



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 834**

51 Int. Cl.:
C07D 249/08 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03811548 .1**
96 Fecha de presentación : **29.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1567508**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Derivado de 1,2,4-triazol, procedimiento de preparación del mismo y composición farmacéutica que contiene el mismo.**

30 Prioridad: **21.11.2002 KR 10-2002-0072688**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

73 Titular/es: **CJ CHEILJEDANG CORPORATION**
500, Namdaemunro 5-ga
Jung-gu Seoul, KR

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 1,2,4-triazol o a una sal no tóxica del mismo, a un procedimiento para preparar el mismo y a una composición farmacéutica que contiene el mismo como principio activo.

5 Técnica anterior

La mayoría de los agentes antiinflamatorios no esteroideos son responsables de bloquear la enzima ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina G/H sintasa para reducir la inflamación, el dolor o la fiebre. Además, inhiben la contracción del útero producida por hormonas y también inhiben el crecimiento de varios cánceres. La ciclooxigenasa-1 (COX-1) se descubrió por primera vez en bovino. La COX-1 se expresa constitutivamente en una variedad de tipos de células. A diferencia de la COX-1, la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una isoforma recientemente descubierta de la ciclooxigenasa que puede inducirse fácilmente por mitógeno, endotoxina, hormona, factor de crecimiento o citocina.

La prostaglandina es un potente mediador en diversos procesos patológicos y fisiológicos. La COX-1 desempeña importantes funciones fisiológicas tales como en la liberación de prostaglandina endógena, el mantenimiento de la forma y la función del estómago y la circulación de la sangre en el riñón. Por otra parte, la COX-2 se induce por un factor inflamatorio, hormona, un factor de crecimiento o citocina. Por tanto, la COX-2 participa en procesos patológicos de prostaglandina, a diferencia de la COX-1 constitutiva. A este respecto, los inhibidores selectivos de la COX-2 producen menores y menos efectos secundarios en términos de mecanismo de acción en comparación con agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales. Además, reducen la inflamación, el dolor y la fiebre e inhiben la contracción del útero producida por hormonas y el crecimiento de varios cánceres. En particular, son eficaces en la disminución de efectos secundarios tales como toxicidad estomacal y toxicidad renal. Además, inhiben la síntesis de prostanoide contráctil, conduciendo así a la supresión de la contracción de músculos lisos. Por tanto, ayudan en la prevención de nacimiento prematuro, irregularidad menstrual, asma y enfermedad eosinofílica.

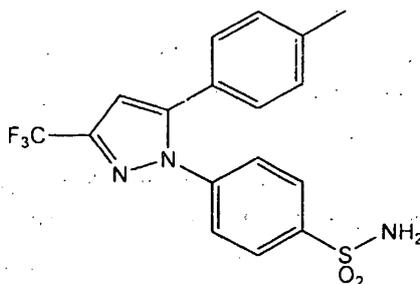
Recientemente se ha informado que agentes antiinflamatorios no esteroideos son eficaces en el tratamiento de cáncer del intestino grueso [European Journal of Cancer, vol 37, pág. 2302, 2001], cáncer de próstata [Urology, vol 58, pág. 127, 2001] y demencia [Exp. Opin. Invest. Drugs, vol 9, pág. 671, 2000].

Además, se prevé que los inhibidores selectivos de la COX-2 serían eficaces en el tratamiento de osteoporosis y glaucoma. La utilidad de inhibidores selectivos de la COX-2 se ha descrito mucho en publicaciones [John Vane, "Towards a Better Aspirin" en Nature, vol. 367, pág. 215-216, 1994; Bruno Battistini, Regina Botting y Y.S. Bakhle, "COX-1 y COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" en Drug News and Perspectives, vol. 7, pág. 501-512, 1994; David B. Reitz y Karen Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" en Annual Reports in Medicinal Chemistry, James A. Bristol, editor, vol. 30, pág. 179-188, 1995].

Se conocen diversos inhibidores selectivos de la COX-2 que tienen diferentes estructuras. Entre ellos se ha estudiado ampliamente como un potente candidato un inhibidor selectivo de la COX-2 que tiene una estructura heterocíclica de diarilo, es decir, una estructura tricíclica. La estructura heterocíclica de diarilo tiene un anillo central y un grupo sulfonamida o metilsulfona unido a uno de los anillos de arilo. Una sustancia inicial que tiene tal estructura heterocíclica de diarilo es Dup697 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol 5, pág. 2123, 1995]. Desde entonces se descubrieron SC-58635 que tiene un anillo de pirazol (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40, pág. 1347, 1997) y MK-966 que tiene un anillo de furanona (documento WO 95/00501) como derivados de Dup697.

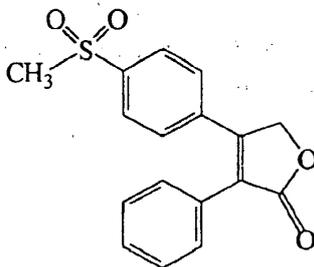
Un inhibidor selectivo de la COX-2, Celecoxib de fórmula 42, se desvela en la patente de EE.UU. nº 5.466.823. El Celecoxib es un derivado de pirazolilbencenosulfonamida sustituido.

Fórmula 42



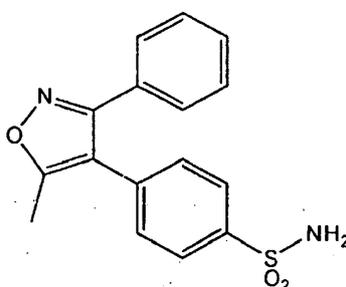
Otro inhibidor selectivo de la COX-2, Rofecoxib de fórmula 43, se desvela en el documento WO 95/00501. El Rofecoxib tiene una estructura heterocíclica de diarilo con un anillo de furanona central.

Fórmula 43



Valdecoxib de fórmula 44 como otro inhibidor selectivo de la COX-2 se desvela en la patente de EE.UU. nº 5.633.272. El Valdecoxib tiene un resto fenilsulfonamida con un anillo de isoxazol central.

Fórmula 44



- 5 Los inhibidores selectivos de la COX-2 de fórmulas 42 a 44 son agentes terapéuticos inflamatorios eficaces con menores y menos efectos secundarios en comparación con los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales. El documento EP 1 099 695 desvela inhibidores de la COX-2 con un resto 5-aril-1H-1,2,4-triazol.

Divulgación de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo.

- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo.

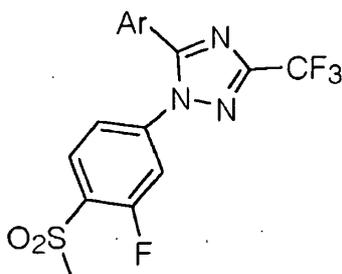
Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo como principio activo para el tratamiento de fiebre, dolor e inflamación.

- 15 Otro aspecto más de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo como principio activo para el tratamiento de cánceres y demencia.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

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

Fórmula 1



en la que Ar representa naftilo; 3,4-metilendioxifenilo; fenilo; o fenilo sustituido con el grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

o una sal no tóxica del mismo.

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

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

10 La sal orgánica del derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 incluye una sal de amina orgánica de amina primaria, secundaria o terciaria, amina sustituida que está presente en la naturaleza, o amina cíclica, o una sal de una resina de intercambio iónico básica, pero no se limita a éstas. Ejemplos de la sal de una resina de intercambio iónico básica incluyen una sal de arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glutamina, glucosamina, histidina, hidroamina, N-(2-hidroxi)etilpiperidina, N-(2-hidroxi)etilpirrolidina, isopropilamina, lisina, N-metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaína, purina, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

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

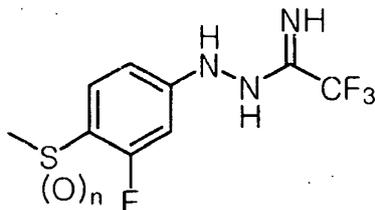
20 Ejemplos de la sal de ácido orgánico o la sal de ácido inorgánico del derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 incluyen una sal de ácido acético, ácido adípico, ácido aspártico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etilendiamintetraacético, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucínico, ácido 2-naftalendisulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico; ácido pentoténico, ácido fosfórico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y ácido 10-undecenoico. Preferentemente se usa una sal de ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido tartárico.

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

- 30 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-etoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 35 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;
 40 5-([1,3]benzodioxol-5-il)-1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol; y
 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

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

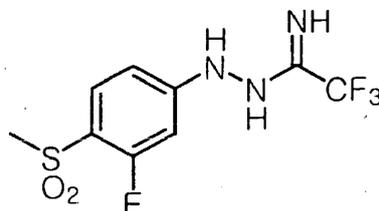
Fórmula 2



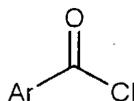
en la que n es 0 ó 2.

- 5 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo que comprende hacer reaccionar un derivado de amidrazona de fórmula 2a con un cloruro de acilo de fórmula 3 en presencia de una base.

Fórmula 2a



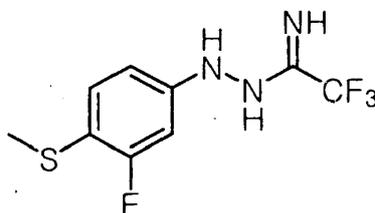
Fórmula 3



en la que Ar es como se define en la fórmula 1.

- 10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo que comprende hacer reaccionar un derivado de amidrazona de fórmula 2b con un cloruro de acilo de fórmula 3 en presencia de una base y oxidar el compuesto resultante.

Fórmula 2b



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

- 15 Las reacciones se llevan a cabo preferentemente a de temperatura ambiente a 110°C. El tiempo de reacción se determina dependiendo de los reactivos. Generalmente, el tiempo de reacción dura de 5 minutos a 36 horas.

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

20

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Entre la base orgánica preferida se usa preferentemente

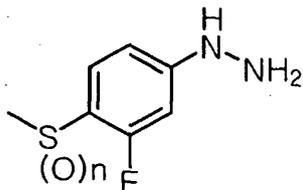
triethylamina, trimetilamina, tripropilamina, piridina o imidazol. Entre la base inorgánica se usa preferentemente acetato sódico, hidróxido sódico, hidruro de sodio, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato de potasio.

La reacción de oxidación se lleva a cabo preferentemente en diclorometano en presencia de un agente de oxidación. Preferentemente, como agente de oxidación se usa MMPP (monoperoxifalato de magnesio hexahidratado), MCPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico) u oxona (peroximonosulfato de potasio).

5

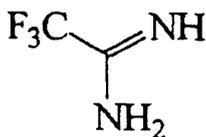
El compuesto de fórmula 2 puede prepararse haciendo reaccionar un derivado de hidracina de fórmula 4 con una trifluoroacetimidina de fórmula 5 en presencia de una base.

Fórmula 4



10

Fórmula 5



en la que n es 0 ó 2.

Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo preferentemente en un disolvente mixto de THF con metanol o etanol.

15

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

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

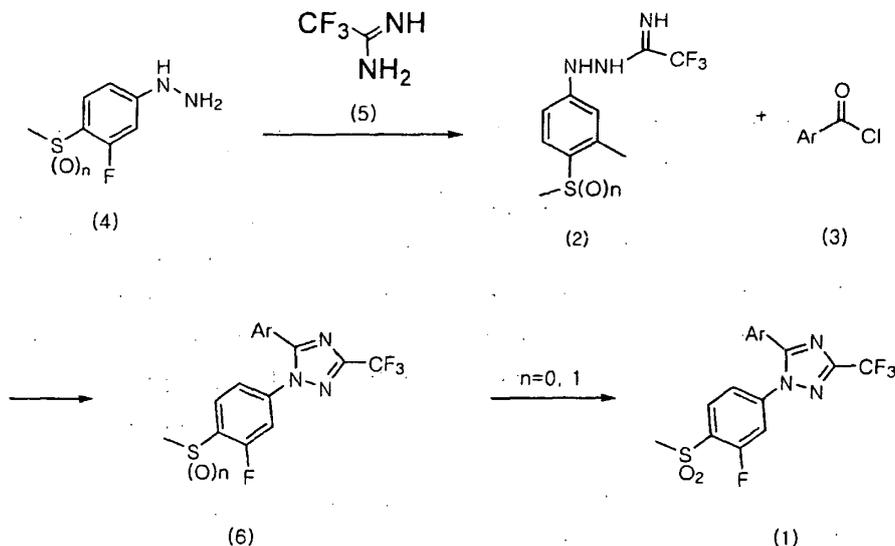
20

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Entre la base orgánica preferida se usa preferentemente trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, piridina o imidazol. Entre la base inorgánica se usa preferentemente acetato sódico, hidróxido sódico, hidruro de sodio, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato de potasio.

Cuando terminan todas las dichas reacciones, la separación y la purificación de los productos de reacción pueden realizarse por cromatografía, recristalización o cualquier otro procedimiento que se use convencionalmente en el campo relevante.

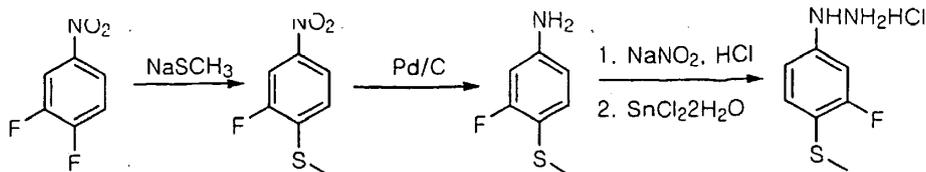
25

El procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 puede expresarse en serie por la siguiente fórmula de reacción 1.

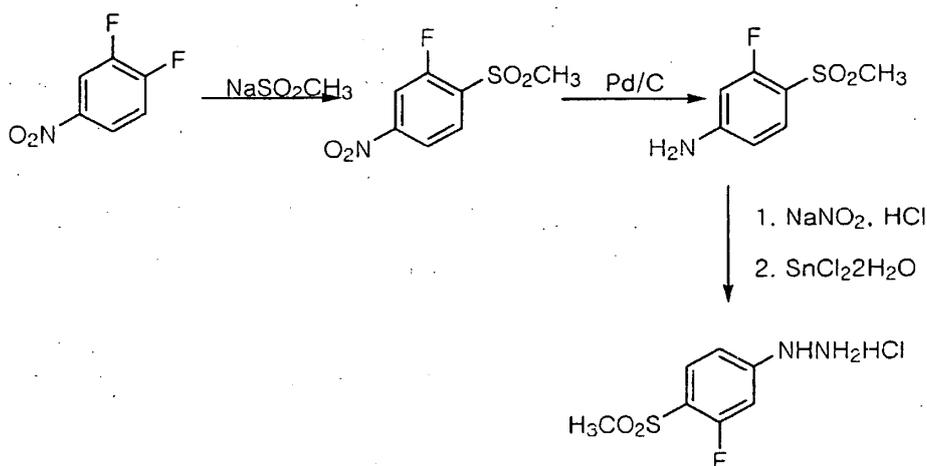
Fórmula de reacción 1

en las que n es un número entero de 0 a 2 y Ar es como se define en la fórmula 1.

Dicho derivado de hidracina de fórmula 4 puede prepararse como sal de ácido clorhídrico o en forma libre según la siguiente fórmula de reacción 2 ó 3.

Fórmula de reacción 2

5

Fórmula de reacción 3

10

En la fórmula de reacción 2 se prepara 2-fluoro-1-metilsulfanil-4-nitrobenzoceno haciendo reaccionar 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno y tiometóxido de sodio. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en un disolvente no polar convencionalmente usado tal como NMP, DMF, DMSO, THF, o una mezcla de los mismos. Más preferentemente se usa DMF/THF (1/10). Dichas reacciones se llevan a cabo preferentemente a de temperatura ambiente al punto de ebullición. Si la reacción se hace en el punto de ebullición, los reactivos pueden someterse a reflujo.

En la fórmula de reacción 3 se prepara 2-fluoro-1-metanosulfonil-4-nitrobenzoceno haciendo reaccionar 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno y metanosulfinato de sodio. Dichas reacciones se llevan a cabo preferentemente en disolventes no polares

convencionalmente usados tales como NMP, DMF, DMSO, THF, o una mezcla de los mismos. Más preferentemente se usa DMF/THF (1/10). Dichas reacciones se llevan a cabo preferentemente a de temperatura ambiente al punto de ebullición. Si la reacción se hace en el punto de ebullición, los reactantes pueden someterse a reflujo.

5 En la fórmula de reacción 2 y 3, la reacción de reducción del nitrobenzeno puede llevarse a cabo usando borohidruro de sodio/cloruro de níquel hexahidratado, Pd/C, Fe, etc., que se usan convencionalmente en el campo relevante.

En la fórmula de reacción 2 y 3 puede prepararse bencenohidracina usando el procedimiento desvelado en el documento EP 1104760A1.

10 Las condiciones de reacción tales como disolvente de reacción, base y la cantidad de reactivo no están necesariamente limitadas como se ha descrito anteriormente y pueden modificarse combinando muchos procedimientos desvelados en publicaciones en el campo relevante.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de fiebre, dolor e inflamación.

15 La composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo cuando es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2. Por tanto, la composición farmacéutica puede usarse como agente antipirético, analgésico e antiinflamatorio con efectos secundarios reducidos.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales no inhiben selectivamente las enzimas de síntesis de prostaglandina ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. Por tanto, pueden producirse diversos efectos secundarios.

20 Por otra parte, un compuesto de fórmula 1 y una sal no tóxica del mismo inhiben selectivamente ciclooxigenasa-2. Por tanto, pueden reducirse los efectos secundarios de agentes antipiréticos, analgésicos e antiinflamatorios no esteroideos convencionales.

25 La composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de fórmula 1 y/o una sal no tóxica del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por tanto, la composición farmacéutica puede usarse como sustituto de agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales. En particular, debido a la reducción de los efectos secundarios de agentes antipiréticos, analgésicos e antiinflamatorios no esteroideos convencionales, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para tratar pacientes con úlcera péptica, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, hemorragia o hipoprotrombinemia.

30 La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en todas las enfermedades inflamatorias asociadas a prostaglandina patológica y es particularmente útil en el tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoide, que requieren alta dosificación de agentes antiinflamatorios no esteroideos.

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

35 Según otro aspecto más de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de cánceres y demencia.

40 Recientemente se ha informado que los agentes antiinflamatorios no esteroideos son eficaces en el tratamiento de cáncer del intestino grueso [European Journal of Cancer, vol 37, pág. 2302, 2001], cáncer de próstata [Urology, vol 58, pág. 127, 2001] y demencia [Exp. Opin. Invest. Drugs, vol 9, pág. 671, 2000]. Por tanto, se entiende que la composición farmacéutica de la presente invención como agente antiinflamatorio no esteroideo también puede usarse para el tratamiento de estas enfermedades.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en forma de una dosificación para adultos de 1 mg/día a 1000 mg/día del compuesto de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo. Una dosificación adecuada se determina dependiendo del grado de gravedad de la enfermedad.

45 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en forma de comprimido, comprimido efervescente, cápsula, gránulo, polvo, comprimido de liberación sostenida, cápsula de liberación sostenida (una formulación unitaria única o una formulación unitaria múltiple), disolución intravenosa e intramuscularmente inyectable, disolución para infusión, suspensión o supositorio, o en otras formas farmacéuticas adecuadas.

50 Las formas farmacéuticas de liberación sostenida contienen principios activos con o sin una dosis de carga inicial. Son formas farmacéuticas de liberación completa o parcialmente sostenida para liberar principios activos de un modo controlado.

Preferentemente, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

La composición farmacéutica comprende además un excipiente y/o diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables

en cantidades farmacéuticamente eficaces.

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

10 Otros adyuvantes adecuados incluyen un agente de disgregación. Ejemplos del agente de disgregación incluyen una polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica y celulosa microcristalina. También puede usarse un agente de recubrimiento que se usa convencionalmente en este campo. Ejemplos del agente de recubrimiento incluyen ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o un polímero de éster o copolímero de los mismos, zeína, etilcelulosa, succinato de etilcelulosa y Shellac.

15 Un plastificante adecuado para el agente de recubrimiento es éster cítrico y éster tartárico, glicerol y éster de glicerol, o polietilenglicol con diferentes longitudes de cadena.

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

20 La composición farmacéutica líquida puede comprender adicionalmente un conservante tal como sorbato de potasio, 4-hidroxibenzoato de metilo y 4-hidroxibenzoato de propilo, un antioxidante tal como ácido ascórbico y una fragancia tal como esencia de menta.

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

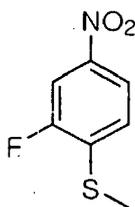
25 Otros ejemplos de excipientes y adyuvantes adecuados se desvelan en Dr.H.P. Fielder, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Encyclopaedia of auxiliaries for pharmacy, cosmetics and related fields].

La presente invención se describirá en lo sucesivo más específicamente mediante ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan sólo para ilustración y, por tanto, la presente invención no se limita a o por ellos.

Ejemplo 1

30 3-Fluoro-4-metilsulfanilnitrobenzeno

Fórmula 7

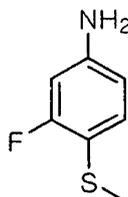


35 Se disolvieron 8 g de 3,4-difluoronitrobenzeno en 50 ml de THF y a la misma se añadieron 5 g de tiometóxido de sodio y se agitó durante diez minutos, y luego se añadieron lentamente a la misma 5 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua para obtener un sólido amarillo claro, que se filtró y se lavó con etanol frío y agua para dar 10,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro (rendimiento del 88%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (s, 3 H), 7,29 (td, 1 H, 7,5, 8,6 Hz), 7,87 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,3 Hz), 8,12 (ddd, 1H, J = 8,6, 2,3, 0,7 Hz)

Ejemplo 2

3-Fluoro-4-metilsulfanilfenilamina

Fórmula 8

5

Se disolvieron 10,0 g de 3-fluoro-4-metilsulfanilnitrobenzono preparado en el Ejemplo 1 anterior, 0,1 eq de Pd/C (5% en peso), 4 eq de formiato de amonio en THF/MeOH (1:1) y se sometió a reflujo durante 3 horas. El sólido, que no se disolvió en la disolución, se separó por filtración y el filtrado se destiló a presión reducida para obtener un compuesto aceitoso que de nuevo se disolvió en 80 ml de acetato de etilo. El formiato de amonio sólido que no se disolvió en la disolución se separó por filtración, y el filtrado se destiló a presión reducida para obtener un filtrado aceitoso que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano = 1:3) para dar 6,04 g del compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento del 88%).

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,01 (s, 3 H), 6,59 (td, 1 H, 7,5, 8,6 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,54 (ddd, 1 H, J = 8,6, 2,3, 0,7 Hz)

Ejemplo 3

Clorhidrato de 3-fluoro-4-metilsulfanilfenilhidracina

Fórmula 9

15

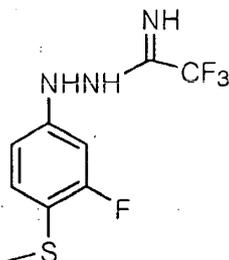
Se disolvieron 3,8 g de 3-fluoro-4-metilsulfanilfenilamina preparada en el Ejemplo 2 anterior en 30 ml de HCl conc. a -10°C y a la misma se añadieron lentamente 1,5 eq de nitrito de sodio en 20 ml de agua y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, y luego se añadieron lentamente a la misma 3 eq de cloruro de estaño dihidratado en 30 ml de HCl conc. y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y 10 horas a temperatura ambiente cuyo progreso de la reacción se identificó usando CCF (acetato de etilo:n-hexano = 1:3). Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con disolución de hidróxido sódico y se agitó durante 30 minutos, y a la misma se añadieron 200 ml de THF y de nuevo se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo tres veces con 200 ml de agua y THF. La fase de THF se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se destiló a presión reducida para obtener un filtrado aceitoso, que fue seguido de la disolución con 10 ml de acetato de etilo. Entonces se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano a la disolución y la disolución se destiló a presión reducida. A la misma se añadieron lentamente 100 ml de alcohol isopropílico para formar un producto sólido, seguido de una filtración para dar 2,30 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 62%).

20

25

Ejemplo 4

N-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)trifluoroacetamidrazona

Fórmula 10

5 Se disolvieron 900 mg de clorhidrato de 3-fluoro-4-metilsulfanilfenilhidracina preparado en el Ejemplo 3 anterior en 40 ml de una disolución mixta (MeOH:THF = 1:1), se añadieron gota a gota a la misma 0,80 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Entonces se añadieron gota a gota a la misma 910 mg de trifluoroacetimidina (85%) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó se añadieron a la misma agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y entonces la fase orgánica se lavó una vez con disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a presión reducida. El resultado se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano = 1:4) para dar 700 mg del compuesto del título como líquido (rendimiento del 67%).

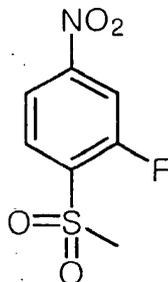
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40 (s, 3 H), 6,50 (s, 2 H), 6,60-6,70 (m, 1 H), 7,25 (t, 2 H, J = 8,4 Hz), 8,75 (s, 1 H)

Ejemplo 5

3-Fluoro-4-metanosulfonilnitrobenzono

15

Fórmula 11

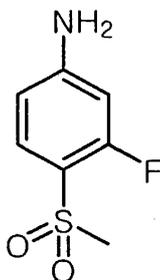
20

Se disolvieron 8 g de 3,4-difluoronitrobenzono y 1,01 eq de metanosulfonato de sodio (95%) en 10 ml de DMSO. La disolución se agitó a 60°C durante 3 horas. Cuando la reacción se completó, la disolución se añadió a 100 ml de agua para formar un sólido amarillo pálido, seguido de filtración y lavado con 50 ml de agua fría y 30 ml de n-hexano por separado para dar 8,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 79%).

Masa (bajo IE) = 219,0

Ejemplo 6

3-Fluoro-4-metanosulfonylphenilamina

Fórmula 12

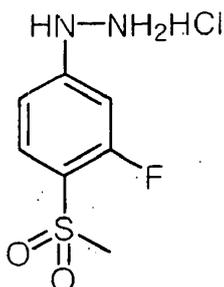
5

Se prepararon 6,04 g (rendimiento del 70%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 2, excepto que se usaron 10,0 g de 3-fluoro-4-metanosulfonylnitrobenzene en lugar de 3-fluoro-4-metilsulfonylnitrobenzene.

Masa (bajo IE) = 184,1 (M+)

Ejemplo 7

Clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonylphenilhidracina

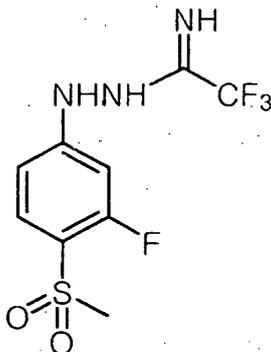
Fórmula 13

10

Se prepararon 2,30 g (rendimiento del 62%) del compuesto del título como sólido del mismo modo que en el Ejemplo 3, excepto que se usaron 3,5 g de 3-fluoro-4-metanosulfonylphenilamina en lugar de 3-fluoro-4-metilsulfonylphenilamina.

Ejemplo 8

N-(3-Fluoro-4-metanosulfonylphenil)trifluoroacetamidrazona

Fórmula 14

15

Se prepararon 340 mg (rendimiento del 34%) del compuesto del título como sólido del mismo modo que en el Ejemplo 4, excepto que se usaron 900 mg de clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonylphenilhidracina en lugar de clorhidrato de 3-fluoro-4-

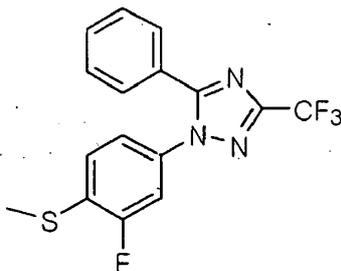
metilsulfanilfenilhidracina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,12 (s, 3 H), 6,85-7,00 (m, 3 H), 7,75 (t, 2 H, J = 8,5 Hz), 9,35 (s, 1 H)

Ejemplo 9

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 15



5

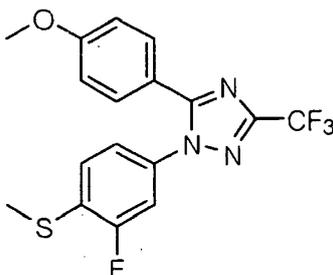
Se disolvieron 200 mg de N-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)trifluoroacetamidrazona en 5 ml de 1,4-dioxano, y a la misma se añadieron gota a gota 0,06 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadieron a la misma 110 mg de cloruro de benzoílo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en su punto de ebullición durante 12 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadieron agua y acetato de etilo a la misma. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se lavó luego una vez con disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a presión reducida. Lo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano = 1;4) para dar 170 mg del compuesto del título como líquido (rendimiento del 65%).

10

Ejemplo 10

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 16

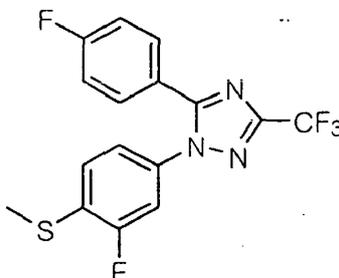


15

Se prepararon 200 mg (rendimiento del 70%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 120 mg de cloruro de 4-metoxibenzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 11

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

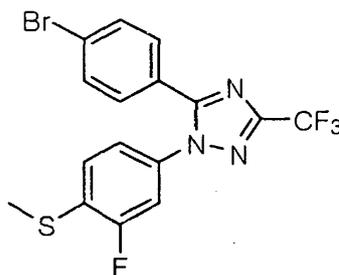
Fórmula 17

5

Se prepararon 166 mg (rendimiento del 60%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 120 mg de cloruro de 4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro benzoilo.

Ejemplo 12

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

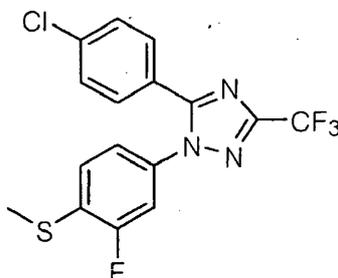
Fórmula 18

10

Se prepararon 209 mg (rendimiento del 65%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 130 mg de cloruro de 4-bromobenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo.

Ejemplo 13

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

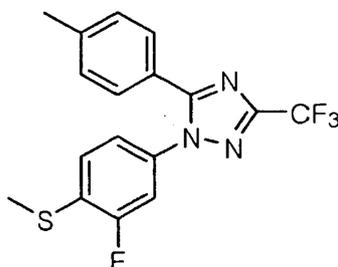
Fórmula 19

15

Se prepararon 200 mg (rendimiento del 68%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 120 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo.

Ejemplo 14

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

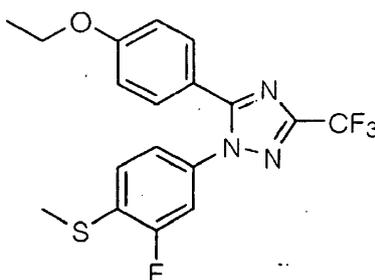
Fórmula 20

5

Se prepararon 158 mg (rendimiento del 58%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 125 mg de cloruro de 4-metilbenzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 15

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-etoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

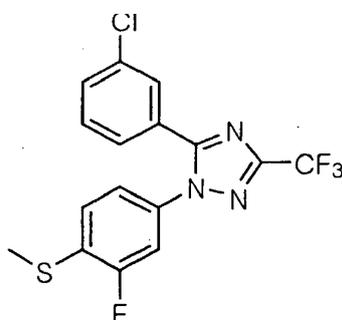
Fórmula 21

10

Se prepararon 196 mg (rendimiento del 66%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 115 mg de cloruro de 4-etoxibenzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 16

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

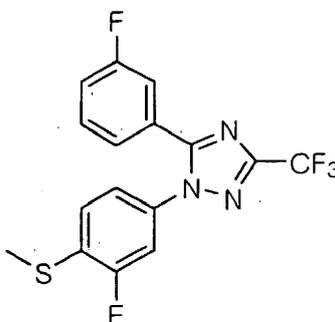
Fórmula 22

15

Se prepararon 192 mg (rendimiento del 66%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 115 mg de cloruro de 3-clorobenzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 17

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

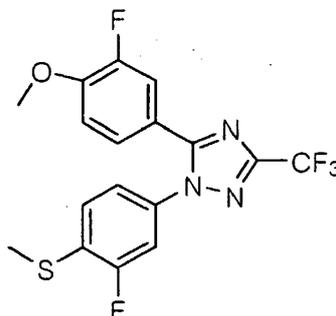
Fórmula 23

5

Se prepararon 189 mg (rendimiento del 68%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 110 mg de cloruro de 3-fluorobenzóilo en lugar de cloruro de benzóilo.

Ejemplo 18

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

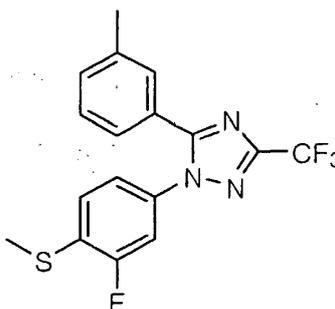
Fórmula 24

10

Se prepararon 181 mg (rendimiento del 61 %) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 120 mg de cloruro de 3-fluoro-4-metoxibenzóilo en lugar de cloruro de benzóilo.

Ejemplo 19

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-metilfenil)-3-trifluoroetil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 25

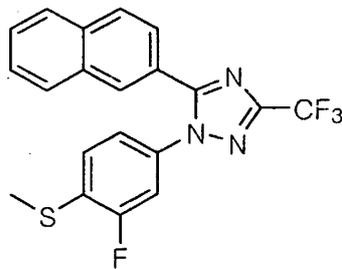
Se prepararon 185 mg (rendimiento del 71 %) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9,

excepto que se usaron 115 mg de cloruro de 3-metilbenzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 20

1-(3-Fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 26

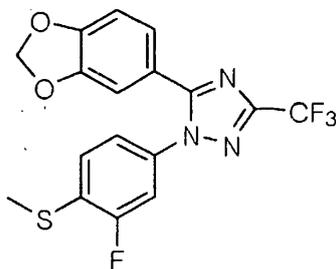


- 5 Se prepararon 196 mg (rendimiento del 65%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 140 mg de cloruro de naftalen-2-carbonilo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 21

5-([1,3]Benzodioxol-5-il)-1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 27

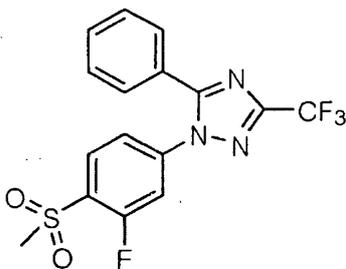


- 10 Se prepararon 172 mg (rendimiento del 58%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron 140 mg de cloruro de [1,3]benzodioxol-5-carbonilo en lugar de cloruro de benzoílo.

Ejemplo 22

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 28



- 15 Se disolvieron 150 g de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 9 anterior en el disolvente mixto (5 ml de diclorometano, 1 ml de metanol) y a la misma se añadieron lentamente 350 mg de MMPP. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y se filtró, y el filtrado se lavó una vez con bicarbonato sódico y disolución saturada de cloruro sódico por separado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró a presión reducida. Lo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano = 2:3) para dar 139 mg del

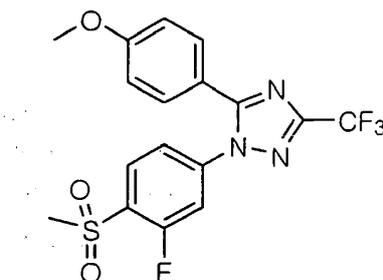
compuesto del título como sólido (rendimiento del 88%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3 H), 7,20-7,50 (m, 6 H), 8,05 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

Ejemplo 23

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 29



5

Se prepararon 90 mg (rendimiento del 70%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 10 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

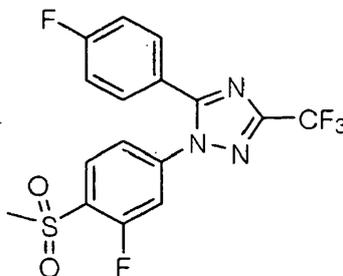
10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,80 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,35 (m, 1 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 8,05 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

Ejemplo 24

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 30



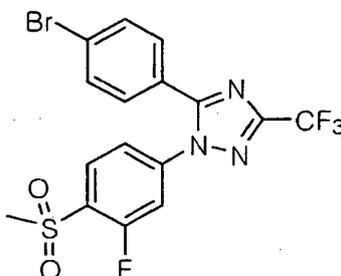
15

Se prepararon 125 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 150 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 11 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3 H), 7,00 (dd, 2 H, J = 8,5, 8,7 Hz), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,45 (dd, 1 H, J = 2,0, 9,7 Hz), 7,50-7,60 (m, 2 H), 8,05 (dd, 1 H, J = 7,4, 8,4 Hz)

Ejemplo 25

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

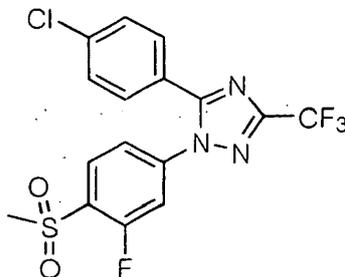
Fórmula 31

5 Se prepararon 142 mg (rendimiento del 88%) del compuesto del título como sólido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 150 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 12 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3 H), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,0, 1,9 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 6,9 Hz), 7,50-7,65 (m, 3 H), 8,05 (dd, 1 H, J = 7,4, 8,4 Hz)

Ejemplo 26

10 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

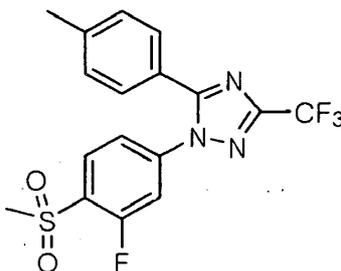
Fórmula 32

Se prepararon 113 mg (rendimiento del 87%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 13 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3 H), 7,20 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,40-7,60 (m, 5H), 8,00 (dd, 1 H, J = 8,5, 8,5 Hz)

Ejemplo 27

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 33

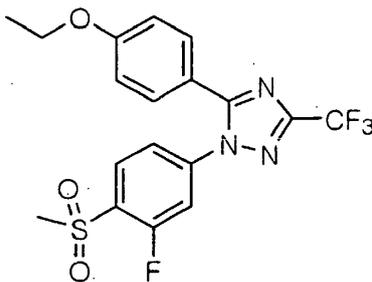
Se prepararon 100 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como sólido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 14 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 7,10-7,20 (m, 3 H), 7,40-7,55 (m, 3H), 8,00 (dd, 1 H, J = 8,5, 8,5 Hz)

5 Ejemplo 28

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-etoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 34



10

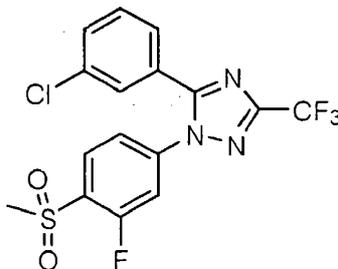
Se prepararon 86 mg (rendimiento del 80%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 100 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(4-etoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 15 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (t, 3 H, J = 6,9 Hz), 3,20 (s, 3 H), 4,10 (q, 2 H, J = 6,9 Hz), 6,80 (d, 2 H, J = 9,6 Hz), 7,25 (dd, 1 H, J = 2,0, 0,7 Hz), 7,40 (dd, 1 H, J = 2,0, 7,0 Hz), 7,90 (dd, 1 H, J = 7,0 8,5 Hz), 8,10 (d, 2 H, J = 9,6 Hz)

Ejemplo 29

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 35



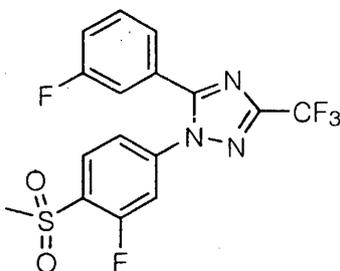
15

Se prepararon 110 mg (rendimiento del 84%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 16 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3 H), 7,00-7,55 (m, 5 H), 8,00 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H)

Ejemplo 30

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

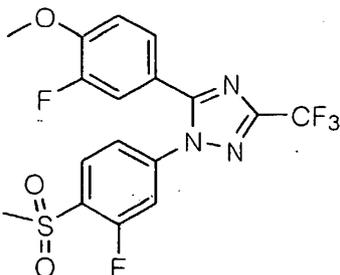
Fórmula 36

- 5 Se prepararon 125 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 150 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 17 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3 H), 7,10-7,55 (m, 5 H), 8,05 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

Ejemplo 31

- 10 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 37

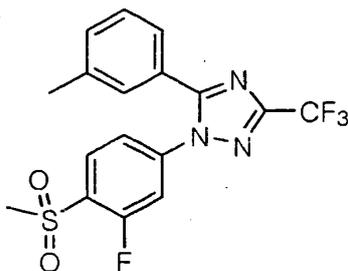
- 15 Se prepararon 125 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 18 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H) 7,15-7,22 (m, 2 H), 7,30 (dd, 1 H, J = 1,8, 12,9 Hz), 7,35 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

Ejemplo 32

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

20

Fórmula 38

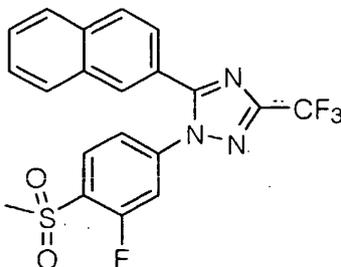
Se prepararon 96 mg (rendimiento del 75%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 19 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 7,10-7,60 (m, 6 H), 8,00 (dd, 1 H, $J = 8,5, 8,5$ Hz)

Ejemplo 33

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 39



5

Se prepararon 125 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 20 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

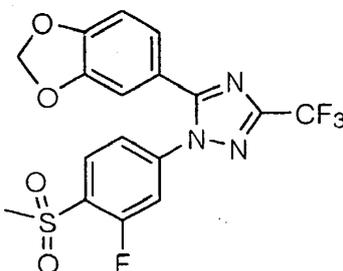
10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3 H), 7,35 (ddd, 1 H, $J = 7,0, 1,9, 0,7$ Hz), 7,40 (dd, 1 H, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,50 (dd, 1 H, $J = 9,7, 1,8$ Hz), 7,55-7,65 (m, 2 H), 7,85-7,95 (m, 3 H), 8,05 (dd, 1 H, $J = 7,4, 8,4$ Hz), 8,20 (dd, 1 H, $J = 0,6, 0,9$ Hz)

Ejemplo 34

5-([1,3]Benzodioxol-5-il)-1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 40



15

Se prepararon 125 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 5-([1,3]benzodioxol-5-il)-1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol preparado en el Ejemplo 21 en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

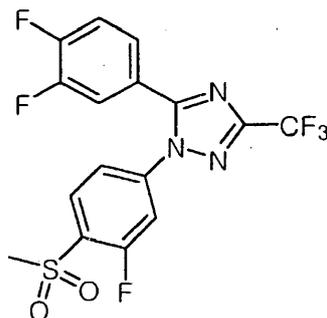
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3 H), 6,0 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,40 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

20

Ejemplo 35

1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol

Fórmula 41



Se prepararon 35 mg (rendimiento del 27%) del compuesto del título como líquido del mismo modo que en el Ejemplo 22, excepto que se usaron 120 mg de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol en lugar de 1-(3-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3 H) 7,15-7,45 (m, 4 H), 8,05 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

5 Experimentos

1. Evaluación de la actividad inhibitoria selectiva de COX-2

1) Procedimiento

10 Con el fin de determinar farmacológicamente la actividad inhibitoria selectiva de COX-2, los porcentajes de la inhibición de COX-1 y COX-2 de los compuestos de la presente invención ilustrados en los ejemplos se midieron mediante los siguientes procedimientos.

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

15 Se cultivaron y se centrifugaron células de linfoma humano U-937 (Korean Cell Line Bank, Seúl, Corea, número de acceso: 21593). Las células recogidas se diluyeron con HBSS (x1, disolución salina equilibrada de Hank) a una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. 1 ml de la disolución de células diluidas se colocó en cada pocillo de placas de 12 pocillos. A los pocillos se añadieron 5 µl de 1 µM. Los pocillos se incubaron en la estufa de incubación de CO₂ a 37°C durante 15 minutos. Por separado, disolución madre 10 mM de ácido araquidónico en etanol se diluyó diez veces en etanol para preparar disolución 1 mM de ácido araquidónico. El ácido araquidónico actúa de sustrato. A cada pocillo se añadieron 10 µl de la disolución 1 mM de ácido araquidónico y se incubaron en la estufa de incubación de CO₂ a 37°C durante 30 minutos. La disolución de células de cada pocillo se colocó en un tubo de ensayo de centrifuga y se centrifugó a 10.000 rpm a 4°C durante 5 minutos. La concentración de PGE2 en las células recogidas y el sobrenadante se cuantificó por medio de un kit monoclonal (Cayman Chemicals). Los porcentajes de inhibición de PGE2 se calcularon en un grupo de las células tratadas con compuesto de prueba en relación con un grupo de las células tratada con DMSO. Las actividades inhibitorias de COX-1 se evaluaron basándose en los valores calculados.

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

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

2) Resultados de la prueba

Los resultados de la prueba se presentan en la siguiente Tabla 1. Los porcentajes de inhibición de COX se calcularon según la siguiente ecuación:

$$35 \quad \% \text{ de inhibición} = \frac{\text{concentración de PGE2 en la muestra sin tratar con compuesto de prueba} - \text{concentración de PEG2 en la muestra tratada con compuesto de prueba}}{\text{concentración de PGE2 en la muestra sin tratar con compuesto de prueba}} \times 100$$

Tabla 1

Muestras	Inhibición de ciclooxigenasa (COX) (%)	
	COX-1 (1 µM)	COX-2 (10 nM)
Referencia (Valdecoxib)	28,8	5,47
Ejemplo 22	32,8	13,7
Ejemplo 23	15,5	41,2
Ejemplo 24	18,8	18,5
Ejemplo 25	19,5	13,7
Ejemplo 26	27,4	22,3
Ejemplo 27	26,4	19,0
Ejemplo 28	25,7	15,6
Ejemplo 29	11,1	16,4
Ejemplo 30	23,2	15,1
Ejemplo 31	26,4	16,2
Ejemplo 32	23,2	27,8
Ejemplo 33	44,5	13,5
Ejemplo 34	11,2	41,5
Ejemplo 35	21,2	15,5

3) Evaluación

En la Tabla 1 se enumeran los resultados de la prueba *in vitro* sobre los porcentajes de la inhibición de COX-1 y COX-2.

5 Como se muestra en la Tabla 1, las relaciones de inhibición (%) de COX-2 con respecto a COX-1 en los Ejemplos 22 a 35 fueron significativamente superiores a las de la referencia, Valdecoxib. Esto indica que la inhibición selectiva de COX-2 con respecto a COX-1 del presente compuesto es superior a la de la referencia.

Los compuestos de los Ejemplos 22 a 35 presentaron actividades inhibitorias de COX-2 significativamente superiores a las de la referencia. Basándose en este resultado puede observarse que los presentes compuestos tienen efectos secundarios reducidos debido al aumento de la selectividad y a la mejora de los efectos de alivio de fiebre, dolor e inflamación, en comparación con la referencia.

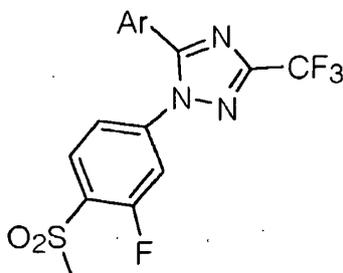
10 Aplicabilidad industrial

15 Como es evidente de la descripción anterior, la presente invención proporciona un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo, un procedimiento de preparación del mismo y una composición farmacéutica que contiene el derivado o la sal como principio activo. La composición farmacéutica es eficaz en la reducción de fiebre, dolor e inflamación. En particular, como resultado de la reducción de los efectos secundarios de agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales, la composición farmacéutica es útil para tratar pacientes con enfermedad de úlcera péptica, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, gastrorragia o hipoprotrombinemia.

REIVINDICACIONES

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

Fórmula 1



5 en la que Ar representa naftilo; 3,4-metilendioxfenilo; fenilo; o fenilo sustituido con el grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

o una sal no tóxica del mismo.

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

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

10 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluoroetil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(4-etoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

15 1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-clorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(naftalen-2-il)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

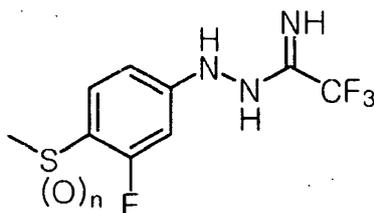
20 5-([1,3]benzodioxol-5-il)-1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol; y

1-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol;

o una sal no tóxica del mismo.

3.- Un derivado de amidrazona representado por la fórmula 2:

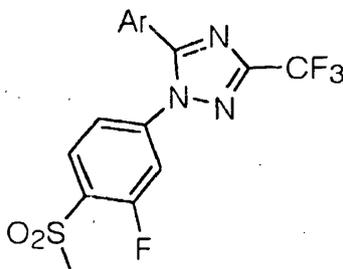
Fórmula 2



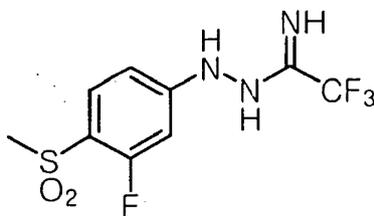
25 en la que n es 0 ó 2.

4.- Un procedimiento para preparar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo que comprende hacer reaccionar un derivado de amidrazona de fórmula 2a con un cloruro de acilo de fórmula 3 en presencia de base:

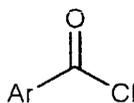
Fórmula 1



Fórmula 2a



Fórmula 3

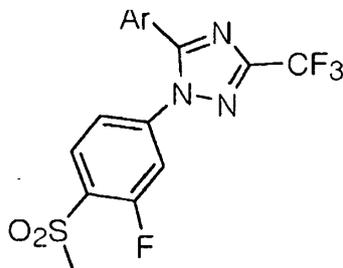


5

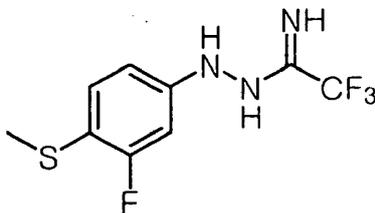
en las que Ar es como se define en la reivindicación 1.

5.- Un procedimiento para preparar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula 1 o una sal no tóxica del mismo que comprende hacer reaccionar un derivado de amidrazona de fórmula 2b con un cloruro de acilo de fórmula 3 en presencia de una base y oxidar el compuesto resultante:

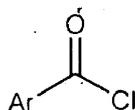
Fórmula 1



Fórmula 2b



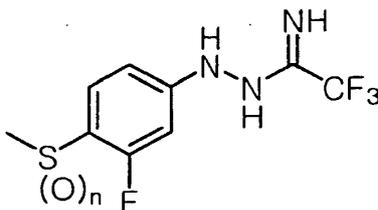
Fórmula 3



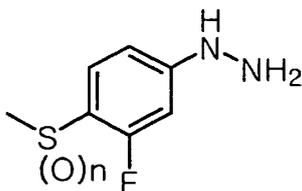
en las que Ar es como se define en la reivindicación 1.

- 5 6.- Un procedimiento para preparar un derivado de amidrazona de fórmula 2 que comprende hacer reaccionar un derivado de hidracina de fórmula 4 con una trifluoroacetimidina de fórmula 5 en presencia de una base

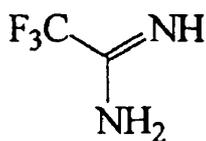
Fórmula 2



Fórmula 4



Fórmula 5



en las que n es 0 ó 2.

- 10 7.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo según la reivindicación 1 ó 2 como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable

para el tratamiento de fiebre, dolor e inflamación.

8.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo según la reivindicación 1 ó 2 como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de cánceres.

5 9.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo según la reivindicación 1 ó 2 como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de demencia.

10.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de derivado de 1,2,4-triazol o una sal no tóxica del mismo según la reivindicación 1 ó 2 como principio activo.