unitaria; por ejemplo, que contiene de 5 a 1.000 mg, convenientemente de 10 a 750 mg, lo más convenientemente, de 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis individual o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones discretas aproximadamente espaciadas; tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

Para las infecciones internas, las composiciones se pueden administrar oral o parenteralmente a niveles de dosificación, calculados como base libre, de alrededor de 0,1 a 300 mg/kg, preferentemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal del mamífero, y se pueden usar en un hombre en una forma de dosificación unitaria, administrada de una a tres veces diariamente en la cantidad de 1 a 1.000 mg por dosis unitaria.

Para la administración parenteral o para la administración en forma de gotas, como para tratamientos oculares, los compuestos se presentan en disoluciones acuosas en una concentración de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, más preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 7%. La disolución puede contener otros ingredientes, tales como emulsionantes, antioxidantes o tampones.

Generalmente, la concentración del(de los) compuesto(s) de fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, será de alrededor de 0,1-25, preferentemente de alrededor de 0,5-10 por ciento en peso. La concentración en una composición sólida o semisólida tal como un gel o un polvo será alrededor de 0,1-5 por ciento en peso, preferentemente 0,5-2,5 por ciento en peso.

El régimen exacto para la administración de los compuestos y composiciones descritos aquí será necesariamente dependiente de la necesidades del sujeto individual que se está tratando, del tipo de tratamiento y, por supuesto, del juicio del médico que le atiende.

La actividad de unión y la selectividad de unión de los compuestos de la presente invención son excelentes factores pronóstico de la actividad analgésica de los compuestos de la invención. La actividad de unión y la selectividad de unión se pueden determinar usando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la técnica, o usando los ensayos descritos a continuación. Los resultados de los ejemplos del ensayo biológico se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Los compuestos no opioides de la presente invención pueden tener biodisponibilidad mejorada comparados con, por ejemplo, naltrindol (NIT) y espiroindaniloximorfona (SIOM). La biodisponibilidad de un compuesto farmacéutico se refiere a la tasa y extensión a la que el ingrediente activo llega a la circulación sistémica. Para estimar la biodisponibilidad de cada compuesto, se calculó el llamado log P que proporciona una medida del balance hidrófobo-hidrófilo de la molécula. Los valores de log P para la mayoría de los productos farmacéuticos varían de -5 (muy hidrófilo) a +5 (muy hidrófobo). Por ejemplo, la morfina (log P de alrededor de 0,3) se considera altamente hidrófila mientras que el NTI (log P de alrededor de 3,3) se considera extremadamente hidrófobo en esta escala de log P. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen un valor de log P en el intervalo de alrededor de 0,0 a alrededor de 2,5.

Aunque los compuestos de la presente invención han mostrado actividad en las evaluaciones descritas a continuación, estos compuestos pueden ser activos en receptores opioides por este u otros mecanismos de acción. De este modo, la descripción a continuación de la actividad de estos compuestos en receptores opioides no se pretende que limite la presente invención a un mecanismo específico de acción.

Se prepararon seis compuestos representativos de la fórmula I; los datos físicos para estos compuestos se proporcionan en la Tabla 1.

TABLA 1

*Estructura y datos físicos para los compuestos seleccionados de fórmula II*

Comp. No.	R <sub>5-9</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Fórmula	p. eb. °C	Rendimiento (%)
4 <sup>a</sup>	R <sub>7</sub> =terc-butilo	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	118,2-118,8	91,1
5 <sup>a</sup>	R <sub>7</sub> =terc-butilo	H	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	245-246	61,9
4b	R <sub>8</sub> =terc-butilo, R <sub>5</sub> = OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	119,5-120,0	73,3
5b	R <sub>8</sub> =terc-butilo, R <sub>5</sub> =OH	H	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	253,5-255,0	80,0
4c	R <sub>6</sub> =terc-butilo	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	175,0-175,5	71,2
5c	R <sub>6</sub> =terc-butilo	H	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	242,5-243,5	44,0
4d	R <sub>7</sub> =terc-butilo	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O	i	80%
5d	R <sub>7</sub> =terc-butilo	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	i	90%
4e	R <sub>7</sub> =terc-butilo	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O	i	75%

#### Evaluación de la actividad biológica

##### A. Ensayo de unión *in vitro*

**Receptor opioide delta humano:** Este ensayo mide la unión de [<sup>3</sup>H]Naltrindol a receptores  $\delta$  opiáceos humanos. Se usan células CHO establemente transfectadas con un plásmido que codifica el receptor  $\delta$  opiáceo humano para preparar membranas en tampón Tris-HCl pH 7,4 modificado usando técnicas estándar. Una alícuota de 0,9 microgramos de membrana se incubó con [<sup>3</sup>H]Naltrindol 0,9 nM durante 120 minutos a 25°C. La unión no específica se estima en

presencia de naloxona 10 micromolar ( $\mu\text{M}$ ). Las membranas se filtran y lavan 3 veces y los filtros se cuentan para determinar el [ $^3\text{H}$ ]Naltrindol específicamente unido. Los compuestos se examinan a 10  $\mu\text{M}$ .

*Receptor opioide kappa humano:* Este ensayo mide la unión de [ $^3\text{H}$ ]Diprenorfina (DPN) a receptores  $\kappa$  opiáceos humanos. Se usan células CHO establemente transfectadas con un plásmido que codifica el receptor  $\kappa$  opiáceo humano para preparar membranas en tampón Tris-HCl pH 7,4 modificado usando técnicas estándar. Una alícuota de 30 microgramos de membrana se incubaba con [ $^3\text{H}$ ]DPN 0,6 nM durante 60 minutos a 25°C. La unión no específica se estima en presencia de naloxona 10 micromolar ( $\mu\text{M}$ ). Las membranas se filtran y lavan 3 veces y los filtros se cuentan para determinar el [ $^3\text{H}$ ]DPN específicamente unido. Los compuestos se examinan a 10  $\mu\text{M}$ .

*Receptor opioide mu humano:* Este ensayo mide la unión de [ $^3\text{H}$ ]Diprenorfina (DPN) a receptores  $\mu$  opiáceos humanos. Se usan células CHO-K1 establemente transfectadas con un plásmido que codifica el receptor  $\mu$  opiáceo humano para preparar membranas en tampón Tris-HCl pH 7,4 modificado usando técnicas estándar. Una alícuota de 11 microgramos de membrana se incubaba con [ $^3\text{H}$ ]DPN 0,6 nM durante 2,5 horas a 25°C. La unión no específica se estima en presencia de naloxona 10  $\mu\text{M}$ . Las membranas se filtran y lavan 3 veces y los filtros se cuentan para determinar el [ $^3\text{H}$ ]DPN específicamente unido. Los compuestos se examinan a 10  $\mu\text{M}$ .

#### B. unión competitiva *in vitro*

*Ensayos de unión competitiva.* Se cultivaron células renales embrionarias humanas (HEK) 293 (ATCC CRL, 1573) a 37°C en medio de Eagle modificado con Dulbecco enriquecido con suero bovino fetal al 10%, 100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de sulfato de estreptomicina. Se transfectaron células HEK293 por electroporación con plásmidos de expresión que codifican receptores opioides  $\delta$  o  $\mu$  murinos añadidos al término amino con el epitopo FLAG-tag o el receptor  $\kappa$  humano. Se seleccionaron células que expresan establemente receptores opioides en medio que contiene 0,75 mg/ml de G418 (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Se recogieron preparaciones de membrana celular de los transfectantes estables descritos anteriormente. Los ensayos de unión de receptor opioide se realizaron por duplicado en preparaciones de membrana que se habían suspendido en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, utilizando [ $^3\text{H}$ ]bremazocina (actividad específica 2,6 Ci/mmol, NEN, Boston, MA) como radioligando y ciclazocina 10  $\mu\text{M}$  para definir la unión no específica. Después de una hora de incubación sobre hielo, se terminaron los ensayos de unión por filtración a través de filtros Whatman GF/B. Los filtros se empaparon en disolución de centelleo líquido Ecoscint (National Diagnostics, Manville, NJ) y se midió la radioactividad unida al filtro usando un analizador de centelleo líquido Packard Tri-Carb 2100. Los datos de unión al receptor se analizaron por regresión no lineal de las curvas de saturación y competición usando software Prism 3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Las concentraciones de proteína se determinaron con el microensayo de proteína Bio-Rad (Hercules, CA) usando soroalbúmina bovina como estándar.

*Resultados del ensayo de unión competitiva.* Se determinaron las afinidades de unión para compuestos listados en la Tabla 1 (4a-c y 5a-c) por la competición de la unión de [ $^3\text{H}$ ]bremazocina a membranas preparadas a partir de células estables que expresan los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ , o  $\kappa$  clonados como se describe en las secciones anteriores. Aunque todos los compuestos exhibieron afinidad de unión para cada uno de los tres subtipos de receptor opioide (variando la inhibición de 80-20%, [20  $\mu\text{M}$ ], el compuesto 5c demostró los mayores efectos de inhibición. El compuesto 5c era no selectivo entre los tres subtipos de receptor a esta alta concentración y competía con [ $^3\text{H}$ ]bremazocina por la unión a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ , o  $\kappa$  clonados.

TABLA 2

*Datos biológicos para los compuestos de triazol di-substituido seleccionados de fórmula II*

Comp. No.	Afinidad del receptor (con relación al 100%)			Selectividad para el receptor $\delta$	
	$\delta$	$\kappa$	$\mu$	( $\delta/\kappa$ )	( $\delta/\mu$ )
4a	31	18	14	1,72	2,21
5a	21	48	18	0,44	1,17
4b	8	27	20	0,30	0,27
5b	~0	20	21	-	-
4c	2	27	19	0,07	0,11
5c	39	85	72	0,46	0,54

Estos resultados demuestran que ciertos compuestos de triazol di-substituido de la presente invención son capaces de imitar a los opioides clásicos, por ejemplo, en su alta afinidad de unión a receptor opioide generalmente. También es significativo que mínimas variaciones estructurales en los substituyentes pueden proporcionar cambios sustanciales en la afinidad por el receptor así como en la selectividad. De este modo, si se desea, los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar basado en la afinidad por el receptor preferido, selectividad por el receptor, propiedades de cese del dolor, o basado en combinaciones de estas y otras útiles propiedades. Los compuestos de triazol substituido de la presente invención son química y estructuralmente distintos de los compuestos opioides clásicos como la morfina. Además, los compuestos de la presente invención se sintetizan más fácilmente que los opioides clásicos. Los compuestos de la invención pueden poseer también biodisponibilidad mejorada comparados con otros compuestos opioides y particularmente con otros compuestos opioides  $\delta$ -selectivos tales como naltrindol (NTI) y espiroindaniloximorfona (SIOM).

Para determinar el perfil de selectividad del compuesto 5c hacia los receptores opioides clonados, se realizaron ensayos de unión competitiva en presencia de concentraciones crecientes de compuesto 5c. Refiriéndonos a la Fig. 1 A-C, se muestran curvas dosis-respuesta representativas obtenidas de ensayos de unión competitiva del compuesto 5c para los receptores delta ( $\delta$ ), mu ( $\mu$ ) y kappa ( $\kappa$ ), respectivamente. El análisis de regresión no lineal de las curvas dio valores de  $IC_{50}$  que se convirtieron en constantes de inhibición ( $K_i$ ) usando la ecuación de Cheng-Prusoff ( $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ ) en la que C es la concentración, y  $K_d$  es la constante de disociación aparente de  $[9-^3H]$ bremazocina. Las constantes de unión aparente para el compuesto 5c en cada subtipo de receptor se listan en la Tabla 3. Estos resultados demuestran que el compuesto 5c exhibe alta afinidad de unión ( $\sim 100$  nM) y moderada selectividad (1:3,3  $\mu$ ; 1:10  $\kappa$ ) para el receptor opioide  $\delta$ .

TABLA 3

Valores de la constante ( $K_i$ ) de inhibición observada media para los compuestos 5c y 5d

Compuesto	Constante de inhibición, $K_i$		
	$\delta$	$\mu$	$\kappa$
5c	136 nM	444 nM	1390 nM
5d	300 nM	4.000 nM	>10.000 nM

*Ensayo preliminar de la actividad de agonista frente a antagonista.* Un método simple para determinar si un compuesto está actuando como agonista o antagonista en un receptor acoplado a proteína G es realizar el ensayo de unión competitiva en presencia de NaCl 100 mM. La presencia de NaCl en el tampón de resuspensión dará como resultado alrededor de una disminución de cuatro veces de la afinidad de unión para un agonista de receptor opioide, mientras que un antagonista mostrará alrededor de un incremento de 1 vez en afinidad por el receptor. Las curvas de afinidad de unión para el compuesto 5c en presencia de NaCl se desplazaron hacia la izquierda en respuesta a alrededor de un incremento de 1 vez en afinidad de unión para los tres receptores opioides. Estos datos demuestran que el compuesto 5c actúa como antagonista para todos los subtipos de receptor opioide ensayados.

*C. ensayo in vivo:* Cada compuesto en la Tabla 1 se evaluó para ver la posible actividad analgésica en un modelo de respuesta de movimiento de la cola inducida por calor radiante en ratones. Se usaron ratones ICR machos o hembras proporcionados por el centro de cría de animales de MDS Pharma Services-Taiwan Ltd. La asignación de espacio para 10 animales fue 45x23x15 cm. Los ratones se alojaron en jaulas APEC® (Allentown Caging, Allentown, NJ) en un aislador positivo (NuAire®, Modo: Nu-605, velocidad de flujo de aire  $50 \pm 5$  ft/min, filtro HEPA). Todos los animales se mantuvieron en un medio de temperatura controlada (22°C-24°C) y humedad (60%-80%) con ciclos de luz-oscuridad de 12 horas durante por lo menos una semana en el laboratorio de MDS Pharma Services-Taiwan previamente a su uso. Se garantizó el libre acceso a comida de laboratorio estándar para ratones (Fuwsow Industry Co., Limited, Taiwan) y agua del grifo. Todos los aspectos de este trabajo incluyendo alojamiento, experimentación y desecho de los animales se realizaron de acuerdo general con la International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (CIOMS Publication No. ISBN 92 90360194, 1985). Se emplearon grupos de 4 ratones macho o hembra que pesaban  $22 \pm 2$  g. Las sustancias de ensayo, disueltas en un vehículo de TWEEN 80 al 2%/NaCl al 0,9% se administraron intraperitonealmente. El grupo de control recibió sólo vehículo. En el pretratamiento (0 minutos) se aplicó un haz de calor radiante focalizado en la mitad de la superficie dorsal de la cola para provocar una respuesta de "movimiento de la cola" en alrededor de 6-7,5 segundos en animales pretratados. Los compuestos representativos de la presente invención que se ensayaron mostraron actividad con un tiempo de respuesta incrementado en el ensayo de "movimiento de la cola" comparada con la respuesta de los animales sin tratar. No se observaron efectos agudos.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes Ejemplos no limitantes.

*General. Química.* Todos los reactivos y disolventes comerciales se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros GE QE-300 o Bruker AMX-300 equipados con una sonda multinuclear de 5,0 mm. Los desplazamientos químicos son en partes por millón (ppm). Usando el espectrómetro Bruker AMX-300,

se adquirieron los espectros RMN del protón y APT (carbono 13) a 30°C con giro de la muestra a 20 Hz. Los espectros HMQC y HMBC se adquirieron sin girar la muestra. Se aplicaron procedimientos de predicción lineal y de reducción del ruido T1 a las dimensiones F1 de los espectros HMQC y HMBC. Los espectros de masas se determinaron usando un Finnigan MAT Triple Stage (Quadrupolo 7000 Mass Spectrometer (MS)) equipado con una fuente de ionización de electrospray, y la muestra se introdujo dentro de la fuente de ionización usando una bomba de jeringa 22 de Harvard Apparatus. Las capas orgánicas obtenidas después de la extracción de disoluciones acuosas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>) y se filtraron antes de la evaporación a vacío. La pureza se determinó por el sistema de HPLC usando un sistema de cromatografía Shimadzu LC-10 equipado con bombas LC-10AT, autoinyector SIL-10A XL, controlador del sistema SCL-10A, detector de UV-Vis SPD y columna de 5 micrómetros (μm) de tamaño de partícula Phenomenex Prodigy C18, dimensiones 4,6 x 150 mm. Como fase móvil se usó 60% MeOH, 40% H<sub>2</sub>O y 0,1% TFA con un caudal de 1,0 ml/min (t<sub>R</sub> = tiempo de retención). Los cromatogramas se adquirieron a 245 nm y a 40°C de temperatura de la columna. Los rendimientos de purificación no se optimizaron. Los puntos de fusión se midieron en un aparato de punto de fusión capilar de Thomas Hoover y están sin corregir.

## 15 Ejemplos

### Ejemplo 1

*1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-1,2,4-triazol-4-il}-3-metoxibenceno (4a) (Compuesto 4, Esquema 1, en el que R<sub>7</sub> es terc-butilo y R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>5</sub> son hidrógeno)*

A 1,86 g (0,006 M) de compuesto 3a en un matraz de fondo redondo de tres bocas se añadieron 20 ml de formiato de n-pentilo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de terminar la reacción, el producto se evaporó en formiato de n-pentilo en exceso a presión reducida. El residuo orgánico se recogió por extracción con acetato de etilo y agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y dio 1,75 g (91,1%) del compuesto del título. HPLC: t<sub>R</sub> = 22,67 min. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,30 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 6,76 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,32-7,45 (m, 5H), 8,28 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 31,13, 34,78, 55,56, 111,68, 115,11, 118,00, 123,51, 1215,50, 128,18, 130,68, 135,86, 153,07, 153,17, 160,58. MS(Infusión/ESI/MS): m/z 308 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto intermedio 3a se preparó como sigue.

a. *[4-(terc-butil)fenil]-N-(3-metoxifenil)carboxamida (1a) (Compuesto 1, Esquema 1, en el que R<sub>7</sub> es terc-butilo y R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>5</sub> son hidrógeno)*. A una disolución de 3 ml (0,016 M) de m-anisidina disuelta en 40 ml de tolueno seco se añadieron 2,453 ml (1,1 eq) de trietilamina. La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadieron lentamente gota a gota 1,80 ml (1 eq) de cloruro de 4-terc-butilbenzoilo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se calentó a alrededor de 50-60°C durante 2 horas. Después de terminar la reacción, la sal de hidrocloreto de trietilamina se filtró y lavó dos veces con 5 ml de tolueno seco. El residuo orgánico se extrajo usando agua y tolueno dos veces, y se recogió la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. Después de la recrystalización, el rendimiento de producto final era 4,06 g (89,7%). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 31,23, 35,05, 55,38, 105,83, 110,50, 112,36, 125,76, 126,97, 129,76, 132,11, 139,43, 155,49, 160,27, 165,85. MS (Infusión/ESI/MS): m/z 300 [M+H]<sup>+</sup>.

b. *[4-(terc-butil)fenil][3-metoxifenil-amino]metano-1-tiona (2a) (Compuesto 2, Esquema 1, en el que R<sub>7</sub> es terc-butilo y R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno)*. A 4,0 g (0,014 mmol) de [4-(terc-butil)fenil]-N-(3-metoxifenil)carboxamida disueltos en 40 ml de tolueno seco se añadieron 1,25 g (0,2 eq) de pentasulfuro de fósforo. La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se calentó a 60°C durante 4 horas. Después de terminar la reacción, la capa orgánica se recogió por extracción con tolueno y agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. Después de la recrystalización, el producto final dio 3,80 g (89,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,27 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 6,84 (dd, J = 1,8, J' = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 11,60 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 30,85, 34,49, 55,11, 109,37, 111,55, 115,88, 124,67, 127,18, 129,13, 140,27, 141,17, 153,53, 159,12, 197,29. MS (Infusión/ESI/MS): m/z 300 [M+H]<sup>+</sup>.

c. *N<sup>3</sup>-[3-Metoxifenil]-p-terc-butil-benzamidrazona (3a) (Compuesto 3, Esquema 1, en el que R<sub>7</sub> es terc-butilo y R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno)*. A 5,0 g (0,017 mmol) de [4-(terc-butil)fenil]-[3-metoxifenil-amino]metano-1-tiona disueltos en 50 ml de EtOH absoluto se añadieron lentamente 5,0 ml (exceso) de hidrazina. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y a vacío para retirar trazas del exceso de hidrazina. El producto final dio 4,8 g (96,6%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,23 (s, 9H), 3,60 (s, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,16-6,19 (m, 1H), 6,28 (dd, J = 1,8, J' = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 30,85, 34,17, 54,57, 109,37, 101,40, 103,91, 108,20, 124,74, 125,65, 129,34, 133,13, 138,28, 144,63, 150,13, 159,87.

## Ejemplo 2

1-*[3-[4-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)]-3-fenol (5a)* (Compuesto 5, Esquema 1, en el que  $R_7$  es terc-butilo y  $R_8$ ,  $R_6$ , y  $R_5$  son hidrógeno)

Una disolución de  $\text{BBr}_3$  en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió lentamente a 1,0 g de 1-*[3-[4-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)]-3-metoxibenceno (4a)* disuelto en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de terminar la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a  $\text{pH} = 2-3$  usando una disolución de  $\text{HCl}$  1 M. La capa orgánica se recogió por extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y dio 0,26 g (61,9%) del compuesto del título. HPLC:  $t_R = 11,93$  min.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1,25 (s, 9H), 6,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,07 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,06-10,09 (ancha, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  31,09, 34,82, 113,46, 116,53, 117,67, 122,66, 125,72, 128,25, 130,69, 134,90, 153,39, 153,71, 159,15. MS(Infusión/ESI/MS):  $m/z$  294  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 3

1-*[3-[5-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)]-3-metoxibenceno (4b)* (Compuesto 4, Esquema 1, en el que  $R_5$  es metoxi,  $R_8$  es terc-butilo y  $R_6$ ,  $R_7$ , y  $R_9$  son hidrógeno)

El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1 y sus subpartes, excepto que se reemplaza el cloruro de 4-(terc-butil)benzoilo usado en la subparte a por cloruro de 5-(terc-butil)-2-metoxibenzoilo 6a (Esquema 2). El compuesto 4b se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y dio 1,55 g (73,3%). HPLC:  $t_R = 16,84$  min.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1,30 (s, 9H), 3,32 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 6,59-6,61 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 2H), 6,73 (dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz, 1H), 7,25 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 2,7$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  31,42, 34,20, 54,89, 55,36, 109,54, 110,77, 114,32, 115,62, 116,02, 128,67, 128,97, 130,06, 136,57, 143,86, 152,05, 154,72, 160,18. MS(Infusión/ESI/MS):  $m/z$  338,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

El compuesto intermedio 6a se preparó como sigue.

a. *Ester metílico de ácido 5-(terc-butil)-2-hidroxibenzoico (7, Esquema 2)*. Se añadió una disolución de 10 g de salicilato de metilo a 25 ml de PPA (2 g). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió lentamente gota a gota bromuro de terc-butilo (7,58 ml, 1 eq). La mezcla resultante se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 7 h. Después de que se completó la reacción, el producto se purificó por cromatografía en columna usando n-hexano sin extracción. El producto dio 13,13 g (96,0%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,29 (s, 9H), 3,9 (s, 3H), 6,91 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

b. *Ester metílico de ácido 5-(terc-butil)-2-metoxibenzoico (7, Esquema 2)*. A 6,0 g de éster metílico de ácido 5-(terc-butil)-2-hidroxibenzoico en un matraz de fondo redondo se añadió disolución al 40% de hidróxido de tetrabutilamonio (7,45 g, 1 eq). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Todo el agua se evaporó a presión reducida y a continuación a vacío. Para retirar las trazas de agua, la sal se secó en un horno a vacío durante la noche y dio 12,9 g (99%). A una disolución de 12,9 g de sal de tetrabutilamonio en 50 ml de THF seco se añadió lentamente yoduro de metilo (3,61 ml, 2 eq). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, el producto se filtró usando sal de yoduro de amonio y se lavó dos veces con acetato de etilo. El pH se ajustó a  $\text{pH} = 2-3$  usando disolución de  $\text{HCl}$  1M. Esta capa orgánica se recogió por extracción con acetato de etilo y agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ). La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:5) (rendimiento: 3,8 g, 60,0%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,30 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,90 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

c. *Cloruro de 5-(terc-butil)-2-metoxibenzoilo (6a, Esquema 2)*. A una disolución de 3,8 g de éster metílico de ácido 5-(terc-butil)-2-metoxibenzoico en MeOH (30 ml) se añadió disolución al 50% de NaOH-agua (1 ml). La disolución resultante se agitó a  $\text{pH} = 2-3$  usando  $\text{HCl}$  1M. La mezcla de reacción se recogió por extracción con acetato de etilo y agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. Después de la recristalización, el producto final dio 3,4 g (96%). Sin purificación adicional, una disolución de 3,4 g de ácido 5-(terc-butil)-2-metoxibenzoico en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se trató con  $\text{SOCl}_2$  (1,2 eq). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se secó en un horno a vacío durante la noche para dar 3,4 g (91,9%).

## ES 2 311 711 T3

### Ejemplo 4

*1-{3-[5-(terc-butil)-2-hidroxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol (5b) (Compuesto 5, Esquema 1, en el que R<sub>5</sub> es hidroxilo, R<sub>8</sub> es terc-butilo y R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>9</sub> son hidrógeno)*

El compuesto 5b se preparó a partir de 1-{3-[5-(terc-butil)-2-metoxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno (4b) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2. El compuesto 5b se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y dio 0,22 g (80,0%) de producto final. HPLC: t<sub>R</sub> = 8,60 min. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,00 (s, 9H), 6,83-6,86 (m, 2H), 6,97-7,00 (m, 2H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 2,4 Hz, J' = 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,40-9,70 (ancho, 1H), 11,30-11,60 (ancho, 1H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 30,77, 33,49, 109,15, 113,59, 116,77, 116,87, 117,39, 123,35, 128,42, 130,71, 135,50, 140,91, 151,87, 155,37, 159,06. MS(Infusión/ESI/MS): m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

*1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno (4c) (Compuesto 4, Esquema 1, en el que R<sub>6</sub> es terc-butilo y R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno)*

El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1 y sus subpartes, excepto que se reemplaza el cloruro de 4-(terc-butil)benzoilo por cloruro de 3-(terc-butil)benzoilo 6b (Esquema 3). El compuesto 4c se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y dio 0,89 g (71,2%) de producto final. HPLC: t<sub>R</sub> = 19,79 min. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,18 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 6,74 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H), 8,31 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 31,06, 34,66, 55,60, 111,85, 115,06, 118,03, 125,79, 125,89, 126,00, 126,83, 128,39, 130,70, 135,98, 151,40, 153,52, 160,69. MS(Infusión/ESI/MS): m/z 308 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto intermedio 6b se preparó como sigue.

a. *Ácido 3-terc-butil-benzoico (10a, Esquema 3)*. A una disolución de tolueno seco 53,1 ml (0,5 mol) se añadió AlCl<sub>3</sub> anhidro (6,667 g, 0,05 mol). La disolución resultante se agitó a 5°C durante 30 min mientras se trataba lentamente con 5,435 ml (0,05 mol) de cloruro de terc-butilo gota a gota a por debajo de 10°C. La disolución resultante se agitó a por debajo de 20°C durante 3 h. Después de que la reacción era completa, la capa orgánica se recogió por extracción tres veces con agua y tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. Esto dio 6,44 g (87,0%) de mezcla de 3-terc-butiltolueno y 4-terc-butiltolueno. Sin purificación adicional de los 6,44 g de la mezcla se añadieron a 20,4 g (3 eq) de disolución de KMnO<sub>4</sub> en piridina (96,7 ml) y agua (64,5 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó hasta ebullición, ca. 100°C. Después de que la reacción era completa, el pH se ajustó a pH = 2-3 usando disolución de HCl 1M, a continuación se extrajo el producto dos veces con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución de HCl 1 M para retirar el exceso de piridina, a continuación se recogió. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. La recristalización dio 7,1 g (92,2%) de mezcla de ácido 3-terc-butilbenzoico y ácido 4-terc-butilbenzoico. El ácido 3-terc-butilbenzoico y el ácido 4-terc-butilbenzoico se separaron por recristalización en MeOH para proporcionar 10a. HPLC: t<sub>R</sub> = 26,63 min. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,36 (s, 9H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

b. El compuesto 6b se preparó a partir de ácido 3-terc-butilbenzoico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, subparte c.

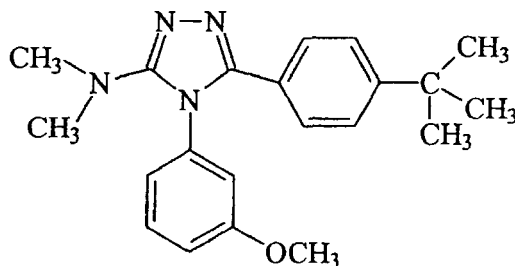
### Ejemplo 6

*1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol (5c)*

El compuesto 5c se preparó a partir de 1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno (4c) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2. El compuesto 5c se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y dio 0,11 g (44,0%) de producto final. HPLC: t<sub>R</sub> = 10,64 min. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,12 (s, 9H), 6,69 (t, J=1,5 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,27-7,43 (m, 5H), 8,77 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 30,64, 34,16, 113,11, 116,21, 116,29, 125,01, 125,26, 126,13, 126,31, 128,37, 130,41, 135,50, 150,56, 152,20, 158,80. MS(Infusión/ESI/MS): m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

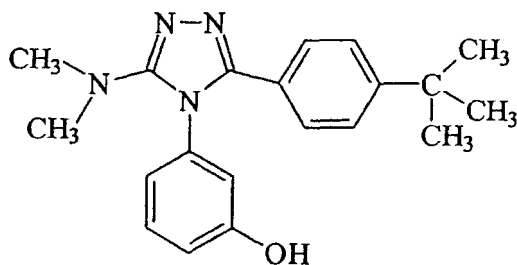
*1-[3-[4-(terc-butil)fenil]-5-*N,N*-dimetilamino-(1,2,4-triazol-4-il)]-3-metoxilbenceno (4d)*



A 600 mg de compuesto 3 (Esquema 1, en el que R<sub>7</sub> = terc-butilo y los restantes grupos R son hidrógeno) en un matraz de fondo redondo y de tres bocas se añadieron 10 ml de diclorometano y 0,74 ml de trietilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadieron 326 mg de reactivo de Viehe. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo hasta que desapareció el sólido. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró por evaporación a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para dar un producto cristalino incoloro con rendimiento del 80%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,24 (s, 9H), 2,63 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 6,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,10 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,10 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 1H), MS(ESI): 351,3 [M+H]<sup>+</sup>, 336,3, 295,3, 224,3.

## Ejemplo 8

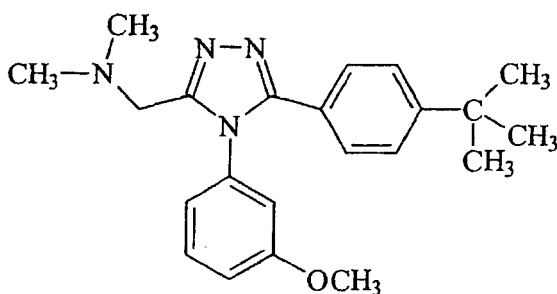
*1-[3-[4-(terc-butil)fenil]-5-*N,N*-dimetilamino-(1,2,4-triazol-4-il)]-3-fenol (5d)*



El compuesto 4d (17,5 mg) se disolvió en 5 ml de diclorometano seco, y se enfrió la disolución a -78°C. Se añadió cuidadosamente con agitación 0,17 ml de disolución de tribromuro de boro 1 M. Después de la adición, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se transfirió a un vaso de precipitados y se neutralizó con disolución de cloruro de hidrógeno. La disolución orgánica se extrajo con agua dos veces y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración el producto en bruto se purificó por cromatografía flash para dar un sólido blanco con un rendimiento de 90%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,23 (s, 9H), 2,61 (s, 6H), 6,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 5H), 10,93 (s, 1H). MS(ESI): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>, 322,3, 307,3, 281,3, 266,3, 210,3.

## Ejemplo 9

*1-{3-[4-(*tert*-butil)fenil]-5-*N,N*-dimetilaminometil-(1,2,4-triazol-4-il)]-3-metoxilbenceno (5d)*



El compuesto 3 (Esquema 1, 123 mg, 0,4 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF seco a temperatura ambiente. Se añadieron rápidamente 183 mg (1 mmol) de reactivo de Eschenmoser en argón. La suspensión se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la disolución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetona. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía flash para dar producto de jarabe incoloro con rendimiento del 75%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,27 (s, 9H), 2,27 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H). MS(EI): 365,2 (M+H)<sup>+</sup>, 320,2, 308,2.

## Ejemplo 10

Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéutica representativa, que contienen un compuesto de la invención ("compuesto X"), tal como un compuesto de fórmula I o II para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Comprimido 1mg/comprimido

"Compuesto X"

100,0

Lactosa

77,5

Povidona

15,0

Croscarmelosa de sodio

12,0

Celulosa microcristalina

92,5

Estearato de magnesio

3,0

-----

300,0

(ii) Comprimido 2mg/comprimido

"Compuesto X"

20,0

Celulosa microcristalina

410,0

Almidón

50,0

Almidonglicolato de sodio

15,0

Estearato de magnesio

5,0

-----

500,0

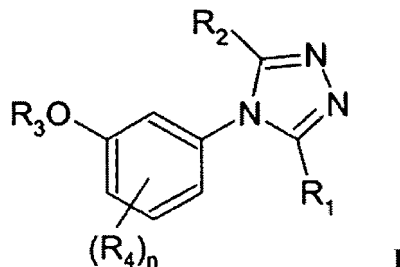
## ES 2 311 711 T3

	(iii) <u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	"Compuesto X"	10,0
5	Dióxido de silicio coloidal	1,5
	Lactosa	465,5
	Almidón pregelatinizado	120,0
10	Estearato de magnesio	3,0
		-----
15		600,0
20	(iv) <u>Inyección 1 (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
	"Compuesto X" (forma de ácido libre)	1,0
	Fosfato de sodio dibásico	12,0
25	Fosfato de sodio monobásico	0,7
	Cloruro de sodio	4,5
30	Disolución de hidróxido de sodio 0,1 N (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s
	Agua para inyección	q.s. hasta 1 ml
35	(v) <u>Inyección 2 (10 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
	"Compuesto X" (forma de ácido libre)	10,0
40	Fosfato de sodio monobásico	0,3
	Fosfato de sodio dibásico	1,1
45	Polietilenglicol 400	200,0
	Disolución de hidróxido de sodio 0,1 N (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s
50	Agua para inyección	q.s. hasta 1 ml
55	(vi) <u>Aerosol</u>	<u>mg/lata</u>
	"Compuesto X"	20,0
	Acido oléico	10,0
60	Tricloromonofluorometano	5.000,0
	Diclorodifluorometano	10.000,0
	Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

65 Las formulaciones anteriores se pueden obtener por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

$R_1$  es arilo, Het, o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , tal cicloalquilo de  $C_{3-12}$  está opcionalmente substituido con de 1 a 5 arilo, Het,  $OR_a$ , halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ , o  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ ;

$R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino; y p es 1-7.

$R_3$  es H, o alquilo de  $C_{1-7}$ ;

cada  $R_4$  es independientemente  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

$R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo o  $R_a$  y  $R_b$  junto con un nitrógeno al que están unidos forman un Het;

$R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo;

en la que "Arilo" denota un radical fenilo o un radical carbocíclico ortocondensado con un biciclo que tiene de nueve a veinte átomos en el anillo en el que por lo menos un anillo es aromático;

"Het" es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, y nitrógeno, tal anillo está opcionalmente condensado a un anillo bencénico;

en la que por lo menos uno de cualquier arilo o Het de  $R^1$  o  $R^2$  está substituido con de 1 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo, ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ; y

m es 0, 1, o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, o Het;  $R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo; y n es 0 o 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es arilo opcionalmente substituido con de 1 a 4 substituyentes.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es fenilo substituido con de 1 a 4 substituyentes.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es fenilo substituido con un n-butilo, iso-butilo, metilo, etilo, o terc-butilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es 2-terc-butilfenilo, 3-terc-butilfenilo, o 4-terc-butilfenilo.

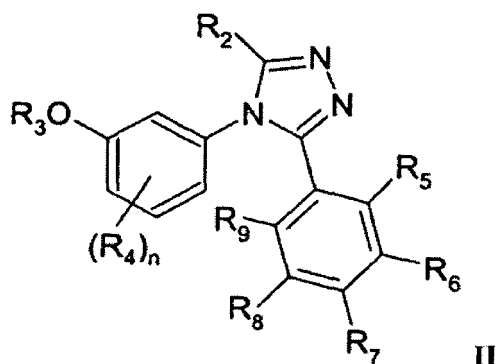
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es fenilo sustituido con un alquilo de  $C_{1-7}$ , y un alcoxi de  $C_{1-7}$ .

8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es fenilo sustituido con un terc-butilo y un metoxi.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_1$  es Het opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $NR_cR_d$  en la que  $R_c$  y  $R_d$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula II.



en la que:

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son cada uno independientemente H,  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo, ciano,  $CONR_a$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, o Het;  $R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , o arilo; y n es 0 o 1.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es H o  $NR_cR_d$ .

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es cicloalquilo de  $C_{3-12}$ .

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es un anillo morfolino, o tiomorfolino.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $NR_cR_d$ ; y p es 1-7.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino; y p es 1-7.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $NH_2$  y p es 1-7.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$  piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino; y p es 1-7.

20. El compuesto de la reivindicación 11, en el que  $R_2$  es  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $NR_cR_d$ ; y p es 1-7.

21. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, en el que  $R_2$  es anillo piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino.

## ES 2 311 711 T3

22. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, en el que R<sub>2</sub> es H, R<sub>x</sub>-alquilo de C<sub>1-7</sub>, R<sub>x</sub>-cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, arilo o Het, en las que R<sub>x</sub> es SR<sub>a</sub>, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino.

23. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que R<sub>2</sub> es R<sub>x</sub>-alquilo de C<sub>1-7</sub>, o NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, en la que R<sub>x</sub> es NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; y R<sub>3</sub> es H.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R<sub>3</sub> es H o alquilo de C<sub>1-7</sub>.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R<sub>3</sub> es metilo, etilo o terc-butilo.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que n es 0 o n es 1.

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es alquilo de C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub> o alcoxi de C<sub>1-7</sub>.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es OCH<sub>3</sub> o terc-butilo.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, o R<sub>7</sub> es terc-butilo.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, en el que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es OH, halo, NH<sub>2</sub>, alcanoiloxi de C<sub>2-7</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, en el que R<sub>5</sub>, es OCH<sub>3</sub>, u OH, y R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es terc-butilo.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, en el que R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> es OCH<sub>3</sub> u OH, y R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> es terc-butilo.

33. El compuesto de la reivindicación 1, que es

1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno;

1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol;

1-{3-[5-(terc-butil)-2-metoxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno;

1-{3-[5-(terc-butil)-2-hidroxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol;

1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno.

1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; o

1-{3-[5-(terc-butil)-2-metoxifenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; 1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-5-N,N-dimetilamino-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno; 1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-5-N,N-dimetil-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; o 1-{3-[4-(terc-butil)fenil]-5-N,N-dimetilaminoetil-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-metoxibenceno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

34. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-{3-[3-(terc-butil)fenil]-(1,2,4-triazol-4-il)}-3-fenol; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

36. Un método para inhibir un receptor opioide que comprende poner en contacto el receptor *in vitro* con una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

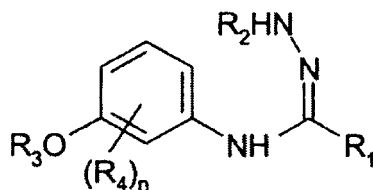
37. Un método para modular la actividad de un receptor opioide que comprende poner en contacto el receptor *in vitro* con una cantidad moduladora efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

38. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para uso en terapia médica.

39. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento del dolor.

40. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la fabricación de un medicamento útil para modular la actividad de un receptor opioide.

41. Un compuesto de fórmula III.



III

15 en la que:

$R_1$  es arilo, Het, alquilo de  $C_{1-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , tales alquilo de  $C_{1-7}$  o cicloalquilo de  $C_{3-12}$  están cada uno independiente y opcionalmente substituido con de 1 a 5 arilo, Het,  $OR_a$ , halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_1$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ , o  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ ;

$R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, Het,  $R_x$ -alquilo de  $C_{1-7}$ ,  $R_x$ -cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $R_x$ -alcoxi de  $C_{2-7}$ ,  $R_x-(CH_2CH_2O)_p$ , o  $R_x-(CH_2CH_2S)_p$ ; en las que  $R_x$  es  $SR_a$ ,  $NR_cR_d$ , piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino; y p es 1-7.

$R_3$  es H, o alquilo de  $C_{1-7}$ ;

cada  $R_4$  es independientemente  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

$R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanoilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , arilo, o  $R_a$  y  $R_b$  junto con un nitrógeno al que están unidos forman un Het;

$R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanoilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo;

en la que

“Arilo” denota un radical fenilo o un radical carbocíclico ortocondensado con un biciclo que tiene de nueve a veinte átomos en el anillo en el que por lo menos un anillo es aromático;

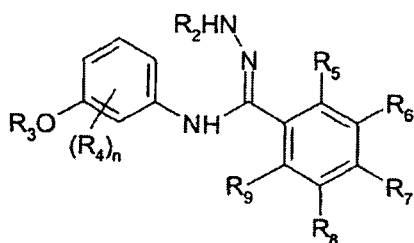
“Het” es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, y nitrógeno, tal anillo está opcionalmente condensado con un anillo bencénico;

en la que cualquier arilo o Het de  $R^2$  está opcionalmente substituido con de 1 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_aR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ;

m es 0, 1, o 2; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

42. Un compuesto según la reivindicación 41, de la fórmula IV:



IV

en la que:

5  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son cada uno independientemente H,  $OR_a$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, halo,  $NO_2$ ,  $NR_bR_b$ , ciano,  $CONR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ ,  $SO_mR_a$ ,  $S(O)_mNR_aR_b$ ,  $P(=O)(OR_a)(R_a)$ , alquilo de  $C_{1-7}$ , alanolilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-12}$ .

10 43. El compuesto de la reivindicación 41, en el que  $R_2$  es H, cicloalquilo de  $C_{3-12}$ ,  $NR_cR_d$ , arilo, o Het;  $R_c$  y  $R_d$  son cada uno independientemente alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{3-12}$ , alcanilo de  $C_{2-7}$ , alcanoiloxi de  $C_{2-7}$ , o arilo; y n es 0 o 1.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

