



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 292**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04812750 .0**

96 Fecha de presentación : **01.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1692116**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54

Título: **Derivados de 1,2,3-triazol amida como inhibidores de la producción de citoquinas.**

30

Prioridad: **03.12.2003 US 526569 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2011

73

Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMACEUTICALS Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US**

72

Inventor/es: **Cogan, Derek;
Goldberg, Daniel, R.;
Hammach, Abdelhakim;
Netherton, Matthew, Russell y
Aungst, Ronald, A., Jr.**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 360 292 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

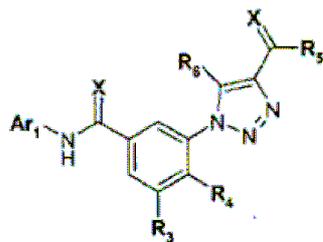
Derivados de 1,2,3-triazol amida como inhibidores de la producción de Citoquinas

5 Antecedentes de la invención

Campo técnico

Esta invención está relacionada con compuesto de fórmula (I)

10



El compuesto de la invención inhibe la producción de citoquinas involucradas en los procesos inflamatorios y son de esta manera útiles para tratar enfermedades y condiciones patológicas que implican inflamación como enfermedad inflamatoria crónica. Esta invención también está relacionada con los procesos para preparar estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

15

Información previa

El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina-1 (IL-1) son entidades biológicas importantes que en conjunto se denominan citoquinas proinflamatorias que juegan un papel en las enfermedades mediadas por citoquinas. Estas, entre otras moléculas relacionadas, median la respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento inmunológico de agentes infecciosos. La respuesta inflamatoria juega un papel importante en la limitación y control de infecciones patogénicas.

20

Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias están también asociados con una serie de enfermedades autoinmunes como síndrome de choque térmico, artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes y enfermedad inflamatoria intestinal (Dinarello, C. A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación agudiza o provoca la mayoría de la patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide queda invadido con células inflamatorias que resultan en la destrucción de cartílago y hueso (Koch, A.E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38). hay estudios que sugieren que los cambios inflamatorios mediados por citoquinas pueden implicar patogénesis de células endoteliales que incluye restenosis tras la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (Tashiro, H., et al., 2001 Mar, Coron Artery Dis 12(2):107-13). Una aproximación terapéutica importante y aceptada para la intervención de fármacos potenciales en estas enfermedades es la reducción de citoquinas proinflamatorias como TNF (también referida en su forma secretada libre de células como TNF α) y IL-1 β . En la actualidad existen una serie de terapias anti-citoquina en ensayos clínicos. La eficacia se ha demostrado con un anticuerpo monoclonal dirigido contra TNF α en una serie de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, 24-25 abril 1997). Estos incluyen el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Chron y colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C., et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334-342 y Stack, W.A., et al., 1997, Lancet 349: 521-524). El anticuerpo monoclonal se cree que funciona uniéndose a ambos TNF α soluble y al TNF unido a la membrana.

25

30

35

40

Un receptor de TNF α soluble se ha diseñado para que interaccione con TNF α . La aproximación es similar a la descrita anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF α ; ambos agentes se unen a TNF α soluble, reduciendo de esta manera su concentración. Una versión de esta construcción, denominada Enbrel (Immunex, Seattle, WA) recientemente demostró su eficacia en un ensayo clínico de fase III para el tratamiento de artritis reumatoide (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Otra versión del receptor de TNF α , Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) demostró su eficacia en varios modelos animales de inflamación alérgica de pulmón y daño pulmonar agudo. Ro 45-2081 es una molécula quimérica recombinante construida a partir del receptor soluble humano de TNF de 55 kDa fusionado con la región bisagra de la cadena pesada del gen de IgG1 y expresado en células eucariotas (Renzetti, et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S 143).

45

50

La IL-1 se ha visto implicada como molécula inmunológica efectora en un gran número de procesos de enfermedades. Se ha examinado el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) en ensayos clínicos en humanos. Se ha demostrado la eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Antrilo, Amgen). En un ensayo clínico de fase III el IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de choque séptico (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). La osteoartritis es una enfermedad progresiva lenta que se caracteriza por la destrucción del cartílago articular.

55

La IL-1 está detectada en el fluido sinovial y en la matriz del cartílago de las articulaciones con osteoartritis. Los antagonistas de IL-1 han demostrado disminuir la degradación de los componentes de la matriz del cartílago en una serie de modelos experimentales de artritis (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neurotransmisión y función inmunitaria; recientemente ha demostrado tener efectos importantes en la modulación de la remodelación ósea. Las citoquinas como la IL-1 y el TNF son potentes estimuladores de la producción de NO. NO es una molécula reguladora importante en el hueso con efectos sobre las células del linaje osteoblástico y osteoclástico (Evans, et al., 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). La promoción de la destrucción de células beta que conduce a la diabetes mellitus dependiente de insulina muestra dependencia sobre la IL-1. Algo de este daño puede mediar a través de otros efectores como prostaglandinas y tromboxanos. La IL-1 puede ejercer este proceso mediante el control del nivel de expresión de ambas ciclooxigenasa II y óxido nítrico sintetasa inducible (McDaniel et al., 1996, *Proc Soc Exp Biol Med.* 211, 24).

Se espera que los inhibidores de la producción de citoquinas bloqueen la expresión de ciclooxigenasa inducible (COX-2). La expresión de COX-2 se ha visto aumentada por las citoquinas y se cree que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) De acuerdo con esto, se espera que los inhibidores de citoquinas como la IL-1 presenten una eficacia frente a aquellos trastornos tratados actualmente con inhibidores de COX como los ya conocidos AINE. Estos trastornos incluye dolor agudo y crónico así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

La elevación de varias citoquinas se ha demostrado durante la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) activa. Un desequilibrio en los IL-1 y IL-1ra intestinales está presente en pacientes con EII. La producción insuficiente de IL-1ra endógena puede contribuir a la patogénesis de la EII (Cominelli, et al., 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos de proteína beta-amiloide, ovillos neurofibrilares y disfunción colinérgica a lo largo de la región del hipocampo. El daño estructural y metabólico encontrado en la enfermedad de Alzheimer se debe posiblemente a una elevación sostenida de IL-1 (Holden, et al., 1995, *Med Hypotheses*, 45, 559). Se ha identificado un papel para IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humano (VIH). IL-1ra mostró una relación clara con los eventos inflamatorios agudos así como con los diferentes estadios de la enfermedad en la patofisiología de la infección por HIV (Kreuzer, et al., 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). Tanto IL-1 como TNF están involucrados en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal puede deberse a la desregulación de ambos IL-1 y TNF (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

Las citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-1 β son también mediadores importantes de choque séptico y disfunción cardiopulmonar asociada, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo multiorgánico. En un estudio de pacientes que se presentan en el hospital con sepsis, se encontró una correlación entre los niveles de TNF α y los niveles de IL-6 con las complicaciones sépticas (Terregino et al., 2000, *Ann. Emerg. Med.* 35, 26). TNF α también se ha visto implicado en caquexia y degradación muscular, asociado con infección por VIH (Lahdiverta et al., 1988, *Amer. J Med.*, 85, 289). La obesidad está asociada con un aumento de la incidencia de infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han notado anomalías en la expresión de TNF α para cada una de las condiciones anteriores (Loffreda, et al., 1998, *FASEB J.* 12, 57). Se ha propuesto que los niveles elevados de TNF α están involucrados en otros trastornos relacionados con la alimentación como la anorexia y la bulimia nerviosa. Se han descrito paralelismos patofisiológicos entre la anorexia nerviosa y la caquexia tumoral (Holden, et al., 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). Un inhibidor de la producción de TNF α , HU-211, mostró mejorar los resultados de una lesión cerebral cerrada en un modelo experimental (Shohami, et al., 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). La aterosclerosis se conoce por tener un componente inflamatorio y las citoquinas como la IL-1 y TNF se han sugerido que promueven la enfermedad. En un modelo animal un antagonista del receptor de IL-1 demostró inhibir la formación de estría grasa (Elhage et al., 1998, *Circulation*, 97, 242).

Los niveles de TNF α son elevados en las vías aéreas de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y puede contribuir a la patogénesis de esta enfermedad (M.A. Higham et al., 2000, *Eur. Respiratory J.*, 15, 281). El TNF α circulante puede también contribuir a la pérdida de peso asociada con esta enfermedad (N. Takabatake et al., 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Los niveles elevados de TNF α también se han encontrado asociados con fallo cardíaco congestivo y el nivel se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad (A.M. Feldman et al., 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35,537). Además, el TNF α se ha visto implicado en el daño por reperusión en los pulmones (Borjesson et al., 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12), riñón (Lemay et al., 2000, *Transplantation*, 69, 959), y sistema nervioso (Mitsui et al., 1999, *Brain Res.*, 844, 192).

El TNF α también es un potente agente osteoclastogénico y está involucrado en la resorción ósea y enfermedades que implican resorción ósea (Abu-Amer et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307). También se ha encontrado altamente expresado en los condrocitos de pacientes con artritis traumática (Melchiorri et al., 2000, *Arthritis and Rheumatism*, 41, 2165). El TNF α también ha demostrado jugar un papel clave en el desarrollo de glomerulonefritis (Le Hir et al., 1998, *Laboratory Investigation.* 78, 1625).

La expresión anormal de óxido nítrico sintetasa inducible (ONSi) se ha asociado con hipertensión en la rata hipertensiva de forma espontánea (Chou et al., 1998, *Hypertension*, 31, 643). La IL-1 tiene un papel en la expresión

de ONSi y por lo tanto puede también tener un papel en la patogénesis de la hipertensión (Singh et al., 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

La IL-1 también ha demostrado inducir uveítis en ratas que puede inhibirse con bloqueadores de IL-1. (Xuan et al., 1998, *J. Ocular Pharmacol. y Ther.*, 14, 31). Las citoquinas incluyendo a IL-1, TNF y GM-CSF han demostrado estimular la proliferación de blastos de leucemia mielogénica aguda (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). La IL-1 ha demostrado ser esencial para el desarrollo de ambas dermatitis irritativa y alérgica por contacto. La sensibilización epicutánea puede prevenirse mediante la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller, et al., 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Los datos obtenidos a partir de ratones knock out para IL-1 indica la participación crítica en la fiebre por esta citoquina (Kluger et al., 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). Una serie de citoquinas que incluye a TNF, IL-1, IL-6 y IL-8 inicia la reacción de fase aguda que está estereotipada en fiebre, malestar, mialgia, cefaleas, hipermetabolismo celular y respuestas endocrinas y enzimáticas múltiples (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias rápidamente sigue al trauma o invasión patogénica del organismo.

Otras citoquinas proinflamatorias se han correlacionado con una serie de estados de enfermedades. IL-8 está correlacionada con el influjo de neutrófilos en los lugares de inflamación o daño. Los anticuerpos bloqueantes frente a IL-8 han demostrado un papel para IL-8 en el daño tisular asociado a neutrófilos en la inflamación aguda (Harada et al., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Por lo tanto, un inhibidor de la producción de IL-8 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos como apoplejía e infarto de miocardio, solo o tras una terapia trombolítica, daño térmico, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA), daño multiorgánico secundario a un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

Los Rhinovirus disparan la producción de varias citoquinas proinflamatorias, predominantemente IL-8, que resulta en enfermedades sintomáticas como rinitis aguda (Winther et al., 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17).

Otras enfermedades afectadas por IL-8 incluye isquemia miocárdica y reperfusión, enfermedad inflamatoria del intestino y muchas otras.

La citoquina proinflamatoria IL-6 se ha visto implicada con la respuesta de fase aguda. IL-6 es un factor de crecimiento en una serie de enfermedades oncológicas que incluye mieloma múltiple y discrasias relacionadas con células plasmáticas (Treon, et al., 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). También se ha demostrado que es un mediador importante de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Los niveles elevados de IL-6 se encuentran en varios trastornos neurológicos incluyendo complejo de demencia asociada al SIDA, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, daño en el SNC y meningitis viral y bacteriana (Gruol, et al., 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). La IL-6 también juega un papel significativo en la osteoporosis. En modelos murinos se ha visto que efectúa resorción ósea e induce actividad osteoclastica (Ershler et al., 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Existen diferencias marcadas en las citoquinas, como los niveles de IL-6, in vivo entre osteoclastos de hueso normal y hueso de pacientes con enfermedad de Paget (Mills, et al., 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Una serie de citoquinas se han visto que están involucradas en caquexia tumoral. La gravedad de los parámetros clave de caquexia puede reducirse mediante el tratamiento con anticuerpos anti IL-6 o con antagonistas del receptor de IL-6 (Strassmann, et al., 1995, *Cytokins Mol Ther.* 1, 107). Varias enfermedades infecciosas, como el virus de la gripe, indican que IL-6 e IFN alfa son factores clave en ambas formación de síntomas y en la defensa del huésped (Hayden, et al., 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). La sobreexpresión de IL-6 se ha visto implicada en la patología de una serie de enfermedades que incluye mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis post-menopáusica (Simpson, et al., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). El compuesto que interfiere con la producción de citoquinas incluyendo IL-6, y TNF fueron efectivas en el bloqueo de anafilaxis cutánea pasiva en ratones (Scholz et al., 1998, *J. Med Chem.*, 41, 1050).

El GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria relevante para una serie de enfermedades terapéuticas. No solo influye en la proliferación y diferenciación de las células madre sino que también regula otras células involucradas en la inflamación aguda y crónica. El tratamiento con GM-CSF se ha intentado en una serie de enfermedades que incluyen en la curación de heridas por quemadura, resolución de injertos de piel así como mucositis inducida por citostáticos y radioterapia (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13:149). El GM-CSF también parece jugar un papel en la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en células del linaje de macrófagos relevantes para la terapia de SIDA (Crowe et al., 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Las citoquinas involucradas incluyen a GM-CSF entre otras (Lee, 1998, *JR Coll Physicians Lond* 32, 56).

El Interferón γ (IFN γ) se ha visto implicado en una serie de enfermedades. Se ha asociado con un aumento de la deposición de colágeno que es una característica histopatológica central de enfermedad injerto-versus-huésped (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Tras el trasplante de riñón, un paciente se diagnosticó de leucemia mielogénica aguda. El análisis retrospectivo de citoquinas de sangre periférica reveló niveles elevados de GM-CSF e IFN γ . Estos niveles elevados coinciden con un aumento del número de linfocitos de sangre periférica (Burke, et al.,

1995, Leuk Lymphoma. 19, 173). El desarrollo de diabetes dependiente de insulina (Tipo 1) puede correlacionarse con la acumulación en los islotes de células pancreáticas de células T que producen IFN γ (Ablumunits, et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73). El IFN γ junto con TNF, IL-2 y IL-6 conducen a la activación de la mayoría de células T periféricas antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central para enfermedades como esclerosis múltiple (EM) y complejo de demencia asociado a SIDA (Martino et al., 1998, Ann Neurol. 43, 340). Las lesiones ateroscleróticas resultan en una enfermedad arterial que puede conducir al infarto cardíaco y cerebral. Muchas células inmunes activadas están presentes en estas lesiones, principalmente células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias como TNF, IL-1 e IFN γ . Se cree que estas citoquinas están implicadas en la promoción de la apoptosis o de la muerte celular programada de las células musculares lisas vasculares circundantes que resulta en las lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, Heart Vessels Supl 12, 76). Los sujetos alérgicos producen mRNA específicos para IFN γ tras el contacto con el veneno de *Vespula* (Bonay, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342). La expresión de una serie de citoquinas, incluyendo el IFN γ han demostrado aumentar tras una reacción de hipersensibilidad de tipo retardada indicando de esta manera un papel para IFN γ en la dermatitis atópica (Szepietowski, et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Se realizaron estudios de histopatología e inmunohistología en casos de malaria cerebral fatal. Se observaron evidencias de IFN γ elevado entre otras citoquinas indicando así un papel en esta enfermedad (Udomsangpetch et al., 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501). Se ha establecido la importancia de especies de radicales libres en la patogénesis de varias enfermedades infecciosas. La ruta de síntesis del óxido nítrico se activa en respuesta a la infección con ciertos virus a través de la inducción de citoquinas proinflamatorias como el IFN γ (Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Los pacientes infectados de forma crónica con el virus de la hepatitis B (VHB) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión de genes víricos y la replicación en ratones transgénicos VHB puede suprimirse mediante un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN γ , TNF e IL-2 (Chisari, et al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). El IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción ósea inducida por citoquina. Parece ser que realiza esto mediante el óxido nítrico (ON) que es una molécula reguladora importante en la remodelación ósea. El ON puede estar involucrado como mediador de enfermedades óseas para enfermedades como: artritis reumatoide, osteolisis asociada a tumor y osteoporosis posmenopáusica (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Estudios con ratones deficientes en el gen han demostrado que la producción de IFN γ dependiente de IL-12 es crítica en el control de crecimiento parasítico temprano. Aunque este proceso es independiente de óxido nítrico el control de infección crónica parece ser dependiente de ON (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). El ON es un importante vasodilador y existen evidencias convincentes de su papel en el choque cardiovascular (Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). El IFN γ es necesario para la progresión de inflamación intestinal crónica en dichas enfermedades como la enfermedad de Chron y la enfermedad inflamatoria del intestino (EII) presumiblemente por mediación de linfocitos CD4+ probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Supl. 2, 43). Un nivel elevado de IgE en suero está asociado con varias enfermedades atópicas como el asma bronquial y dermatitis atópica. El nivel de IFN γ está correlacionado de forma negativa con IgE en suero lo que sugiere un papel de IFN γ en pacientes atópicos (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

La WO 01/01986 describe un compuesto particular presuntamente con la capacidad de inhibir el TNF-alfa. Ciertos compuestos descritos en WO 01/01986 están indicados por ser efectivos en el tratamiento de las siguientes enfermedades: demencia asociada con infección por SIDA, glaucoma, neuropatía óptica, neuritis óptica, isquemia retinal, daño óptico inducido por láser, vitreoretinopatía proliferativa inducida por cirugía o trauma, isquemia cerebral, hipoxia-isquemia, hipoglucemia, envenenamiento por ácido domoico, anoxia, envenenamiento por monóxido de carbono o manganeso o cianuro, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, meningitis, esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, esclerosis lateral amiotrófica, trauma en la cabeza o médula espinal, convulsiones, atrofia olivopontocerebelar, síndromes de dolor neuropático, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con VIH, síndromes EMFRR y MELAS, enfermedad de Leber, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Rett, homocisteinuria, hiperprolinemia, hiperhomocisteinemia, hiperglucemia no cetósica, aminoaciduria hidroxibutírica, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad de sistemas combinados, encefalopatía por plomo, síndrome de Tourett, encefalopatía hepática, adicción a drogas, tolerancia a drogas, dependencia de drogas, depresión, ansiedad y esquizofrenia. La WO02/32862 describe que los inhibidores de citoquinas pro-inflamatorias incluyendo a TNF α son supuestamente útiles para tratar inflamación aguda y crónica en el pulmón provocada por inhalación de humo como es el caso del humo de los cigarrillos. Los antagonistas de TNF α son útiles también aparentemente para el tratamiento de endometriosis, véase PE 1022027 A1. El Infliximab, en los ensayos clínicos de AR, también ha indicado ser útil para tratar varias enfermedades inflamatorias incluyendo la enfermedad de Behcet, uveítis y espondilitis anquilosante. La pancreatitis puede también regularse mediante la producción de mediador inflamatorio, véase J Surg Res 2000 Mayo 15 90(2) 95-101; Shock 1998 Sep. 10(3):160-75. La ruta de la p38 MAP quinasa juega un papel en la inflamación provocada por *B. burgdorferi* y puede ser útil en el tratamiento de la inflamación inducida por el agente causal de la enfermedad de Lyme. Anguita, J. et. al., The Journal of Immunology, 2002, 168:6352-6357. Existe también un aumento de la evidencia que apoya el papel de la señalización de MAPK en la acción de fármacos antitumorales, los moduladores de MAPK pueden tener potencial como fármacos quimioterapéuticos en sí o como agentes quimiosensibilizantes. Fan MY. Et. al., Drug Resistance Updates. 2001 Aug, 4(4):253-267.

La WO2004/05064 describe algún compuesto que se ha excluido de las presentes reivindicaciones por medio de una salvedad.

El compuesto que modula la liberación de una o más de las anteriormente mencionadas citoquinas inflamatorias puede ser útil en el tratamiento de enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, WO 98/52558 describe compuestos heteroarilurea que están indicados por ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquina. WO99/23091 describe otra clase de compuestos de urea que son útiles como agentes anti-inflamatorios. WO 99/32463 está relacionada con aril ureas y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquina y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas. WO 00/41698 describe aril ureas útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por p38 MAP quinasa.

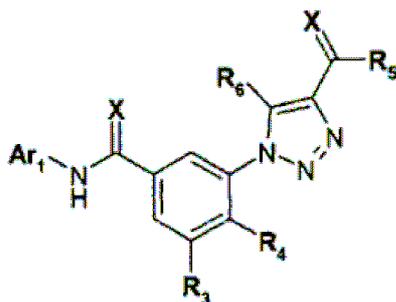
La patente Estadounidense. Nº 5.162.360 describe un compuesto de urea sustituido por aril-N'-heterocíclico N-sustituido que se describe por ser útil para el tratamiento de hipercolesterolemia y aterosclerosis. También se describen los compuestos aril y heteroaril disustituidos en las patentes Estadounidenses Nº 6.080.763; 6.319.921; 6.297.381 y 6.358.945. Se alega que los compuestos de estas patentes poseen actividad anticitoquina y son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con inflamación.

El trabajo citado anteriormente soporta el principio de que la inhibición de la producción de citoquina será beneficioso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquina. Por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de moléculas pequeñas para el tratamiento de estas enfermedades con una eficacia optimizada, perfiles farmacocinéticos y de seguridad.

Breve resumen de la invención

El trabajo citado anteriormente soporta el principio de que la inhibición de la producción de citoquina con compuestos de moléculas pequeñas será beneficioso en el tratamiento de varias enfermedades.

Es por lo tanto objeto de la invención proporcionar un compuesto de fórmula (I)

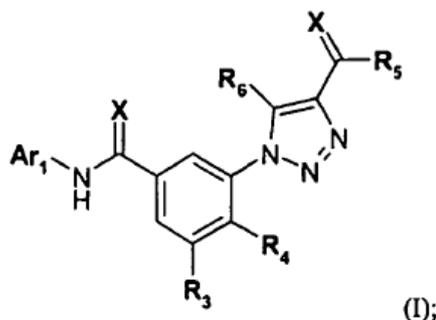


Es otro objeto de la invención proporcionar estos compuestos para su uso en los métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquina y condiciones patológicas que implican inflamación como la enfermedad inflamatoria crónica, que utiliza el nuevo compuesto de la invención.

Es aún otro objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas y procesos de preparación del nuevo compuesto anteriormente mencionado.

Descripción detallada de la invención

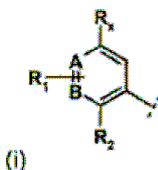
En la realización genérica más amplia, se proporcionan compuestos de fórmula (I)



(I);

en los que:

Ar_1 se escoge de entre los siguientes anillos (i), (ii) o (iii):

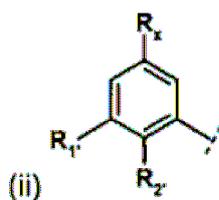


en los que uno de A o B es nitrógeno y el otro es carbono, R1 está covalentemente unido a cualquiera de A o B, y cuando el nitrógeno es N-R1 el doble enlace entre A y B no está presente;

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

o R1 se escoge entre alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, alcoxilo C1-5 o cicloalcoxilo C3-7, alquiltiol C1-5 o cicloalquiltiol C3-7, acilo C1-5, alcoxycarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, alquenilo C2-5, alquinilo C2-5, heterociclo, heteroarilo, ornitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

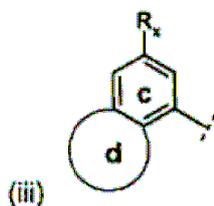
15 R2 se escoge entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxialquilo C1-5, oxo, alquil C1-5 S(O)_m-, o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, arilo o arilalquilo C1-5;



en el que

20 R1' se escoge entre H, alquil C1-5 S(O)_m-, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, alcoxilo C1-5 o cicloalcoxilo C3-7, alquiltiol C1-5, cicloalquiltiol C3-7, acilo C1-5, alcoxycarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, alquenilo C2-5, alquinilo C2-5, heterociclo, heterocicloalquilo C1-6, heteroarilo, heteroarilalquilo C1-6, o nitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

25 R2' se escoge entre nitrilo, alquil C1-5 S(O)_m-, J-O-C(O)-O-, NH₂-C(O)-(CH₂)_n-, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxialquilo C1-5 o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, arilo o arilalquilo C1-5;



30 en el que c es un anillo benzo fusionado al anillo d que es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

35 cada Rx se escoge entre alquilo C1-6 o cicloalquilo C3-7 cada uno estando opcionalmente sustituido por alquilo C1-3 y opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, acilo C1-4, aroilo, alcoxi C1-4, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, halógeno, alcoxycarbonilo C1-6, carbociclosulfonilo y -SO₂-CF₃;

m y n son 0, 1 o 2

40 y en el que R_c se escoge entre hidrógeno o alquilo C1-5;

J se escoge entre alquilo C1-10 y carbociclo cada uno opcionalmente sustituido por R_b;

R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxí, hidroxialquilo C1-5 o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, arilo o arilalquilo C1-5;

5 R₅ es un enlace, -O-, -S-, -N<, -NH-, C(O), una cadena lineal escogida entre -NH(CR₇R₈)_r-, -(CR₇R₈)_r-, -O(CR₇R₈)_r-, -C(C)-C (CR₇R₈)_r-, -S(CR₇R₈)_r-, C(O)(CR₇R₈)_r- y -C(O)NH(CR₇R₈)_r-, en el que r es de 1 a 5 y cada uno de los anteriores R₅ está sustituido además por R_a,

10 o R₅ es un sistema en anillo escogido entre arilo, heteroarilo o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido por R_a;

15 R_a y R_b se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-5, hidroxialquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, carbociclo, heterociclo, heteroarilo, alcoxi C1-5, tioalquilo C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-5, acilo C1-5, alcoxycarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, cada uno de los anteriores está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, o R_a y R_b están escogidos entre alquilsulfonilamino C1-5, hidroxí, oxo, halógeno, nitro y nitrilo, y

20 X es O o S

o las sales farmacéuticamente aceptables, ácidos, ésteres o isómeros de los mismos, excepto para los compuestos excluidos por la salvedad en la reivindicación 1.

25 En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito antes y en los que

si Ar₁ es (i) entonces:

30 R₁ se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, alcoxilo C1-5 o nitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

R₂ se escoge entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxí, hidroxialquilo C1-5, oxo, alquil C1-5 S(O)_m-, o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, fenilo o fenilalquilo C1-5;

35 si Ar₁ es (ii) entonces:

40 R₁' se escoge entre H, alquilo C1-6, alquil C1-5 S(O)_m-, alcoxilo C1-5 alquiltiol C1-5, NH₂-C(O)-(CH₂)_n-, heterociclo, heterocicloalquilo C1-6, heteroarilo, o nitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

R₂, se escoge entre alquil C1-5 S(O)_m-, J-O-C(O)-O-, alquilo C1-5, alcoxi C1-5;

45 o si Ar₁ es (iii) entonces:

el anillo d es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito antes y en los que

50 si Ar₁ es (i) entonces:

R₁ se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-6 o nitrilo;

R₂ se escoge entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, oxo o alquil C1-5 S(O)_m-;

55 si Ar₁ es (ii) entonces:

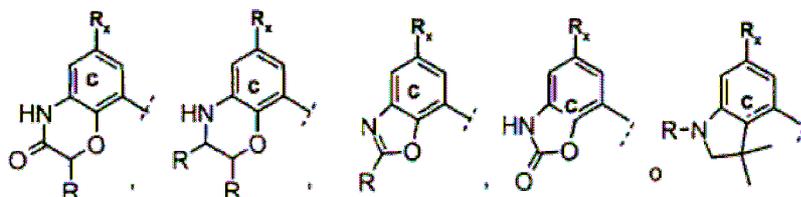
60 R₁' se escoge entre H, alquilo C1-6, alquil C1-5 S(O)_m-, alcoxilo C1-5 alquiltiol C1-5, NH₂-C(O)-(CH₂)_n-, morfolino alquilo C1-6, heteroarilo escogido entre pirazol, triazol, imidazol y tetrazol, y nitrilo;

R₂' se escoge entre alquil C1-5 S(O)_m-, J-O-C(O)-O-, alquilo C1-5, alcoxi C1-5;

o si Ar₁ es (iii) entonces:

65 el anillo d es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros de forma que los anillos c y d se fusionan para formar lo siguiente:

5



en el que R es H o alquilo C1-3;

10

En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se ha descrito en cualquiera de las realizaciones mostradas anteriormente y en los que

J se escoge entre Alquilo C1-10, arilo o Cicloalquilo C3-7 cada uno opcionalmente sustituido por Rb;

15

R_x se escoge independientemente entre alquilo C1-6 que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi C1-4, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, fenilsulfonilo y -SO₂-CF₃;

r es 1-4;

20

R_a y R_b se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, cicloalquil C3-8 alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, tioalquilo C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-5, acilo C1-5, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, sulfonilamino C1-5, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo o R_a y R_b se escogen entre; heterociclo escogido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, sulfuro de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, sulfona de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y sulfona de tetrametileno y heteroarilo escogido entre aziridinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pinolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]piridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo;

25

30

R₇ es hidrógeno;

35

y X es O.

En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito inmediatamente antes y en los que

40

R₅ es: -O-, -S-, -NH-, C(O), una cadena lineal escogida entre -NH(CR₇R₈)_r-, -(CR₇R₈)_r-, -O(CR₇R₈)_r-, -C(O)-O(CR₇R₈)_r-, -S(CR₇R₈)_r-, C(O)(CR₇R₈)_r- y -C(O)NH(CR₇R₈)_r-, en el que r es 1 a 3 y cada uno de los anteriores R₅ está sustituido además por R_a

45

En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito inmediatamente antes y en los que

J es alquilo C1-10;

50

R_x se escoge independientemente entre alquilo C1-6 que puede estar opcionalmente parcialmente o completamente halogenado y alcoxi C1-3, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado;

R₃ y R₄ se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-3 y cloro;

55

R₆ se escoge entre hidrógeno y amino;

R₅ es: -NH-, C(O), una cadena lineal escogida entre -NH(CR₇R₈)_r-, -(CR₇R₈)_r-, -O(CR₇R₈)_r-, -C(O)-O(CR₇R₈)_r-, C(O)(CR₇R₈)_r- y -C(O)NH(CR₇R₈)_r- en el que r es 1-2 y cada uno de los anteriores R₅ está sustituido además por R_a

60

R_a y R_b se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-5, Cicloalquil C3-7 alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-3, acilo C1-3, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, sulfonilamino C1-3, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo;

o Ra se escoge entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, aziridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

5 En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito inmediatamente antes y en los que

J es alquilo C1-5;

10 Rx se escoge independientemente entre alquilo C1-5 que puede estar opcionalmente parcialmente o completamente halogenado y alcoxi C1-2, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado;

R3 es hidrógeno;

15 R4 se escoge entre hidrógeno y metilo;

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

20 En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito inmediatamente antes y en los que

R3 es hidrógeno;

R4 es metilo;

25 Ra se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-5, Cicloalquil C3-6 alquilo C0-2, fenilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-3, acilo C1-3, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-3, C1-3 acilamino, hidroxilo, halógeno;

30 o Ra se escoge entre morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito inmediatamente antes y en los que

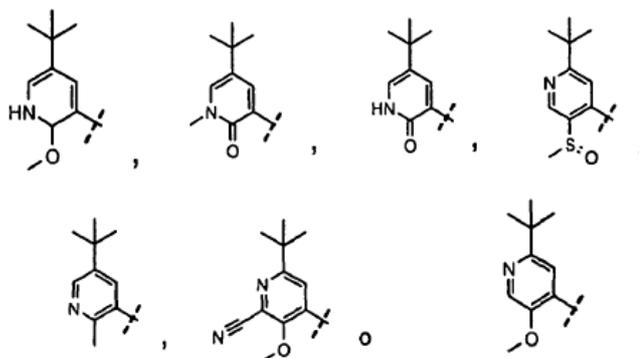
35 Ra se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, alcoxi C1-5, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, hidroxilo, halógeno;

o Ra se escoge entre morfolinilo, piperidinilo y piridinilo.

40 En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito inmediatamente antes y en los que

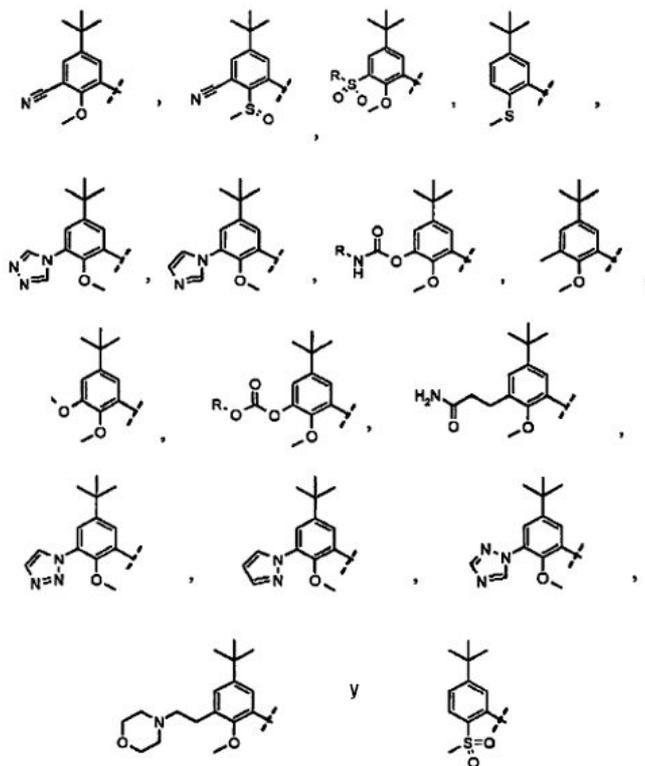
R5 es -NH(CR₇R₈)_r-Ra, en el que Ra se escoge entre fenilo, morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, alquilo C1-5 y alcoxi C1-3.

45 Las realizaciones preferibles en las que Ar₁ es (i) incluye:



Las realizaciones preferibles en las que Ar₁ es (ii) incluye:

50



en el que R es como se ha definido en este documento anteriormente.

5 Los siguientes compuestos son representativos de la invención que puede realizarse de acuerdo con los siguientes esquemas generales y ejemplos de trabajo:

Tabla I

	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfamoil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-1,3-dioxolan-2-il-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-3-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

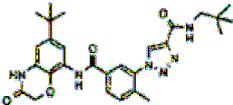
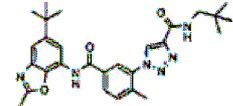
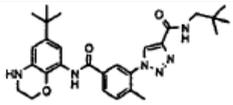
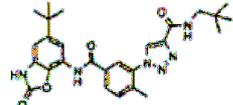
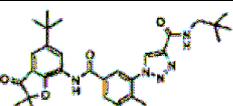
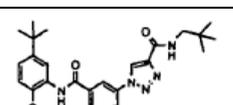
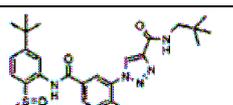
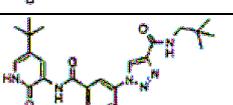
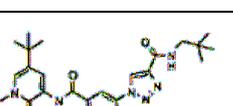
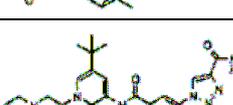
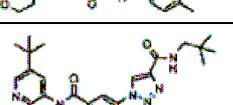
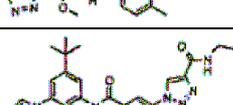
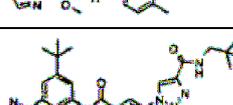
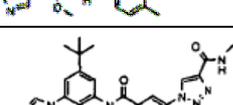
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-tert-butil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoi)-2-metoxifenilcarbamoi]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-((2-dimetilamino-etil)-metil-amino)-metil)-2-metoxi-fenilcarbamoi]-2-metil-fenil]-H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-((2-dimetilamino-etil)-metil-amino)-metil)-2-metoxi-fenilcarbamoi]-2-metil-fenil]-H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(2-tert-butil-5-metoxi-piridin-4-ilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metanosulfinil-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

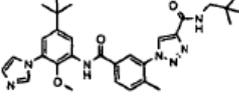
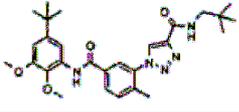
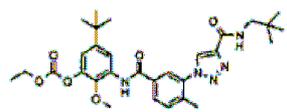
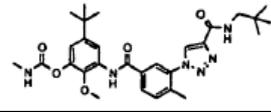
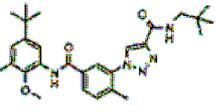
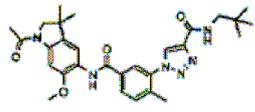
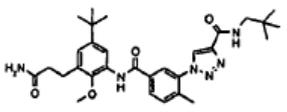
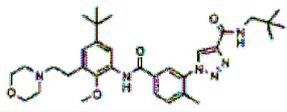
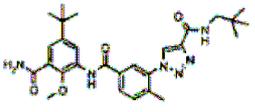
o las sales farmacéuticamente aceptables, ácidos, ésteres o isómeros de los mismos.

- 5 Además de los compuestos anteriormente mencionados, los siguientes compuestos de fórmula (I) puede realizarse mediante los métodos generales descritos en la especificación:

Tabla II

	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-ciano-2-metoxi-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-ciano-2-metanosulfinil-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(6-tert-butil-2-ciano-3-metoxi-piridin-4-ilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metoxi-3-trifluorometanosulfinil-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-3-metanosulfinil-2-metoxi-fenilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-tert-butil-2-metil-piridin-3-ilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(2-tert-butil-5-metanosulfinil-piridin-4-ilcarbamoi)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetil-propil)-amida 1-[5-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ácido
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(6-terc-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pirazol-1-il-fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[1,2,4]triazol-4-il-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-imidazol-1-il-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2,3-dimetoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	Carbonato de 5-terc-butil-3-{3-[4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-benzoilamino}-2-metoxi-fenilo
	Metil-carbamato de 5-terc-butil-3-{3-[4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-benzoilamino}-2-metoxifenilo
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-Butil-2-metoxi-3-metil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(1-Acetil-6-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-{5-[5-terc-butil-3-(2-carbamoil-etil)-2-metoxifenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-carbamoil-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

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

5 En todos los compuestos descritos en el documento de esta solicitud hasta aquí, en el caso que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, deberá entenderse que el compuesto está definido por la estructura.

Son de una importancia particular de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) para su uso como composiciones farmacéuticas con una actividad anti-citoquina.

10 La invención también está relacionada con el uso de un compuesto de fórmula (I) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición mediada por citoquina.

15 La invención también está relacionada con preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula (I) o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados opcionalmente con excipientes y/o transportadores convencionales.

20 'Isómero' incluye cualquiera de los compuestos tal como se ha descrito antes que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas de diastereoméricas y diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas de estos compuesto se incluyen expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o una combinación de configuraciones.

Alguno de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos que utilizan todos estos tautómeros.

La invención incluye el uso de cualquier compuesto descrito anteriormente que contiene una o más formas marcadas con isótopos. Todas las formas marcadas con isótopos de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo pero por el hecho que uno o más átomos de dicho agente activo ha sido sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa o de dicho átomo que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un agente activo de una combinación de la presente invención de acuerdo con procedimientos bien establecidos, incluye isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Está contemplado dentro del alcance de la presente invención un agente activo de una combinación de la presente invención, un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contenga uno o más de los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos.

Todos los términos utilizados en esta especificación, a no ser que se especifique de otra manera, deberán entenderse en su significado habitual tal como se conoce en la materia. Por ejemplo, "alcoxi C1-4" es un alquilo C1-4 con un oxígeno terminal, como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alqueno y alquino deberán entenderse como ramificados o no ramificados cuando estructuralmente sea posible y a no ser que se especifique de otra manera. Otras definiciones específicas son las siguientes:

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente especificación deberá entenderse que significa "benzoilo" o "naftoilo".

Los carbociclos incluye anillos de hidrocarburo que contienen de tres a doce átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos. Los sistemas de anillos no aromáticos pueden estar mono o poliinsaturados. Los carbociclos preferibles incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo. Ciertos términos para cicloalquilo como ciclobutanilo y ciclobutilo deben entenderse que son intercambiables.

El término "heterociclo" se refiere a un radical heterociclo bicíclico no aromático de 8 a 11 miembros estable o a un radical heterociclo monocíclico no aromático de 4 a 8 miembros (pero preferiblemente de 5 o 6 miembros) que puede estar saturado o insaturado. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por un átomo del ciclo, que resulta en la creación de una estructura estable. A menos que se indique de otra manera, los heterociclos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, sulfuro de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, sulfona de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y sulfona de tetrametileno.

El término "heteroarilo" deberá entenderse como un anillo aromático monocíclico de 5 a 8 miembros o anillo bicíclico de 8 a 11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos como N, O y S. A no ser que se diga lo contrario, dichos heteroarilos incluyen aziridinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]piridinilo y imidazo[4,5-b]piridinilo.

El término "heteroátomo" tal como se utiliza aquí deberá entenderse por indicar otros átomos diferentes de carbono como O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo o cadenas de carbono, uno más átomos de carbono puede sustituirse opcionalmente por heteroátomos: O, S o N, deberá entenderse que si N no está sustituido, entonces es NH, también deberá entenderse que los heteroátomos pueden sustituir los átomos de carbono terminal o átomos de carbono internos dentro de una cadena de carbono ramificada o sin ramificar. Dichos grupos pueden estar sustituidos tal como se ha descrito anteriormente en este documento por grupos como oxo para producir definiciones como por ejemplo, pero sin limitarse a: alcoxycarbonilo, acilo, amido y tioxo.

El término "arilo" tal como se utiliza aquí deberá entenderse por indicar carbociclo o heteroarilo aromático tal como se ha definido en este documento. Cada arilo o heteroarilo a no ser que se especifique de otra manera, incluye su derivado parcialmente o completamente hidrogenado. Por ejemplo, quinolinilo puede incluir decahidroquinolinilo y tetrahidroquinolinilo, naftilo puede incluir sus derivados hidrogenados como tetrahidronaftilo. Otros derivados parcialmente o completamente hidrogenados de los compuestos arilo y heteroarilo descritos aquí serán evidentes para cualquier experto en la materia.

Tal como se utiliza aquí, "nitrógeno" y "azufre" incluye cualquier forma oxidada del nitrógeno y azufre y la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C1-6, a no ser que se especifique de otra manera, deberá entenderse que incluye -S(O)-alquilo C1-6 y -S(O)₂-alquilo C1-6.

5 El término "halógeno" tal como se utiliza en la presente especificación deberá entenderse que indica bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente flúor. Las definiciones "parcialmente o completamente halogenado"; "parcialmente o completamente fluorado"; "sustituido por uno o más átomos de halógeno", incluye por ejemplo, derivados mono, di o tri halo en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitante puede ser -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

10 Los compuestos de la invención son solo aquellos que están contemplados por ser "químicamente estables" como se apreciará por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto que puede tener una "valencia colgante", o un "carbanión" no son compuestos contemplados por los métodos de la invención descritos aquí.

15 La invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluye ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos, como el ácido oxálico, que no sean por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención del compuesto y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable. Las sales derivadas de las bases apropiadas incluye sales alcalino metálicas (por ejemplo sodio), sales alcalinotérreas (por ejemplo magnesio), sales de amonio y de N-(alquilo C₁-C₄)₄⁺.

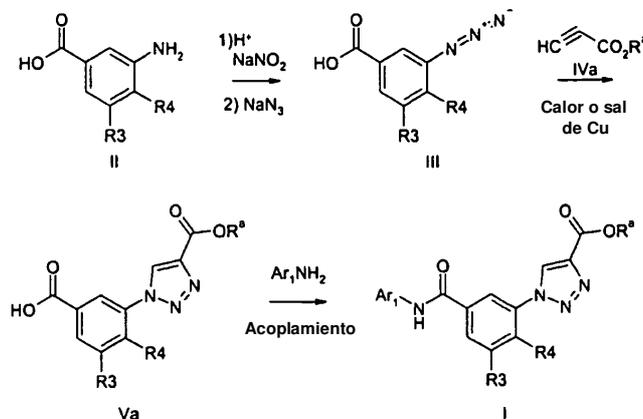
25 Métodos sintéticos generales

La invención proporciona adicionalmente los métodos para obtener los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante los métodos generales y ejemplos presentados a continuación, y los métodos conocidos para los expertos en la materia. En los siguientes esquemas, a no se que se especifique de otro modo, Ar₁, R₁ -R₆ y X en las fórmulas que se muestran a continuación poseen los significados definidos para estos grupos en la definición de la fórmula (I) de la invención, descrita aquí anteriormente. Los intermediarios utilizados en las síntesis a continuación están disponibles a nivel comercial o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos para los expertos en la materia. Más referencias a este respecto pueden hacerse a las patentes estadounidenses N^o 6,358,945, 6,492,393, 6,608,052, 6,765,009 y 6,743,788 y la publicación estadounidense N^o US 2003-0008868 A1. Cada una de las mencionadas anteriormente se incorpora en su totalidad.

El progreso de la reacción puede monitorizarse mediante métodos convencionales como la cromatografía en capa fina (TLC). Los intermediarios y productos pueden purificarse mediante métodos conocidos en la materia, lo que incluye la cromatografía en columna, HPLC o recristalización.

40 Los compuestos de fórmula (I) con R₅ = -OR^a pueden prepararse como se describe en el Esquema I.

Esquema I

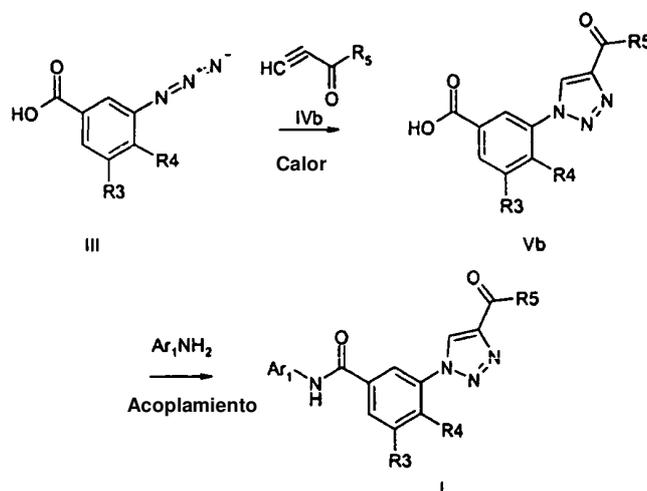


45 Como se ilustra en el Esquema I, un ácido 3-aminobenzoico (II) opcionalmente sustituido se hace reaccionar con NaNO₂ en una solución ácida como HCl o ácido trifluoroacético 2N, a alrededor de 0 °C. La sal de diazonio que forma se hace reaccionar *in situ* con una solución acuosa fría de NaN₃ a alrededor de 0 °C para proporcionar la azida

III. La reacción de la azida con el éster de alquino IVa, mediante calentamiento a alrededor de 80°C a 100°C en un tubo sellado en un solvente adecuado como la dimetilacetamida (DMA) o tolueno, o un tratamiento con una sal de cobre, como CuI en acetonitrilo o Cu₂SO₄ con ascorbato sódico en etanol y agua, proporciona el triazol V y su regioisómero. Entonces el Intermediario V se acopla con la anilina deseada Ar₁NH₂ mediante métodos conocidos en la materia para producir el compuesto de fórmula (I) deseado con R₅ =OR^a. Los métodos de acoplamiento pueden incluir la conversión del ácido benzoico V en cloruro ácido, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de oxalilo y DMF en un solvente adecuado como el diclorometano o THF, seguido de la reacción con el compuesto anilina deseado Ar₁NH₂ en presencia de una base adecuada como la 2,6-lutidina o una amina terciaria, en un solvente adecuado como el diclorometano. Alternativamente, se puede hacer reaccionar el ácido benzoico V con Ar₁NH₂ bajo condiciones de acoplamiento de péptidos estándar conocidas en la materia, por ejemplo, el tratamiento de V con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en un solvente adecuado como DMF, seguido de la adición de Ar₁NH₂. El compuesto (I) inicialmente formado puede modificarse posteriormente mediante métodos conocidos en la materia para proporcionar compuestos adicionales de la invención. Algunos de estos métodos se ilustran en la sección de Ejemplos sintéticos, a continuación.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R₅ es un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden prepararse a partir de III como se ilustra en el Esquema II.

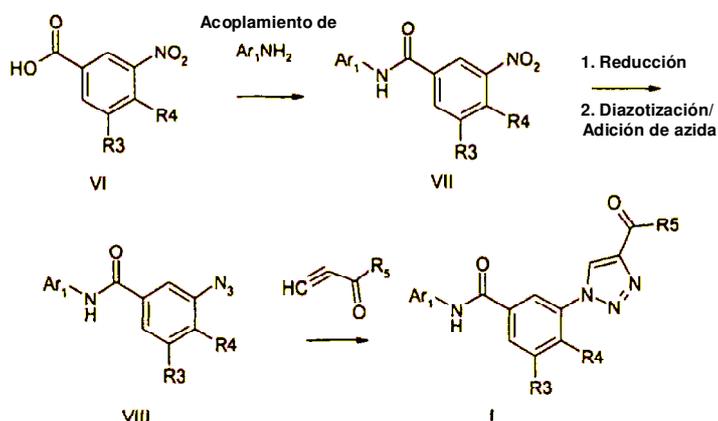
Esquema II



La reacción de III con un alquino sustituido con el R₅ (IV^b) deseado como se ha descrito anteriormente para el éster de alquino (IV^a) proporciona la cetona deseada V^b. El acoplamiento con Ar₁NH₂ como se ha descrito anteriormente proporciona el compuesto de fórmula (I) deseado.

A continuación se ilustra y se describe una modificación del procedimiento del Esquema I en el Esquema III.

Esquema III

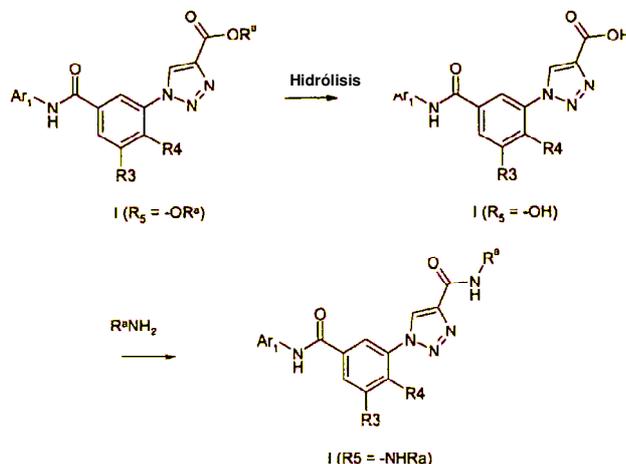


En esta modificación, se acopla el ácido 3-nitrobenzoico VI con la Ar₁NH₂ deseada como se describe para los pasos de acoplamiento anteriores para formar la amida VII. Entonces se reduce el grupo nitro mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo mediante agitación bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente adecuado como el MeOH con HOAC al 1%, en presencia de un catalizador adecuado, como el paladio sobre carbono, para

proporcionar la anilina VIII. La formación de la azida seguida de la reacción con el intermediario alquino deseado como se ha descrito anteriormente proporciona el compuesto de fórmula (I) deseado.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) con $R_5 = -NHR^a$ pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) con $R_5 = -OR^a$ mediante métodos conocidos en la materia y se ilustran en el Esquema IV.

Esquema IV

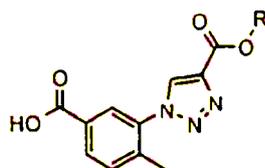


- 10 La hidrólisis de I ($R = OR^a$) por ejemplo mediante el tratamiento con una base acuosa en un solvente adecuado como MeOH proporciona un ácido carboxílico I ($R_5 = -OH$). El ácido carboxílico se acopla entonces con la amina R^aNH_2 deseada mediante métodos conocidos en la materia y descritos anteriormente y en la sección de Ejemplos sintéticos a continuación para proporcionar el compuesto deseado.

- 15 Los compuestos anilina Ar_1NH_2 se preparan fácilmente a partir de intermediarios disponibles a nivel comercial mediante métodos conocidos en la materia. En el primer párrafo de esta sección se citan más referencias que hacen referencia al respecto.

Ejemplos sintéticos

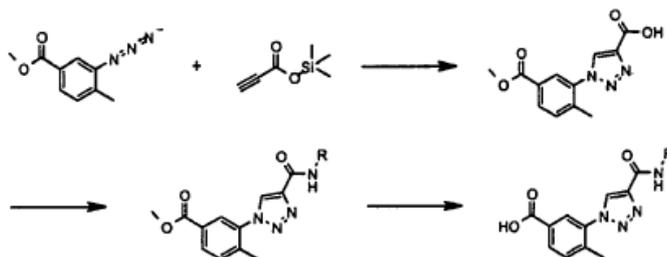
- 20 Intermediario 1; Intermediario 2



- 25 Una mezcla de 1,11g (6,27 mmol) de ácido 3-azido-4-metilbenzoico y 12,5 mmol de propiolato de alquilo ($HCCCO_2R$), se agitó en 4,2 mL de DMA a $110^\circ C$ en un tubo sellado durante toda la noche. La solución marrón resultante se vertió en agua, y el precipitado resultante se filtró, y luego se recrystalizó a partir de EtOH/ agua para proporcionar 1-(2-metil-5-carboxifenil)-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de alquilo. La recrystalización a partir de EtOH proporcionó triazol isoméricamente puro.

Intermediario	Propiolato de alquilo	R	Nombre
1	Propiolato de etilo	Et	1-(2-metil-5-carboxifenil)-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de etilo
2	Propiolato de metilo	Me	1-(2-metil-5-carboxifenil)-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de metilo

- 30 Intermediario 3; Intermediario 4

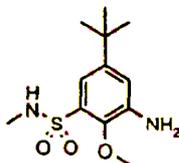


5 Se calentaron 3-azido-4-metil-benzoato de metilo (878 mg, 4,60 mmol) y propiolato de trimetilsililo (777 mg, 5,05 mmol) a 80°C en un tubo sellado durante toda la noche. El tubo se enfrió y el contenido se mezcló con 20 mL de MeOH. Tras 2 h, la mezcla se vertió en agua fría en rápida agitación, y el precipitado resultante se filtró y se secó bajo aire para proporcionar 823 mg de ácido 1-(5-metoxicarbonil-2-metilfenil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico.

10 El ácido triazolcarboxílico anterior (780 mg, 2,99 mmol) se disolvió en 6 mL de DMF y se agitó a TA mientras se añadían 1,8 g (4,73 mmol) de HATU. Una vez se disolvió el HATU, se añadieron lentamente 1,69 mL de iPr_2NEt , y el recipiente de reacción se situó en un baño a 0°C. Luego se añadió lentamente una amina (4,73 mmol) y el recipiente se calentó lentamente hasta TA. Tras 30 min, la mezcla se vertió en agua helada. Cuando se formó un precipitado, éste se filtró y se lavó con agua. De otro modo, la mezcla luego se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. En caso necesario, el residuo rojo resultante se sometió a cromatografía para proporcionar la amida pura. La amida se disolvió en 12 mL de MeOH y se le añadieron lentamente 2,23 mL de NaOH 4M. Tras agitar durante 2 h, la mitad del solvente se eliminó y se añadieron 100 mL de agua. El pH se ajustó a < 2 mediante la adición de HCl conc. El precipitado resultante se filtró y se secó, primero bajo un flujo de aire y segundo al vacío para proporcionar el intermediario 3 o 4.

Intermediario	Amina (RNH ₂)	Nombre
3	neopentilamina	ácido 3-[4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-[1,2,3]-triazol-1-il]-4-metil-benzoico
4	1-feniletilamina	ácido 4-metil-3-[4-(1-fenil-etilcarbamoil)-[1,2,3]-triazol-1-il]-benzoico

20 Intermediario 5



25 3-Amino-5-terc-butil-2-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida. A una solución de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenilamina (900 mg, 4,01 mmol) en 5 mL de HOAc se añadieron cuidadosamente 5 mL de HCl conc. La solución se enfrió en un baño de hielo/ sal. Una solución de 500 mg de $NaNO_2$ en 2 mL de agua se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla negra resultante se agitó durante 30 min a 0°C. Se introdujeron en una probeta 20 mL de HOAc y 400 mg de CuCl. Se burbujeó cuidadosamente SO_2 gaseoso a través de la mezcla durante 20 min, hasta que la mayoría de los sólidos se hubieron disuelto y el color cambió de verde amarillento a azul verdoso. Esta solución se enfrió hasta 0°C y se añadió la suspensión de la sal de diazonio a porciones en la solución de SO_2 . Se generó gas nitrógeno vigorosamente. Luego se añadió hielo (200 g) y la mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se extrajo con 100 mL de Et_2O , y el extracto se lavó con saturado hasta que todo el ácido se neutralizó (~7 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 25 mL de CH_3NH_2 2 M en MeOH, se agitó durante 30 min. y se concentró. El residuo resultante se disolvió en Et_2O (60 mL) y se lavó con HCl 1 M (3 x 20 mL), agua (20 mL), y salmuera (20 mL). El extracto se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La recristalización a partir de hexanos/ EtOAc proporcionó 380 mg de un polvo marrón pálido. M+ encontrado 303 (M+H).

Intermediario 6



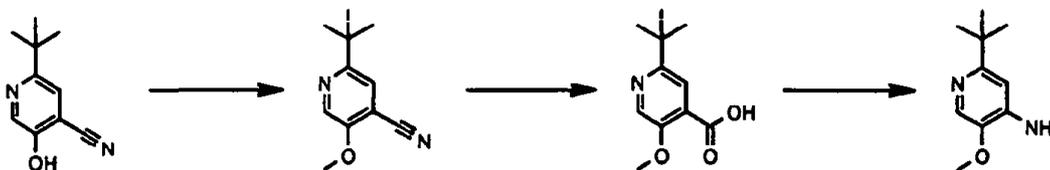
40 5-terc-butil-3-[1,3]dioxolan-2-il-2-metoxi-fenilamina: A una solución de 15,0 g (84,2 mmol) de 5-terc-butil-2-hidroxi-benzaldehído en MeCN a -30°C se añadieron 14,5 g (109,4 mmol) de tetrafluoroborato de nitronio. Se dejó subir la temperatura lentamente hasta -12°C a lo largo de 1 h. La mezcla se particionó entre $NaHCO_3$ saturado y EtOAc. La

capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre MgSO_4 . Tras su filtración y evaporación, se obtuvo 5-terc-butil-2-hidroxi-3-nitro-benzaldehído como un sólido amarillo. A una porción de este material (6,27 g, 28,1 mmol) en 40 mL de DMF se añadieron 19,4 g de K_2CO_3 en dos lotes. A esta mezcla se añadieron 6,12 mL (98,3 mmol) de MeI. La mezcla se agitó durante toda la noche, se filtró y se diluyó con EtOAc. Esta mezcla se lavó con agua, y el residuo de lavado luego se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía (EtOAc al 5% en hexanos) proporcionó 5,38 g de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído como un sólido blanquecino.

Una solución de 1,0 g (4,2 mmol) de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído, 1,18 mL de etilenglicol, y 0,4 g de pTSA hidrato en 50 mL de benceno se sometió a reflujo durante 24 h bajo condiciones de Dean-Stark. El benceno se evaporó y el aceite resultante se redisolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 saturado y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía (EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó 1,0 g de 2-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-[1,3]-dioxolano como un aceite amarillento.

A una solución de 841 mg (2,99 mmol) de 2-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-[1,3]-dioxolano en 30 mL de THF se añadieron 252 mg de Pd/C. La cámara de reacción se evacuó al vacío y se cargó con hidrógeno a partir de un balón. La solución se agitó a TA durante toda la noche. La solución se filtró a través de una capa de celite con EtOAc y el solvente se evaporó para proporcionar un sólido incoloro. La cromatografía (EtOAc al 35%/ hex.) proporcionó el intermediario 6 como un sólido incoloro.

Intermediario 7



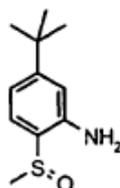
I-7

2-terc-butil-5-metoxi-piridin-4-ilamina: A una solución de 10,0 g (73,5 mmol) de 2-terc-butil-5-hidroxiisonicotinonitrilo ((a) J. Med Chem. 1981, 24, 115; (b) patente estadounidense N° 4.123.537) en MeCN/ MeOH (9:1, 20 mL) se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,48 mL, 8,52 mmol) seguido de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano, 4,30 mL, 8,52 mmol). La solución roja se agitó 18 h a TA y luego se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 2-terc-butil-5-metoxi-isonicotinonitrilo (1,10 g, 99%) como un aceite amarillo pálido que se utilizó si posterior purificación.

El nitrilo anterior (1,10 g, 5,68 mmol) se disolvió en H_2SO_4 (9,0 M, 6,0 mL) y se calentó hasta 120°C durante 8 h. La solución se enfrió hasta TA y se añadió lentamente NaOH (~2,0 g) para neutralizar la solución. La mezcla luego se diluyó con un volumen idéntico de KH_2PO_4 saturado y se extrajo varias veces con 2-propanol al 25% en cloroformo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-terc-butil-5-metoxi-isonicotínico (1,09 g, 92%) como un sólido marrón pálido que se utilizó sin posterior purificación.

Se añadió clorofornato de etilo (101 mL, 1,05 mmol) gota a gota a una solución fría de ácido 2-terc-butil-5-metoxiisonicotínico (200 mg, 0,96 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (183 mL, 1,05 mmol) en acetona (1,0 mL) a 0°C . La mezcla se agitó durante 0,5 h a 0°C , luego se calentó hasta TA y se agitó durante 0,5 h adicional. Se añadió una solución de NaN_3 (5,0 M en agua, 400 mL, 2,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Se añadió tolueno (2 mL) a los extractos combinados que se secaron a continuación sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 1 mL. La solución de tolueno resultante de la azida de acilo se añadió luego gota a gota a una solución a reflujo de alcohol de benzilo (120 mL, 1,15 mmol) en tolueno (1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h adicional. La concentración, seguida de la filtración del residuo a través de una capa de gel de sílice con dietiléter proporcionó un residuo que se disolvió inmediatamente en etanol/ agua (10:1, 3,0 mL) en un recipiente de hidrogenación de Parr y se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (al 20% sobre carbono, 20 mg). La reacción se situó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) y se agitó a TA durante 0,25 h. La solución se filtró luego a través de celite, se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el intermediario 7 (95 mg, al 56%) como un sólido blanco.

Intermediario 8



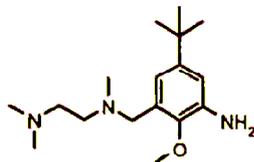
5-terc-butil-2-metanosulfinil-fenilamina: Se añadió anhídrido triflico (4,14 mL, 24,6 mmol) gota a gota a una solución de 2-nitro-4-terc-butilfenol (4,00 g, 20,5 mmol) y piridina (2,16 mL, 26,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0 °C. La solución amarilla se agitó 0,25 h a 0°C, se vertió sobre NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante filtración a través de una capa de gel de sílice (cloruro de metileno) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-terc-butil- 2-nitrofenilo (5,82 g, 87%) como un aceite amarillo pálido.

Se añadió tiometóxido sódico (1,86 g, 26,6 mmol) a una solución fría del triflato anterior (5,80 g, 17,7 mmol) en DMF (35 mL) a 0°C. La solución roja se calentó hasta TA durante 0,75 h, se vertió sobre NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se extrajo con hexano. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar una mezcla (1:1) del producto tioéter y 2-nitro-4-terc-butilfenol. El residuo se purificó mediante recristalización a partir de hexano para proporcionar un precipitado amarillo que se eliminó por filtración y se lavó con hexano. El filtrado restante se concentró y se sometió a cromatografía (dietiléter al 3% en hexanos). Los productos purificados se combinaron para proporcionar 4-terc-butil-1-metilsulfanil-2-nitro-benceno (2,19 g, al 55%) como un sólido brillante amarillo.

Se añadió peryodato sódico (1,23 g, 5,76 mmol) en agua (2,0 mL) a una solución del anterior tioéter (1,08 g, 4,80 mmol) en MeOH/ THF (2:1, 15 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 24 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con Et₂O y se lavó con agua y NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en CH₂Cl₂) proporcionó 4-terc-butil-1-metanosulfinil-2-nitro-benceno (1,05 g, al 91%) como un sólido blanco.

Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,84 g, 12,6 mmol) a una solución del anterior sulfóxido (1,01 g, 4,19 mmol) en EtOAc (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,25 h tras lo que la solución pasó a ser de color rojo. La solución se enfrió a TA y se vertió en NaOH 2,0 M. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en Et₂O y se extrajo (3x) con HCl 1,0 M. El pH de las fases acuosas combinadas se ajustó a pH = 10 con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermediario 8 (693 mg, 78%) como un sólido blanco.

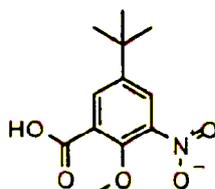
Intermediario 9



N-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-bencil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina: Se disolvió parcialmente 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído (1,01 g, 4,257 mmol) en 20 mL de MeOH caliente, y se añadieron 0,2 mL de HOAc. Se añadió N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (0,61 mL, 4,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. El recipiente de reacción se situó luego en un baño a 0°C, y se añadieron 535 mg (8,51 mmol) de NaBH₃CN. La mezcla se agitó durante toda la noche, luego se añadió NaHCO₃ ac. y la mezcla se concentró hasta casi la mitad del volumen. La mezcla resultante se particionó luego entre EtOAc y NaHCO₃ sat. El extracto se lavó con salmuera. Los residuos de lavado se extrajeron una vez con EtOAc y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ antes de que se filtraran y se concentraran. La cromatografía (MeOH al 1-7,5% (NH₄OH al 0,5%) en diclorometano) proporcionó 704 mg de N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina como un aceite rojo.

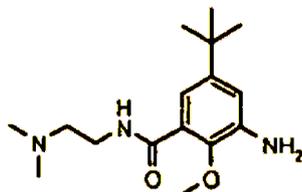
A 700 mg (2,16 mmol) del anterior nitroanilsol en 10 ml de HOAc al 1% se añadieron 70 mg de Pd/C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con MeOH, se concentró hasta un volumen bajo, se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃. El producto de lavado se extrajo dos veces más con EtOAc, y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ antes de que se filtraran y se concentraran para proporcionar 521 mg del intermediario 9.

Intermediario10



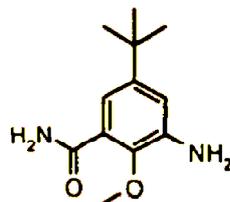
Ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico: A una suspensión de 2,10 g (10,1 mmol) de ácido 2-metoxi-5-terc-butylbenzoico en 6 mL de H₂SO₄ conc. Enfriado en un baño de hielo se añadió gota a gota una solución de 1 mL (11,1 mmol) de HNO₃ en 2 ml de H₂SO₄. La mezcla se agitó, se calentó de 0°C a TA a lo largo de 3 h. La mezcla se vertió luego en hielo picado y el precipitado resultante se filtró y se secó. La recristalización a partir de agua/ EtOH 1:1 (8 mL/ g) proporcionó 1,4 g del producto intermediario 10.

Intermediario11



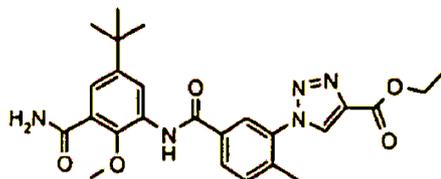
3-Amino-5-terc-butyl-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metoxi-benzamida: Una mezcla de 2,15 g (8,49 mmol) de intermediario 10 y 1,90 g (16,0 mmol) de SOCl₂ en 20 ml de CH₂Cl₂ se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂, se enfrió en un baño de hielo, y se añadieron 2,23 ml (16,0 mmol) de Et₃N y 1,09 mL (9,35 mmol) de N,N-dimetiletildiamina. La mezcla se agitó durante toda la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2,0 g de ácido 2-metoxil-3-nitro-5-terc-butylbenzoico como un aceite amarillo. Este material (2,90 g, 8,97 mmol) y 500 mg de Pd/C en 100 ml de EtOAc se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante toda la noche. Se añadieron 100 mg más de Pd/C y la mezcla se agitó y se mantuvo 48 h adicionales bajo una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar 2,6 g de intermediario 11.

Intermediario12



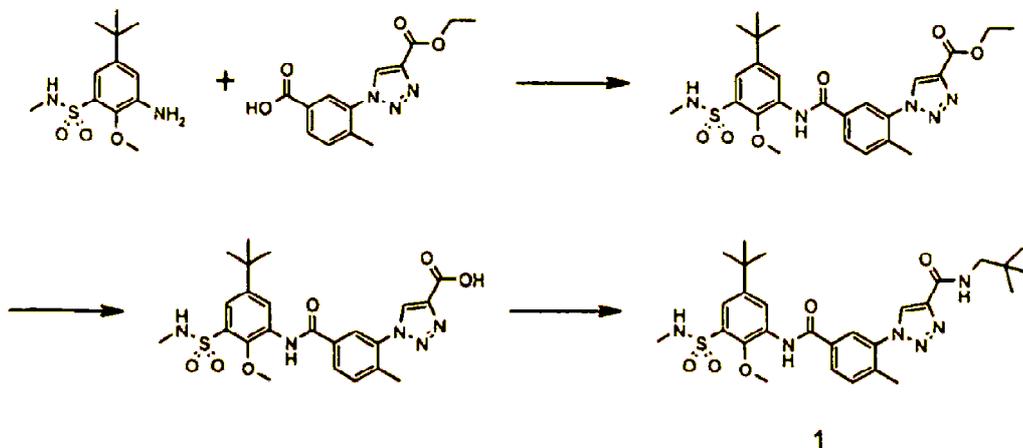
3-Amino-5-terc-butyl-2-metoxi-benzamida: Una mezcla de 2,00 g (7,90 mmol) del intermediario 10 y 1,90 g (16,0 mmol) de SOCl₂ en 20 ml de CH₂Cl₂ se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂, se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 2,23 ml (16,0 mmol) de Et₃N y 2 mL de NH₄OH conc. La mezcla se agitó durante 2 h y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2,0 g de ácido 2-metoxil-3-nitro-5-terc-butylbenzoico como un aceite amarillo. Este material (2,00 g, 7,93 mmol) y 400 mg de Pd/ C en 100 ml de EtOAc se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1,75 g del intermediario 12.

Intermediario13



1-[5-(5-terc-butyl-3-carbamoyl-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de etilo: se disolvió el intermediario 1 (339 mg, 1,23 mmol) en una mezcla de 20 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de THF y luego se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (162 mL) seguido de 15 mL de DMF, lo que causó un vigoroso burbujeo. La solución amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y luego el solvente se eliminó al vacío. El sólido beige pálido se resuspendió luego en 30 mL de CH₂Cl₂, luego se añadieron 260 mg (1,17 mmol) del intermediario 12 seguido de inmediatamente de 2,6-lutidina (430 mL), y la suspensión amarilla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre EtOAc (150 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y el precipitado resuspendido en la fase acuosa se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 225 mg del intermediario 13.

Ejemplo 1

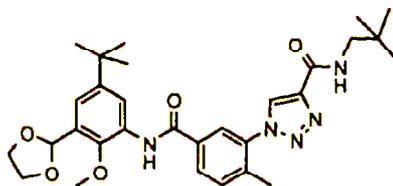


(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfamoil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: El intermediario 1 (138 mg, 0,500 mmol) se resuspendió en 2 mL de CH₂Cl₂ bajo nitrógeno. Se añadió cloruro de oxalilo (0,7 mL de sol. 2,0 M en CH₂Cl₂; 1,4 mmol), seguido de DMF catalítico. Se produjo gas a medida que la mezcla se agitaba a TA durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo resultante se secó al vacío. El residuo seco se disolvió en 3 mL de CH₂Cl₂ y se añadió una solución de 122 mg (0,448 mmol) del intermediario 5 y 0,5 mL de trietilamina en 3 mL de CH₂Cl₂. Esta solución se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió EtOAc (150 mL) y la mezcla se lavó con HCl 2 N (50 mL), NaHCO₃ saturado (50 mL) y salmuera (100 mL). El extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 235 mg de 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfamoil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de etilo como una espuma ligeramente marrón.

El éster anterior (230 mg, 0,434 mmol) se disolvió en 7 mL de MeOH. Se añadió a TA una solución de 250 mg (5,99 mmol) de LiOH en 2 mL de agua. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche, luego se acidificó con HCl 4N y se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 223 mg de ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfamoil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico como una espuma marrón (>90% mediante LCMS).

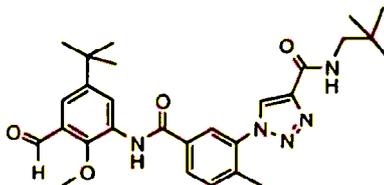
A 220 mg (0,439 mmol) del ácido anterior y 100 mg de HOBt hidrato en 3 mL de DMF se añadieron 100 mg de clorhidrato de EDC. Tras agitar durante 5 min., se añadieron 102 mL (0,872 mmol) de neopentilamina. La mezcla se agitó durante 12 h, se diluyó en 80 mL de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (15 mL) y salmuera (3 x 50 mL). El extracto se secó sobre MgSO₄. La cromatografía (de 0% a 50% de EtOAc en hexanos) proporcionó 122 mg de una espuma blanca del ~85% de pureza. La recristalización a partir de Et₂O/ hexanos proporcionó 68 mg del Ejemplo 1. ESI MS m/z 594 [C₂₈H₃₈N₆O₅S]⁺.

Ejemplo 2



(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3,1,3-dioxolan-2-il-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: El intermediario 3 (210 mg, 0,664 mmol) y el intermediario 6 (167 mg, 0,664 mmol), junto con 379 mg de HATU, 45 mg de HOAt y 0,35 mL de Et₃N se agitaron a temperatura ambiente en 2,5 mL de DMF durante toda la noche. La reacción se particionó entre EtOAc y agua en un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se sometió a cromatografía (MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂) para proporcionar 275 mg de 2 como una espuma amarilla. M⁺: encontrado 550 (M+H).

Ejemplo 3

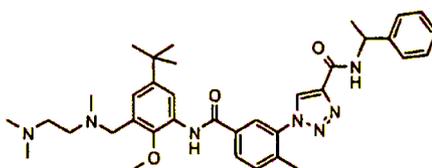


(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-(5-(5-terc-butil-3-formil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico: A una solución de 275 mg (0,500 mmol) del Ejemplo 2 en 14 mL de MeOH se añadieron 7 mL de HCl acuoso 2 N. La mezcla se agitó durante toda la noche y se particionó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 215 mg de una espuma blanquecina.

Procedimiento general para la aminación reductiva del Ejemplo 3: A una solución de 40 mg (0,079 mmol) del Ejemplo 3 n 2,5 mL de DCE y 54 mL de AcOH enfriados en un baño de hielo se añadieron 1,98 mmol de la amina. La solución se dejó alcanzar la temperatura ambiente a lo largo de 30 min. En este punto se añadieron los 42 mg (0,40 mmol) de (AcO)₃NaBH. La mezcla se agitó durante toda la noche, y luego se particionó entre EtOAc y NH₄OH acuoso al 3%. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía (MeOH al 0-5% (NH₄OH al 0,05%) en diclorometano) proporcionó el producto puro.

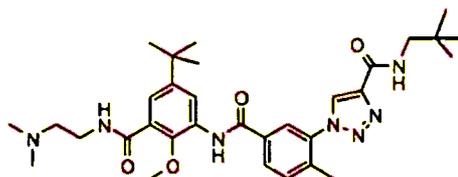
Ejemplo	Amina	Producto
Ejemplo 4	dimetilamina	(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
Ejemplo 5	1-metil-piperazina	(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
Ejemplo 6	dimetil-(S)-pirrolidin-3-il-amina	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-3-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
Ejemplo 7	morfolina	(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-morfolin-4-ilmetilfenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
Ejemplo 8	N,N,N'-tetrametiletildiamina	(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Ejemplo 9



(1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico: Se disolvieron el intermediario 4 (83 mg, 0,237 mmol) y HATU en 1 mL de DMF tras enfriarse a 0 °C. Luego se añadió el intermediario 9 (63 mg, 0,215 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, y el extracto se lavó con salmuera. Los residuos de lavado se extrajeron una vez más con EtOAc, y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (MeOH al 0-6,5% (NH₄OH al 0,1%) en CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo 9 como un sólido blanco.

Ejemplo 10

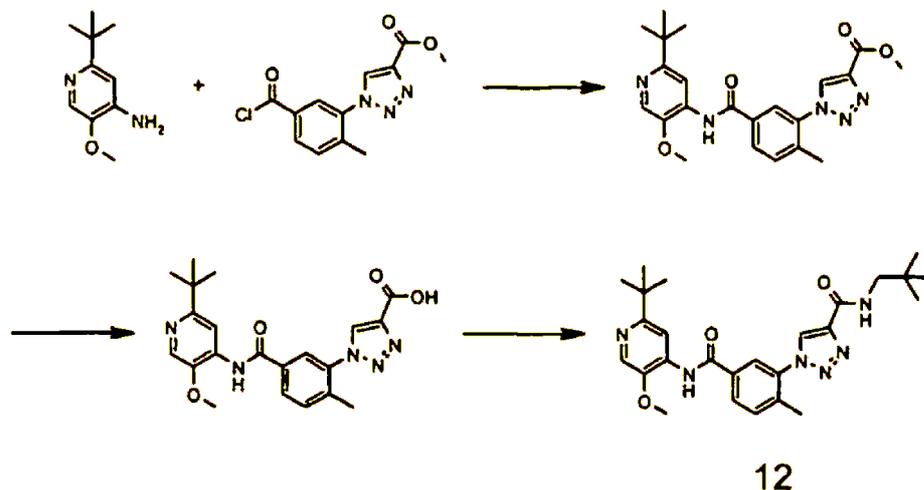


(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico: Se disolvieron el intermediario 11 (90 mg, 0,284 mmol) y 162 mg (0,426 mmol) de HATU en 1 mL de DMF tras enfriarlo a 0 °C. Luego se añadieron el intermediario CA (83 mg, 0,284 mmol) y 80

mL de iPr_2NEt y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, y el extracto se lavó con salmuera. Los residuos de lavado se extrajeron una vez más con EtOAc, y los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía (MeOH al 0-6,5% (NH_4OH al 0,1%) en CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo 10 como un sólido blanco.

5

Ejemplo 12



12

Se añadió 1-(5-clorocarbonil-2-metil-fenil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de metilo (90 mg, 0,322 mmol) a una solución del intermediario 7 (58 mg, 0,322 mmol) y N,N -diisopropiletilamina (112 mL, 0,644 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a TA. La solución se agitó a TA durante 2 h y luego se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía (acetato de etilo al 50% en CH_2Cl_2) proporcionó 1-[5-(2-terc-butil-5-metoxi-piridin-4-ilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de metilo (105 mg, 78%) como un sólido blanco.

15

Se añadió lentamente $LiOH$ (1,0 M en agua, 546 mL, 0,546 mmol) a una solución del anterior éster de metilo (105 mg, 0,248 mmol) en THF (600 mL). Se añadió metanol (~50 mL) a la mezcla de reacción hasta que pasó a ser homogénea. La solución se agitó a TA durante 0,5 h, y luego se añadió HCl (2,0 M en éter de dietilo, 273 mL, 0,546 mmol) y la solución se concentró hasta sequedad. El sólido blanco bruto ácido 1-[5-(2-terc-butil-5-metoxi-piridin-4-ilcarbamoyl)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico se utilizó sin posterior purificación.

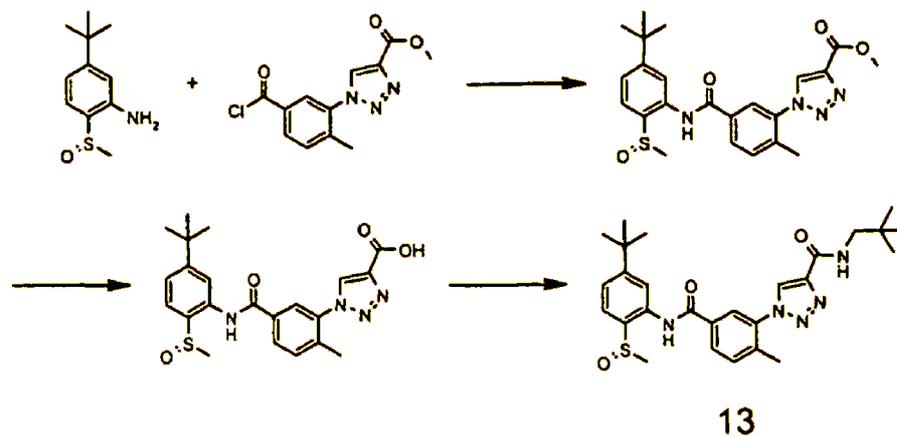
20

El ácido anterior (0,248 mmol) y HATU (141 mg, 0,372 mmol) se combinaron en DMF (500 mL) y se agitaron durante 5 min. a TA. Se añadió neopentilamina (39 mL, 0,372 mmol) a la mezcla de reacción seguida de N,N -diisopropiletilamina (173 mL, 0,992 mmol). La solución se agitó a TA durante 18 h y luego se vertió sobre agua helada. El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó varias veces con agua y se secó en un horno de vacío a $50^\circ C$ para proporcionar el Ejemplo 12 (120 mg, al 99%) como un sólido blanco: pf $181-182^\circ C$ (dec.); ESI MS m/z 479 [$C_{26}H_{34}N_6O_3 + H$] $^+$.

25

Ejemplo 13

30



13

Se añadió 1-(5-clorocarbonil-2-metil-fenil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de metilo (137 mg, 0,492 mmol) a una solución del intermediario 8 (104 mg, 0,492 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (171 mL, 0,984 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) a 0°C. La solución se agitó a TA durante 18 h, luego se vertió sobre NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-[5-(5-terc-butil-2-metanosulfinil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxilato de metilo (155 mg, al 70%) como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación.

Se añadió lentamente LiOH (1,0 M en agua, 784 mL, 0,784 mmol) a una solución del éster anterior (155 mg, 0,341 mmol) en THF (1,0 mL). Se añadió metanol (100 mL) a la mezcla de reacción hasta que quedó homogénea. La solución se agitó a TA durante 1 h, se concentró y el residuo se disolvió en KH₂PO₄ saturado. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El sólido blanco bruto ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metanosulfinil-1-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico (136 mg, al 91 %) se utilizó inmediatamente sin posterior purificación.

Se combinaron el ácido anterior (136 mg, 0,309 mmol) y HATU (176 mg, 0,464 mmol) en DMF (620 mL) y se agitaron durante 5 min. a TA. Se añadió neopentilamina (55 mL, 0,464 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de N,N-diisopropiletilamina (161 mL, 0,927 mmol). La solución se agitó a TA durante 18 h y luego se vertió sobre agua helada. El precipitado blanco se separó por filtración y se lavó varias veces con agua. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo 13 (91 mg, al 58%) como un sólido blanco: pf 74-78 °C (dec.); ESI MS m/z 510 [C₂₇H₃₅N₅O₃S + H]⁺

Métodos de utilización

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos métodos para la utilización de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos aquí descritos bloquean de forma efectiva la producción de citoquinas inflamatorias a partir de las células. La inhibición de la producción de citoquinas es un método atractivo para prevenir y tratar una serie de enfermedades mediadas por citoquinas o estados asociados con un exceso de producción de citoquinas, por ejemplo, enfermedades y condiciones patológicas que involucran inflamación. Por lo tanto, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones como las que se describen en la sección de Antecedentes, lo que incluye los siguientes estados y enfermedades: osteoartritis, aterosclerosis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, daño por reperfusión, asma, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino dependiente, artritis reumatoide, síndrome de choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, diabetes, enfermedades de intestino inflamatorio, dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, sólo o tras terapia trombolítica, daño térmico, síndrome de distrés respiratorio en el adulto (ARDS), daño en múltiples órganos secundario a un traumatismo, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos, y enterocolitis necrotizante, complicaciones que incluyen la restenosis tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea, artritis traumática, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fallo cardíaco congestivo. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para la terapia anticoagulante o fibrinolítica (y las enfermedades o estados relacionados con esta terapia) como se describe en la publicación estadounidense N° US 2004-0033222 A1.

Los compuestos de la invención también son inhibidores de la Map quinasa p38, y por lo tanto serán útiles para el tratamiento de enfermedades oncológicas y otras enfermedades mediadas por citoquinas y estados relacionados con la Map quinasa p38 como se conoce en la materia. El análisis de la actividad de la Map quinasa p38 puede realizarse mediante métodos conocidos. Véase, por ejemplo, Branger, J. et al, The Journal of Immunology, (2002), 168:4070-4077, y las 46 referencias que se citan allí, cada una de ellas incorporada aquí como referencia en su totalidad. Las enfermedades oncológicas incluyen pero no se limitan a los tumores sólidos, como el cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen los linfomas, sarcomas y leucemias.

Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan al carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Ejemplos de cáncer del tracto respiratorios incluyen, pero no se limitan al carcinoma de pulmón de células grandes y de células pequeñas, así como el adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma.

Ejemplos de cáncer de cerebro incluyen, pero no se limitan al glioma del tronco encefálico, óptico e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores de la pituitaria, neuroectodermales y pineales.

Ejemplos de tumores del sistema nervioso periférico incluyen, pero no se limitan al neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y tumores en la vaina de nervios periféricos.

- Ejemplos de tumores del sistema endocrino y exocrino incluyen, pero no se limitan al carcinoma de tiroides, carcinoma adrenocortical, feocromocitoma y tumores carcinoides.
- 5 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan al cáncer de próstata y de testículos.
- Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan al cáncer de endometrio, cérvix, ovarios, vagina y vulva, así como el sarcoma uterino.
- 10 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan al cáncer anal, de colon, colorectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.
- Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan al cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter y uretra.
- 15 Los cánceres en el ojo incluyen, pero no se limitan al melanoma intraocular y al retinoblastoma.
- Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan al carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), hepatoblastoma, colangiocarcinoma (carcinoma de los ductos biliares intrahepáticos), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.
- 20 Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan al carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.
- 25 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan al cáncer de laringe/ hipofaringe/ nasofaringe/ orofaringe, y del labio y la cavidad oral.
- Los linfomas incluyen, pero no se limitan al linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T y linfoma del sistema nervioso central.
- 30 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan al sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, angiosarcoma y rhabdomioma.
- 35 Las leucemias incluyen, pero no se limitan a la leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica y leucemia de células pilosas.
- Las discrasias de las células plasmáticas incluyen, pero no se limitan al mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström.
- 40 Estos trastornos están bien caracterizados en el hombre, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- 45 Para su uso terapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquiera forma de dosificación convencional de cualquier forma convencional. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a la vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinovial, mediante infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferibles son el oral e intravenoso.
- 50 Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que potencian la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan una disolución o dispersión mejoradas, aumentan la actividad inhibitoria, proporcionan una terapia adjunta, y similares, lo que incluye otros ingredientes activos. De forma ventajosa, tales terapias de combinación utilizan dosis menores de los agentes terapéuticos convencionales, evitando así su posible toxicidad y efectos colaterales adversos que aparecen cuando estos agentes se utilizan en monoterapia. Los compuestos anteriormente descritos pueden combinarse físicamente con los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. Al respecto puede hacerse referencia a Cappola et al.: patente estadounidense N° 6.565.880, incorporada aquí como referencia en su totalidad. De forma ventajosa, los compuestos pueden administrarse entonces juntos en una única forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos alrededor del 5%, pero más preferiblemente al menos de aproximadamente un 20%, de un compuesto de fórmula (I) (p/p) o una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y está dentro de la competencia de los expertos en la materia. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse separadamente (en serie o en paralelo). La dosificación por separado permite una mayor flexibilidad del régimen de dosificación.
- 60
- 65 Como se ha mencionado anteriormente, las formas de dosificación de los compuestos aquí descritos incluyen a transportadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables y conocidos para los expertos en la materia. Estos

transportadores y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en la celulosa. Las formas de dosificación preferibles incluyen los comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastillas, jarabes, polvos reconstituibles, granulados, supositorios y parches transdérmicos. Los métodos para la preparación de tales formas de dosificación son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª Ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y las necesidades son bien conocidas en la materia y pueden seleccionarse por los expertos en la materia de entre los métodos disponibles y técnicas adecuadas para un paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación oscilan entre alrededor de 1-1000 mg/ dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis diaria puede ser suficiente, pueden administrarse hasta 5 dosis diarias. Para las dosis orales, pueden ser necesarios hasta 2000 mg/ día. Al respecto puede hacerse referencia a la publicación estadounidense N° 2003-0118575 A1. Como el experto en la materia apreciará, dosis inferiores o superiores pueden ser necesarias dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, los regímenes de dosificación y tratamiento específicos dependerán de factores como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y curso del trastorno del paciente o disposición a éste, y el juicio del clínico que lo esté tratando.

Ensayos biológicos

Inhibición de la producción de TNF en las células THP

La inhibición de la producción de citoquinas puede observarse midiendo la inhibición del TNF α en células THP estimuladas con lipopolisacárido (por ejemplo, véase W. Prichett et al., 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). Todas las células y reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4 mM), penicilina y estreptomina (50 unidades/ ml de cada una) y suero fetal bovino (FBS al 3%) (GIBCO, todas las concentraciones son finales). El ensayo se realizó bajo condiciones estériles; sólo la preparación del compuesto de prueba era no estéril. Las soluciones de reserva iniciales se realizaron en DMSO, seguido de una dilución en RPMI 1640 a una concentración dos veces superior a la final deseada en el ensayo. Se añadieron células confluentes THP.1 (2×10^6 células/ ml, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, MD) a placas de cultivo de polipropileno de 96 pocillos de fondo redondeado (Costar 3790; estériles) que contenían 125 μ l del compuesto de prueba (concentrado al doble) o vehículo DMSO (controles, blancos). La concentración de DMSO no superó un 0,2% final. La mezcla de células se dejó preincubando durante 30 min., a 37°C y con CO₂ al 5%, previamente a su estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 mg/ ml final; Siga L-2630, del E.coli serotipo 0111.B4; almacenado como una solución a 1 mg/ ml en H₂O destilada analizada para endotoxinas a -80°C). Los blancos (no estimuladas) recibieron vehículo H₂O; y el volumen de incubación final fue de 250 μ l. Durante toda la noche se procedió a la incubación (18-24 h) como se ha descrito anteriormente. El ensayo se finalizó centrifugando las placas durante 5 min. a temperatura ambiente, a 1600 rpm (400 x g); y los supernadantes se transfirieron a placas de 96 pocillos limpias y se almacenaron a -80°C hasta que se analizó el TNF α humano mediante un equipo de ELISA disponible a nivel comercial (Biosource N° cat. KHC3015, Camarillo, CA). Los datos se analizaron mediante una no lineal (acuación de Hill) para generar una curva de dosis-respuesta utilizando el sistema de programario SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor CI₅₀ calculado es la concentración del compuesto de prueba que causó una disminución del 50% de la producción máxima de TNF α .

Los compuestos preferibles poseen una CI₅₀ < 1 μ M en este ensayo.

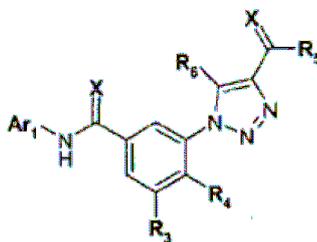
Inhibición de otras citoquinas

Mediante métodos similares utilizando células monocíticas de sangre periférica, los estímulos apropiados y equipos de ELISA disponibles a nivel comercial (u otros métodos de detección como el radioinmunoensayo) para una citoquina particular, puede demostrarse la inhibición de IL-1 beta, GM-CSF, IL-6 e IL-8 por los compuestos preferibles (por ejemplo, véase J.C. Lee et al., 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

Todas las referencias citadas en esta solicitud, incluyendo las revistas científicas y publicaciones de patente, y las respectivas citas de cada uno de esos documentos, se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

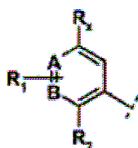
1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en el que:

Ar₁ se escoge de entre los siguientes anillos (i), (ii) o (iii):



(i)

10

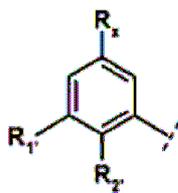
en los que uno de A o B es nitrógeno y el otro es carbono, R₁ está covalentemente unido a cualquiera de A o B, y cuando el nitrógeno es N-R₁ el doble enlace entre A y B no está presente;

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

15

o R₁ se escoge entre alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, alcoxilo C1-5 o cicloalcoxilo C3-7, alquiltiol C1-5 o cicloalquiltiol C3-7, acilo C1-5, alcoxicarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, heterociclo, heteroarilo, ornitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

20



(ii)

25

R₂ se escoge entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxialquilo C1-5, oxo, alquil C1-5 S(O)_m-, o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, arilo o arilalquilo C1-5;

en el que

30

R₁' se escoge entre H, alquil C1-5 S(O)_m-, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, alcoxilo C1-5 o cicloalcoxilo C3-7, alquiltiol C1-5, cicloalquiltiol C3-7, acilo C1-5, alcoxicarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, heterociclo, heterocicloalquilo C1-6, heteroarilo, heteroarilalquilo C1-6, o nitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

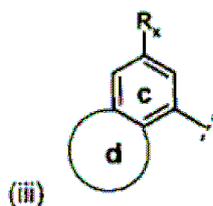
35

R₂' se escoge entre nitrilo, alquil C1-5 S(O)_m-, J-O-C(O)-O-, NH₂-C(O)-(CH₂)_n-, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxialquilo C1-5 o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, arilo o arilalquilo C1-5;

40

en el que c es un anillo benzo fusionado al anillo d que es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

45



cada R_x se escoge entre alquilo C1-6 o cicloalquilo C3-7 cada uno estando opcionalmente sustituido por alquilo C1-3 y opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, acilo C1-4, aroilo, alcoxi C1-4, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, halógeno, alcocarbonilo C1-6, carbociclosulfonilo y

-SO₂-CF₃;

m y n son 0, 1 o 2

y en el que R_c se escoge entre hidrógeno o alquilo C1-5;

J se escoge entre alquilo C1-10 y carbociclo cada uno opcionalmente sustituido por R_b ;

R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxialquilo C1-5 o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, arilo o arilalquilo C1-5;

R_5 es un enlace, -O-, -S-, -N<, -NH-, C(O), una cadena lineal escogida entre -NH(CR₇R₈)_r-, -(CR₇R₈)_r-, -O(CR₇R₈)_r-, -C(C)-C (CR₇R₈)_r-, -S(CR₇R₈)_r-, C(O)(CR₇R₈)_r- y -C(O)NH(CR₇R₈)_r-, en el que r es de 1 a 5 y cada uno de los anteriores R_5 está sustituido además por R_a ,

o R_5 es un sistema en anillo escogido entre arilo, heteroarilo o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido por R_a ;

R_a y R_b se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-5, hidroxialquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, carbociclo, heterociclo, heteroarilo, alcoxi C1-5, tioalquilo C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-5, acilo C1-5, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, cada uno de los anteriores está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, o R_a y R_b están escogidos entre alquilsulfonilamino C1-5, hidroxilo, oxo, halógeno, nitro y nitrilo, y

X es O o S

con la condición que los compuestos

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

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

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

no estén incluidos;

o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en los que

el isómero deberá entenderse que incluye cualquiera de los compuestos de fórmula (I) que contiene uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas de diastereoméricas y diastereómeros individuales.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

si A_{r1} es (i) entonces:

R_1 se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, alcóxido C1-5 o nitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcóxido, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

R_2 se escoge entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, alquil C1-5 alcoxi C1-5, hidroxilo, hidroxialquilo C1-5, oxo, alquil C1-5 S(O)_m-, o amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo C1-5, fenilo o fenilalquilo C1-5;

si A_{r1} es (ii) entonces:

$R_{1'}$ se escoge entre H, alquilo C1-6, alquil C1-5 S(O)_m-, alcóxido C1-5 alquiltiol C1-5, NH₂-C(O)-(CH₂)_n-, heterociclo, heterocicloalquilo C1-6, heteroarilo, o nitrilo, cada uno de los anteriores cuando sea posible está opcionalmente parcialmente o totalmente halogenado o está opcionalmente sustituido además con alquilsulfonilamino, alcóxido, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, oxo, nitro, y nitrilo;

R_2 , se escoge entre alquil C1-5 S(O)_m-, J-O-C(O)-O-, alquilo C1-5, alcoxi C1-5;

o si A_{r1} es (iii) entonces:

el anillo d es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 y en el que

si Ar₁ es (i) entonces:

R₁ se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-6 o nitrilo;

R₂ se escoge entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, oxo o alquil C1-5 S(O)_m-;

si Ar₁ es (ii) entonces:

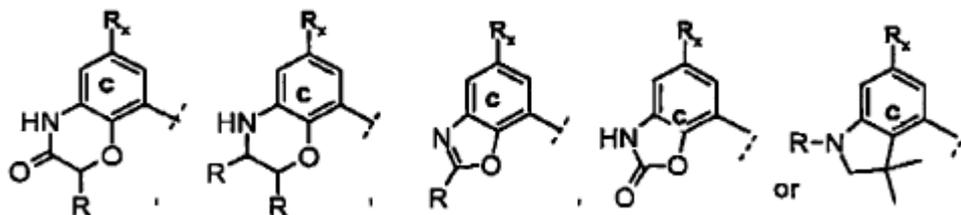
R₁' se escoge entre H, alquilo C1-6, alquil C1-5 S(O)_m-, alcoxi C1-5 alquiltiol C1-5, NH₂-C(O)-(CH₂)_n-,

morfolino alquilo C1-6, heteroarilo escogido entre pirazol, triazol, imidazol y tetrazol, y nitrilo;

R₂' se escoge entre alquil C1-5 S(O)_m-, J-O-C(O)-O-, alquilo C1-5, alcoxi C1-5;

o si Ar₁ es (iii) entonces:

el anillo d es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros de forma que los anillos c y d se fusionan para formar lo siguiente:



en el que R es H o alquilo C1-3;

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en la que

J se escoge entre alquilo C1-10, arilo o cicloalquilo C3-7 cada uno opcionalmente sustituido por R_b;

R_x se escoge independientemente entre alquilo C1-6 que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi C1-4, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, fenilsulfonilo y -SO₂-CF₃;

r es 1-4;

R_a y R_b se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-5, alqueno C2-5, alquino C2-5, cicloalquil C3-8 alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, tioalquilo C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-5, acilo C1-5, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-5, acilamino C1-5, sulfonilamino C1-5, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo o R_a y R_b se escogen entre; heterociclo escogido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidinilo, sulfuro de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, sulfona de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y sulfona de tetrametileno y heteroarilo escogido entre aziridinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pinolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]piridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo;

R₇ es hidrógeno;

y X es O.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que

R₅ es: -O-, -S-, -NH-, C(O), una cadena lineal escogida entre -NH(CR₇R₈)_r-, -(CR₇R₈)_r-, -O(CR₇R₈)_r-, -C(O)-O(CR₇R₈)_r-, -S(CR₇R₈)_r-, C(O)(CR₇R₈)_r- y -C(O)NH(CR₇R₈)_r-, en el que r es 1 a 3 y cada uno de los anteriores R₅ está sustituido además por R_a

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que

J es alquilo C1-10;

R_x se escoge independientemente entre alquilo C1-6 que puede estar opcionalmente parcialmente o completamente halogenado y alcoxi C1-3, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado;

R₃ y R₄ se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-3 y cloro;

R₆ se escoge entre hidrógeno y amino;

R₅ es: -NH-, C(O), una cadena lineal escogida entre -NH(CR₇R₈)_r-, -(CR₇R₈)_r-, -O(CR₇R₈)_r-, -C(O)-O(CR₇R₈)_r-, C(O)(CR₇R₈)_r- y -C(O)NH(CR₇R₈)_r- en el que r es 1-2 y cada uno de los anteriores R₅ está sustituido además por R_a

Ra y Rb se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C1-5, Cicloalquil C3-7 alquilo C0-2, arilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-3, acilo C1-3, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, sulfonilamino C1-3, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo;

5 o Ra se escoge entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, aziridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que

J es alquilo C1-5;

10 Rx se escoge independientemente entre alquilo C1-5 que puede estar opcionalmente parcialmente o completamente halogenado y alcoxi C1-2, que puede estar opcionalmente, parcialmente o completamente halogenado;

R3 es hidrógeno;

R4 se escoge entre hidrógeno y metilo;

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

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que

R3 es hidrógeno;

R4 es metilo;

20 Ra se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-5, Cicloalquil C3-6 alquilo C0-2, fenilo, alcoxi C1-5, amino, alquilamino C1-5, dialquilamino C1-3, acilo C1-3, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-3, C1-3 acilamino, hidroxilo, halógeno;

o Ra se escoge entre morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que

Ra se escoge entre hidrógeno, alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, alcoxi C1-5, alcocarbonilo C1-5, aciloxi C1-3, acilamino C1-3, hidroxilo, halógeno;

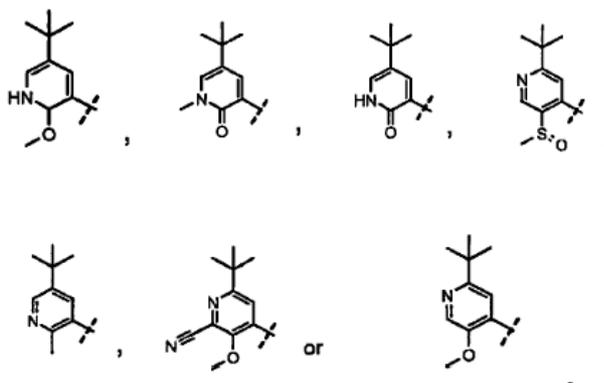
o Ra se escoge entre morfolinilo, piperidinilo y piridinilo.

30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que

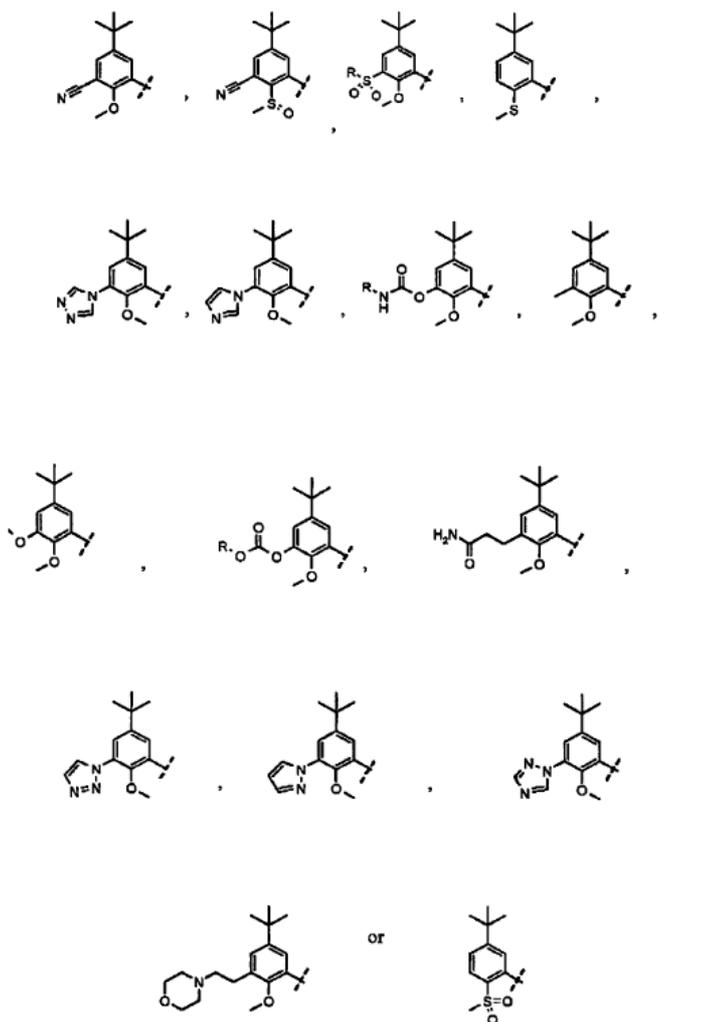
R5 es -NH(CR₇R₈)_r-Ra, en el que Ra se escoge entre fenilo, morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, alquilo C1-5 y alcoxi C1-3.

35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que

Ar1 es



o Ar1 es:



en el que R es H o alquilo C1-3.

5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 escogido entre:

- (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfamoil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-1,3-dioxolan-2-il-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- 10 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- 15 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-3-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- 20 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-[5-terc-butil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-2-metoxifenilcarbamoil]-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- ((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
- 25 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(2-terc-butil-5-metoxi-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y
- (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metanosulfinil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en los que

5 el isómero deberá entenderse que incluye cualquiera de los compuestos de fórmula (I) que contiene uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas de diastereoméricas y diastereómeros individuales.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 escogido entre

- 10 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-ciano-2-metanosulfinil-fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
15 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(6-terc-butil-2-ciano-3-metoxi-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-trifluorometanosulfonyl-fenilcarbamoil)-2-
metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-metanosulfinil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-
1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
20 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(2-terc-butil-5-metanosulfinil-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-
metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
25 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-
4-carboxílico ácido
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(6-terc-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-
fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
30 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-
metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilcarbamoil)-
2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
35 [1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metanosulfonyl-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
40 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metil-
fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-
ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
45 [1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-
1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pirazol-1-il-fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
50 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-
1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[1,2,4]triazol-4-il-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-
1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-imidazol-1-il-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-
55 [1,2,3]triazol-4-carboxílico
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2,3-dimetoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
Carbonato de 5-terc-butil-3-{3-[4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-benzoilamino)-2-
metoxi-fenilo
60 Metil-carbamato de 5-terc-butil-3-{3-[4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-benzoilamino)-
2-
metoxifenilo
(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1H-
[1,2,3]triazol-4-carboxílico
65 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(1-acetil-6-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilcarbamoil)-2-
metil-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-{5-[5-terc-butil-3-(2-carbamoil-etil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

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

5 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[5-(5-terc-butil-3-carbamoil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico o

o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en los que

10 el isómero deberá entenderse que incluye cualquiera de los compuestos de fórmula (I) que contiene uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas de diastereoméricas y diastereómeros individuales.

14. Una composición farmacéutica que contienen una cantidad farmacéuticamente efectivo de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más transportadores y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad oncológica.

20 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o condición escogida entre osteoartritis, aterosclerosis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, daño por reperfusión, asma, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino dependiente, artritis reumatoide, síndrome de choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, diabetes,
25 enfermedades de intestino inflamatorio, dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, sólo o tras terapia trombolítica, daño térmico, síndrome de distrés respiratorio en el adulto (ARDS), daño en múltiples órganos secundario a un traumatismo, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoféresis, síndromes
30 asociados a la transfusión de granulocitos, y enterocolitis necrotizante, complicaciones que incluyen la restenosis tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea, artritis traumática, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fallo cardíaco congestivo