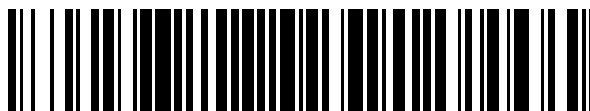


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 451**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07724415 .0**
96 Fecha de presentación: **20.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2023922**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54 Título: **Derivados de triazol II**

30 Prioridad:
18.05.2006 DE 102006023337

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;
WOLF, MICHAEL;
BUCHSTALLER, HANS-PETER y
SIRRENBURG, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 389 451 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 triazol II

El objeto principal de la presente invención se basa en el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

5 La presente invención hace referencia a compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o modulación de HSP90 desempeñe un papel; también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de compuestos para el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeñe un papel.

10 El correcto plegamiento y la conformación de las proteínas en las células se garantizan mediante chaperonas moleculares y son elementos críticos para la regulación del equilibrio entre la síntesis proteica y la degradación. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas funciones centrales celulares como, por ejemplo, la proliferación celular y la apoptosis (Jolly and Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs)

15 Las células de un tejido reaccionan al estrés externo como, por ejemplo, calor, hipoxia, estrés oxidativo o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, con la activación de una serie de chaperonas conocidas bajo el nombre de "heat shock proteins" (proteínas de choque térmico) (HSPs).

La activación de las HSP protege a la célula contra lesiones desencadenadas por dichos factores de estrés, acelera la recuperación del estado fisiológico y lleva a un estado celular tolerante al estrés.

20 Además de este mecanismo de protección descubierto como originado y mediado por las HSP en caso de estrés externo, con el paso del tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para HSPs individuales, incluso en condiciones normales libres de estrés. De esta manera, distintas HSPs regulan, por ejemplo, el correcto plegamiento, la localización y función intracelulares o la degradación regulada de una serie de proteínas biológicamente importantes de las células.

25 Las HSPs forman una familia de genes con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se distingue en diferentes células. Su denominación y clasificación dentro de la familia se realiza por su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70 y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un plegamiento erróneo de las proteínas (véase por ejemplo, Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Por ello, el desarrollo de terapias, que intervienen en el mecanismo de plegamiento de las proteínas dependiente de las chaperonas, podría ser útil en esos casos. A manera de ejemplo, las proteínas anómalamente plegadas en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o el síndrome de Huntington llevan a una agregación de proteínas con un curso neurodegenerativo. Con un incorrecto plegamiento de las proteínas, también se puede producir una pérdida de la función que tendría el tipo silvestre de la proteína que puede tener como consecuencia una función molecular y fisiológica mal regulada.

35 A las HSP también se les asigna gran importancia en el caso de enfermedades tumorales. Hay, por ejemplo, indicios de que la expresión de determinadas HSPs está relacionada con el estadio de la progresión de tumores (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999;

Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991).

El hecho que las HSP90 desempeñen un papel en varias vías de señales oncogénicas centrales en la célula y que se tengan por dianas ciertas sustancias naturales con HSP90 de actividad inhibidora del cáncer, condujo al concepto de que sería conveniente una inhibición de la función de las HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

40 Un inhibidor de las HSP90, 17-alilamino-17- demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina, se halla actualmente en investigación clínica.

HSP90

45 La HSP90 representa aproximadamente 1-2% de la masa proteica celular total. Habitualmente está presente en la célula como dímero y está asociada con numerosas proteínas, las llamadas cochaperonas (véase, por ejemplo, Pratt, 1997). La HSP90 es esencial para el sustento vital de las células (Young et al., 2001) y desempeña un papel clave en la respuesta al estrés celular por interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento nativo ha sido

modificado por estrés externo, tal como, por ejemplo, choque térmico, a fin de recomponer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith et al., 1998).

También hay indicios de que la HSP90 tiene importancia como amortiguador de mutaciones, probablemente por la corrección de un plegamiento anómalo de las proteínas ocasionado por una mutación (Rutherford y Lindquist, 1998).

5 Además, la HSP90 también tiene una función de regulación. En las condiciones fisiológicas, la HSP90, junto con su homólogo en el retículo endoplasmático, GRP94, desempeña un papel en el equilibrio celular, a fin de garantizar la estabilidad conformacional y la maduración de diversas proteínas clave "clientes". Estas pueden subdividirse en tres grupos: receptores para hormonas esteroides, Ser /Thr o tirosina quinasas (por ejemplo, ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una colección de diversas proteínas, tales como, por ejemplo, p53 mutada o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas adopta un papel clave en la regulación de procesos celulares fisiológicos y bioquímicos.

15 La familia de HSP90 conservada del ser humano está compuesta por cuatro genes, la HSP90 α citosólica, la isoforma inducible de la HSP90 β (Hickey et al., 1989), la GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon et al., 1999) y la HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts et al., 2000). Se supone que todos los miembros de la familia tienen una forma de acción similar pero, según su localización en la célula, se unen a diversas proteínas "clientes". A manera de ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de GRP94 (Argon et al., 1999), mientras que el receptor tipo 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR¹) o la proteína del retinoblastoma (Rb) se detectaron como "clientes" de TRAP1 (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

20 La HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con una gran cantidad de proteínas "clientes" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). A pesar de que aún no han sido clarificados los detalles moleculares precisos, experimentos e investigaciones bioquímicas han podido descifrar en los últimos años, con ayuda de la cristalografía de rayos X, cada vez más detalles de la función chaperona de la HSP90 (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Según ello, la HSP90 es una chaperona molecular dependiente de ATP (Prodromou et al., 1997), en cuyo caso la dimerización es importante para la hidrólisis de ATP.

25 La unión de ATP resulta en la formación de una estructura dimérica toroidal, en la que ambos dominios N-terminales entran en un contacto estrecho entre sí y producen un "switch" en la conformación. (Prodromou and Pearl, 2000).

Inhibidores conocidos de la HSP90

30 La primera clase descubierta de inhibidores de la HSP90 fueron las ansamicinas de benzoquinona con los compuestos herbimicina A y geldanamicina. Originalmente se comprobó con ellas la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos que había sido inducida por la transformación con el oncogén v-Src (Uehara et al., 1985).

Más tarde se mostró una fuerte actividad antitumoral in vitro (Schulte et al., 1998) e in vivo en modelos animales (Supko et al., 1995). La inmunoprecipitación y las investigaciones en las matrices de afinidad mostraron que el mecanismo de acción principal de la geldanamicina implica una unión con la HSP90 (Whitesell et al., 1994; Schulte y Neckers, 1998). Además, se mostró por medio de ensayos con cristalografía de rayos X que la geldanamicina compite por el sitio de unión de ATP e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). De esta manera, se impide la formación del complejo multimérico de HSP90, con su propiedad de actuar como chaperona para las proteínas "clientes". Como consecuencia, se degradan las proteínas "clientes" a través de la vía de ubiquitina- proteasoma.

40 El derivado de la geldanamicina 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) mostró una propiedad inalterada en la inhibición de la HSP90, la degradación de las proteínas "clientes" y la actividad antitumoral en cultivos celulares y modelos tumorales de xenoinjerto (Schulte et al., 1998; Kelland et al., 1999), pero tenía una citotoxicidad hepática claramente menor que la geldanamicina (Page et al., 1997). Actualmente, 17AAG se prueba en estudios clínicos de fase I/II.

45 El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró asimismo una reversión del fenotipo maligno de fibroblastos inducido por v-Src y v-Ha-Ras (Kwon et al., 1992; Zhao et al., 1995). El radicicol degrada una cantidad de proteínas señal como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte et al., 1998). Investigaciones con cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol también se une con el dominio N-terminal de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe et al., 1998).

50 Los antibióticos de tipo cumarina se unen de manera conocida al sitio de unión de ATP del homólogo HSP90 de la ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiacina, se une al extremo terminal carboxi de la HSP90, es decir a un sitio en la HSP90 distinto de la benzoquinona ansamicina y radicicol, que se unen al extremo N-terminal de la HSP90 (Marcu et al., 2000b).

La inhibición de HSP90 mediante novobiocina da lugar a la degradación de una gran cantidad de proteínas señal dependientes de HSP90 (Marcu et al., 2000a).

Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, se pudo mostrar la degradación de proteínas señal, por ejemplo ERBB2. PU3 provoca la detención del ciclo celular y la diferenciación en las líneas celulares de cáncer de mama (Chiosis et al., 2001).

HSP90 como diana terapéutica

Por medio de la participación de la HSP90 en la regulación de una gran cantidad de vías de señalización, que tienen una importancia decisiva en el fenotipo de un tumor, y el descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico por inhibición de la actividad de la HSP90, se ensaya actualmente la HSP90 como nueva diana para el desarrollo de un agente terapéutico tumoral (Neckers et al., 1999).

El mecanismo principal de la acción de la geldanamicina, 17AAG, y radicicol contiene la inhibición de la unión de ATP al sitio de unión de ATP en el extremo N-terminal de la proteína y la inhibición de la actividad intrínseca de ATPasa de la HSP90 resultante (véase, por ejemplo, Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998). La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impide reclutar las co-chaperonas y favorece la formación de un heterocomplejo de HSP90 que lleva a las proteínas "clientes" a través de una vía de ubiquitina-proteasoma a la degradación (véase, por ejemplo, Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). El tratamiento de las células tumorales con inhibidores de la HSP90 conduce a la degradación selectiva de importantes proteínas con una función fundamental para procesos tales como proliferación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis.

Estos procesos están, con frecuencia, desregulados en los tumores (véase, por ejemplo, Hostein et al., 2001).

Una razón atractiva para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 consiste en que puede alcanzarse un potente efecto terapéutico tumoral a través de la degradación simultánea de varias proteínas que están relacionadas con el fenotipo transformado.

En particular, la presente invención hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso en tratamiento de enfermedades causadas por la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales tales como, por ejemplo, hepatitis B (Waxman, 2002); inmunosupresión en trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades originadas por inflamación (Bucci, 2000) tales como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y Inflammatory Bowel Disease (enfermedad del intestino inflamado); fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades relacionadas con angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis y angiogénesis tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen et al., documento WO 02/09696; Degranco et al, WO 99/51223; Gold, US6,210,974 B1); enfermedades fibrogenéticas, tales como, por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, documento WO 02/02123).

La presente invención también hace referencia al uso de los compuestos según la invención para la protección de células normales contra toxicidad causada por quimioterapia, así como al uso en caso de enfermedades en las que un plegamiento defectuoso de las proteínas o la agregación es un factor causal principal, tal como, por ejemplo, tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington o de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet. , 10, 1307, 2001; Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winkhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

A. Kamal et al. describen en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 June 2004, aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de HSP90, entre otras, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto es deseable la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la HSP90 y es un objeto de la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas al mismo tiempo que buena compatibilidad.

Principalmente muestran propiedades inhibitoras de la HSP90.

Por esto, son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula 1 como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos de la fórmula 1 para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, que

comprende la administración de uno o varios compuestos de la fórmula I a un paciente que tiene necesidad de dicha administración.

- 5 El huésped o el paciente pueden ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, que proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

ESTADO DE LA TÉCNICA

En la WO 2005/00300 A1 se describen otros derivados de triazol como inhibidores de HSP90.

En la WO 00/53169 se describe la inhibición de HSP90 con cumarina o un derivado de la cumarina.

- 10 En la WO 03/041643 A2 se revelan derivados de zearalanol que inhiben HSP90.

Los derivados de pirazol que inhiben HSP90, que están sustituidos en posición 3 o 5 con un compuesto aromático, se conocen de los documentos WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1.

En la WO 03/055860 A1 se describen 3,4-diarilpirazoles como inhibidores de HSP90.

En la WO 02/36075 A2 se revelan derivados de purina con propiedades de inhibición de HSP90.

- 15 En la WO 01/72779 se describen compuestos de purina así como su uso para el tratamiento de enfermedades causadas por GRP94 (homólogo o parólogo de HSP90), tales como enfermedades tumorales, donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionados del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangiosarcoma de endotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de la médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y grave enfermedad en cadena.
- 20
- 25

- 30 En el documento WO 01/72779 también se revela el uso de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, en cuyo caso el agente patógeno viral está seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripe, varicela, adenovirus, Herpes Simplex tipo I (HSV-I), Herpes Simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincicial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, virus de la polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia tipo II (VIH-II).
- 35

- 40 En el documento WO 01/72779 también se describe el uso de los compuestos allí mencionados para la modulación de GRP94, en cuyo caso la actividad de GRP94 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, el transporte de proteínas del retículo endoplasmático, la recuperación del estrés hipóxico/anóxico, la recuperación de la subalimentación, la recuperación del estrés térmico, o combinaciones de ellos, y/o en cuyo caso el trastorno es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno que está acompañado de un transporte alterado de proteínas del retículo endoplasmático, un trastorno que está acompañado con isquemia / reperfusión, o combinaciones de ellos, en cuyo caso el trastorno acompañado de isquemia / reperfusión es una consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.
- 45

- 50 En el documento WO 01/72779 se describe, finalmente, el uso de una cantidad efectiva de un modulador de la proteína GRP94 para la preparación de un medicamento, para modificar una reacción celular posterior a un estado isquémico en un sitio del tejido en un individuo, por tratamiento de las células en el sitio del tejido con el modulador de la proteína GRP94, para reforzar la actividad de GRP94 en células de tal forma que se modifique una reacción celular a continuación de un estado isquémico, en cuyo caso la posterior condición isquémica es preferentemente la

consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido, o en cuyo caso el sitio del tejido es el tejido donante para un trasplante.

En los documentos listados a continuación se describen combinaciones de geldanamicina inhibidora de HSP90 con otros principios activos medicamentosos:

WO 2004/108080 A2, WO 2005/002506 A2, WO 20051000211 A2, WO 2005/000212 A2, WO 2005/000213 A2, WO 2005/000214 A2, WO 2005/000314 A1.

Otra bibliografía:

Argon Y and Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Vol. 10, pp. 495-505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.

Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol 131(1), pp. 13-16.

Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.

Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.

Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.

Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezos H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.

Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305-3312.

Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.

Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.

Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857-864.

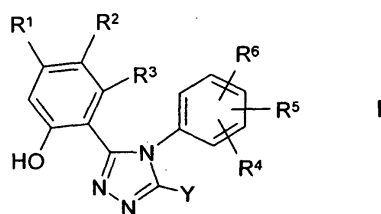
Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allilamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytoxicity and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.

Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear

- translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
- 5 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564-1572.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- 10 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bisacetalo-amino-dichloro-cyclohexilamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allilamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 15 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Beppele T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of srtransformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.
- 20 Lebeau J, Le Cholony C, Prospero MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxil terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- 25 Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242-248.
- Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.
- 30 Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allilaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- 35 Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.
- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.
- 40 Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.

- Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260-266.
- 5 Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.
- Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435-1448.
- 10 Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.
- Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allilamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- 15 Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.
- Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- 20 Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574-3581.
- Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.
- Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.
- 25 Tytell M and Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, pp. 267-287.
- Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 6, pp. 2198-2206.
- 30 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761 Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Vol. 91, pp. 8324-8328.
- 35 Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", *J. Immunol.*, Vol 164(6), pp. 2915-2923.
- Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, Vol. 154, pp. 267-273.
- Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncogene*, Vol. 11, pp. 161-173.
- 40 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

R¹ es OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenziloxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ o CH₃,

R² es CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr'] o SO₂NA[(CH₂)_oHet'],

5 R³ es H, Hal, CN, NO₂, A, Alk, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂NAHet', SO₂NAbencilo, SO₂N(Ar)₂ o SO₂N(Het')₂,

10 R⁴, R⁵, R⁶ son respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, NO₂, A, Alk, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH₂, NACOA', NHCO(CH₂)_nAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂N(Ar)₂ o SO₂N(Het')₂,

R⁴ y R⁵ juntos son también OCH₂O, OCH₂CH₂O, -CH=CH-CH=CH-, NH-CH=CH o CH=CH-NH,

Y es OH o SH,

20 A, A' son respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A y A' juntos son también una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, en la que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ o NCOOR⁸,

Alk es alqueno con 2-6 átomos de C,

25 R⁷ es CN, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ u OR⁹,

R⁸ es cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH y/o también 1-5 átomos de H por F y/o Cl,

30 R⁹, R¹⁰ son respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NMe o NET y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

R⁹ y R¹⁰ juntos también son una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ o NCOOR⁸,

35 Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di o trisustituido con Hal, A, XR⁷, Y, CN, fenilo, Het", OXHet", OA, OXR⁷, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰ y/o NR⁹SO₂R¹⁰,

Ar' es fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, XR⁴, Y, CN, Ar, Het, OA, OXR⁷, OXR⁴, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, S(O)_mXR⁴, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰ y/o NR⁹SO₂R¹⁰,

Het es un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sin sustituir o estar mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR^7 , Y, CN, Ar, OA, OXR^7 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, NO_2 , NH_2 , $NR^9 R^{10}$, $NR^8 R^9$, $CONR^9 R^{10}$, $CONR^8 R^9$, $SO_2 NR^9 R^{10}$, $SO_2 NR^8 R^9$, $NR^9 COR^{10}$, $NR^9 CONR^9 R^{10}$, $NR^9 SO_2 R^{10}$, =S, = NR^{11} , = $NR^{11} R^7$ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

5 Het' es un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR^7 , XR^4 , Y, CN, Ar, Het, OA, OXR^7 , OXR^4 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, $S(O)_m XR^4$, NO_2 , NH_2 , $NR^9 R^{10}$, $NR^8 R^9$, $CONR^9 R^{10}$, $CONR^8 R^9$, $SO_2 NR^9 R^{10}$, $SO_2 NR^8 R^9$, $NR^9 COR^{10}$, $NR^9 CONR^9 R^{10}$, $NR^9 SO_2 R^{10}$, =S, = NR^{11} , = $NR^{11} R^7$ y/o =O (oxígeno de carbonilo), y/o en el que un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por $-O^-$,

10 Het'' es un heterociclo aromático monocíclico con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S,

Het''' es un heterociclo saturado monocíclico con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S,

X es alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno, dos o tres grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 y/o por grupos $-CH=CH$ y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R^7 ,

15 R^{11} es H o A,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 o 2,

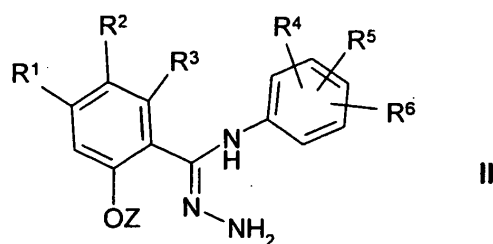
n es 0, 1, 2, 3 o 4,

o es 1, 2 o 3,

20 así como a sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales así como un método para la preparación de los compuestos de la fórmula I así como de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar

25 a) un compuesto de la fórmula II

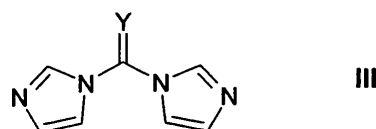


en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en cuyo caso los grupos NH_2 y/u OH se encuentran presentes en forma protegida, y

30 Z significa un grupo protector de hidroxilo,

Con un compuesto de la fórmula III

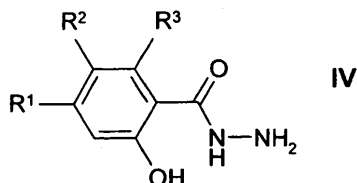


en la que Y significa O o S,

y a continuación se disocian los grupos de protección,

o

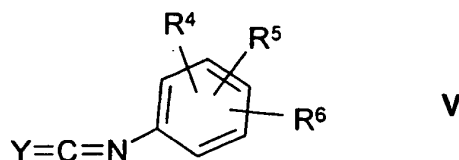
b) un compuesto de la fórmula IV



5 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con

un compuesto de la fórmula V



en la que R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

10 Y significa O o S,

para producir derivados de tiosemicarbazida y estos se ciclan a continuación,

y/o porque en un compuesto de la fórmula I uno o varios residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ se convierten en uno o varios residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶,

por ejemplo

15 i) reduciendo un grupo nitro a un grupo amino,

ii) hidrolizando un grupo éster a un grupo carboxi,

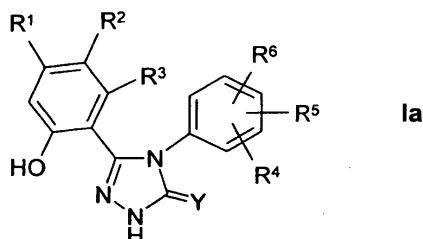
iii) convirtiendo un grupo amino mediante aminación reductiva en una amina alquilada,

iv) convirtiendo un cloruro de ácido en una amida,

y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

20 Objeto de la invención también son hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de solvente inerte a los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solventes son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos (alcóxidos).

Los compuestos de la fórmula I según la invención también pueden existir en la forma tautomérica de la fórmula la



Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención como también los llamados compuestos profármacos.

5 Por derivados profármacos se entienden compuestos de la fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales se disocian rápidamente para formar en el organismo los compuestos activos de la invención.

A estos también pertenecen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

10 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad tiene como consecuencia:

15 Mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

También son objeto de la invención mezclas de los compuestos de la fórmula I según la invención, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

20 Particularmente preferible se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Para todos los residuos que aparecen varias veces es válido que sus significados sean independientes entre sí.

Previa y posteriormente los residuos o los parámetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, siempre que no se indique algo diferente de manera expresa.

25 A y A' significan preferentemente alquilo, son no ramificados (lineales) o ramificados, y tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A y A' significan, de manera particularmente preferida, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, pero también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

30 A y A' significan de manera particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo, además también fluorometilo, difluorometilo o bromometilo.

A y A' también significan cicloalquilo. Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

A y A' también significan Alk. Alk significa alqueno con 2-6 átomos de C como, por ejemplo, vinilo o propenilo.

35 Cicloalquilalqueno significa, por ejemplo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo o ciclopentiletilo.

Ac significa acetilo, Bzl significa bencilo, Ms significa $-SO_2CH_3$.

R^1 significa preferentemente OH, OCH_3 o SH, particularmente preferible OH u OCH_3 , además también OCF_3 , $OCHF_2$.

40 R^2 significa preferentemente $CONA[(CH_2)_oAr]$, $CONA[(CH_2)_oHet']$, $SO_2NA[(CH_2)_oAr']$ o $SO_2NA[(CH_2)_oHet']$, en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C.

R^2 significa de manera particularmente preferida $CON(CH_3)CH_2Ar$, $CON(CH_3)CH_2Het'$, $SO_2N(CH_3)CH_2Ar'$ o $SO_2N(CH_3)CH_2Het'$.

R^3 significa H de manera particularmente preferida.

R⁴, R⁵, R⁶ significan preferentemente respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA'.

R⁴ y R⁵ significan preferentemente H.

R⁶ significa preferentemente H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA'.

5 R⁷ significa preferentemente CN; CONR⁹R¹⁰, como por ejemplo CONH₂; NR⁹R¹⁰, como por ejemplo amino, metilamino o dimetilamino; o OR⁹, como por ejemplo hidroxilo o metoxi.

R⁸ significa preferentemente ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propilo o butilo.

R⁹, R¹⁰ significan preferentemente, cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl.

10 X significa preferentemente alquileo con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl; muy particularmente se prefiere alquileo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C.

Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, más preferido 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorfenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa preferentemente fenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, fenilo, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰.

30 Ar' significa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, más preferido 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorfenilo.

45 Ar' significa preferentemente fenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰.

50 Het significa, sin tomar en cuenta otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferido 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-Isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o

8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, más preferido 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o-5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

Entonces, Het también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferido 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también preferido 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het' significa, sin tomar en cuenta otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, además de prefiere 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los restos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

Entonces, Het' también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferido 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferido 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het' significa preferentemente un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O'.

Het' significa de manera particularmente preferida piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxano, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA.

Het'' significa preferentemente piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo o pirimidinilo.

Het''' significa preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrothiofuranilo o piperazinilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por lo tanto pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeros. La fórmula I incluye todas estas formas.

De manera correspondiente son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en las que al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos previamente indicados. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse por medio de las siguientes subfórmulas la a Ir, que

corresponden a la fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero en donde

en la R¹ significa OH o OCH₃;

en Ib R³ significa H;

5 en Ic R² significa CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr'] o SO₂NA[(CH₂)_oHet'], en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C;

en Id R² significa CON(CH₃)CH₂Ar, CON(CH₃)CH₂Het', SO₂N(CH₃)CH₂Ar' o SO₂N(CH₃)CH₂Het';

en Ie R⁴, R⁵, R⁶ respectivamente, independientemente entre sí, significan H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA';

10 en If R⁴, R⁵ significan H,

R⁶ significa H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA';

en Ig X significa alquileo con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, y/ o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/ o Cl;

en Ih X significa alquileo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C;

15 en Ii Ar significa fenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, fenilo, Het", OXHet'", OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰;

en Ij Ar' significa fenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰;

en Ik R⁷ significa CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ o OR⁹;

20 en Il Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O';

25 en Im Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA;

en In A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

30 en Io R⁹, R¹⁰ respectivamente, independientemente entre sí, significan H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

en Ip A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br;

en Iq R¹ significa OH o OCH₃,

35 R² significa CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr'] o SO₂NA[(CH₂)_oHet'], en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

R³ significa H,

R⁴, R⁵, R⁶ respectivamente, independientemente entre sí, significan H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA';

40 X significa alquileo con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, y/ o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/ o Cl,

- Ar significa fenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, fenilo, Hetⁿ, OXHet^m, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,
- Ar' significa mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,
- R⁷ significa CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ o OR⁹,
- 5 Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O⁻,
- A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- 10 R⁹, R¹⁰ significan, respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;
- en Ir R¹ significa OH o OCH₃,
- R² significa CON(CH₃)CH₂Ar, CON(CH₃)CH₂Het', SO₂N(CH₃)CH₂Ar' o SO₂N(CH₃)CH₂Het',
- 15 R³ significa H,
- R⁴, R⁵ significan H,
- R⁶ significa H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA',
- X significa alquileno con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Ar significa fenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hat, A, XR⁷, fenilo, Hetⁿ, OXHet^m, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,
- 20 Ar' significa fenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,
- R⁷ significa CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ o OR⁹,
- Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, Ppiridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA,
- 25 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- R⁹, R¹⁰ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;
- 30 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- Los compuestos de la invención y también las sustancias de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, (Métodos de la química orgánica) editorial Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), y más precisamente en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Aquí también pueden usarse las variantes conocidas per se pero que no se han mencionado aquí con mayor detalle.
- 35 Las sustancias de partida también se pueden formar in situ, si se desea, reacción, de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que inmediatamente siguen reaccionando para producir los compuestos de la invención.
- 40

Por lo regular, los compuestos de partida son conocidos. Si son nuevos pueden producirse, sin embargo, según métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

- 5 Los compuestos de la fórmula II y III por lo general son conocidos. Si no son conocidos, se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos per se.

La reacción se efectúa según métodos que son conocidos por el experto en la materia. La reacción se efectúa en un solvente inerte adecuado.

- 10 Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como éter monometílico o monoetílico de etileglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono, ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados.

Como solventes se prefiere particularmente, por ejemplo, tetrahidrofurano.

- 20 Según las condiciones aplicadas, el tiempo de reacción oscila entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 130°, en especial entre aproximadamente 30° y aproximadamente 125°.

- 25 Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse al hacer reaccionar compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula V para producir derivados de tiosemicarbazida y éstos se ciclan a continuación. Los compuestos de partida de las fórmulas IV y V son conocidos por lo regular. Si no son conocidos, pueden prepararse según métodos conocidos per se.

La reacción de los compuestos de la fórmula IV con los compuestos de la fórmula V se efectúa en las mismas condiciones respecto del tiempo de reacción, la temperatura y el solvente que se describe para la reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III.

- 30 La ciclación de los derivados de tiosemicarbazida se efectúa en condiciones básicas. Como bases son apropiados, con preferencia, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como piperidina o dietanolamina.

- 35 La disociación de los grupos de protección se efectúa según métodos que son conocidos por el experto en la materia.

La disociación de un éter, por ejemplo de un éter metílico, se efectúa en un solvente adecuado, tal como se indica arriba, preferentemente adicionando tribromuro de boro.

- 40 La reacción se efectúa de manera particularmente preferida en diclorometano a una temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 50°, normalmente entre -20° y 20°, principalmente entre aproximadamente -15° y aproximadamente 0°.

Los compuestos de las fórmulas I también pueden obtenerse liberándose de sus derivados funcionales mediante solvolisis, principalmente hidrólisis o mediante hidrogenólisis.

- 45 Sustancias de partida preferidas para la solvolisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o varios grupos libres amino y/o hidroxilo contienen correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, preferentemente aquellas que llevan un grupo protector amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo NH₂, contienen un grupo NHR' (en donde R' es un grupo protector amino, por ejemplo, BOC o CBZ).

También se prefieren sustancias de partida que, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, llevan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo, aquellas que responden a la fórmula I pero que, en lugar de un grupo hidroxifenilo, contienen un grupo R"O-fenilo (donde R" significa un grupo protector de hidroxilo).

5 También es posible que en la molécula del material de partida estén presentes varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes. Si los grupos protectores presentes difieren entre sí, en muchos casos pueden disociarse de forma selectiva.

10 La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de las reacciones químicas, pero que pueden retirarse fácilmente después que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Para tales grupos son típicos principalmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sin sustituir o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente método. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo tal como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

25 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en cuyo caso se prefieren particularmente bencilo y ter.-butilo. Los grupos COOH se protegen en forma de sus ésteres de ter.-butilo.

30 Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales, según el grupo protector usado, por ejemplo, con ácidos fuertes, convenientemente TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no es un requisito. Los solventes inertes apropiados son, con preferencia, ácidos orgánicos, carboxílicos por ejemplo, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. También son adecuadas las mezclas de los solventes antes mencionados. TFA se usa preferentemente en exceso, sin adición de otro solvente; el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en proporción 9: 1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran convenientemente entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, preferentemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, Obut, Pbf, Pmc y Mtr pueden ser separados, por ejemplo, preferentemente con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC puede disociarse con una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 hasta 50% aproximadamente en DMF a 15-30°.

45 Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, tratándolos con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente en un soporte como carbón). En este caso, los solventes apropiados son aquéllos indicados arriba, principalmente, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia, a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra bien, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o usando formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

55 También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, convirtiendo uno o varios radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ en uno o varios otros radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶, por ejemplo, reduciendo grupos nitro a grupos amino, por ejemplo por hidrogenación en níquel Raney o Pd-carbón en un solvente inerte como metanol o etanol, y/o convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxilo y/o convirtiendo un grupo amino en una amina alquilada mediante aminación reductiva y/o esterificando grupos carboxilo mediante reacción con alcoholes y/o transfiriendo cloruros ácidos a una amida ácida mediante reacción con una amina. También es posible acilar grupos amino libres de manera usual con un cloruro o anhídrido ácido o alquilar con un haluro de alquilo no

sstituido o sustituido, convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y /o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y +30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de la invención mencionados pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptadas en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos conocidas por el experto en la materia. Las formas salinas aceptadas en farmacia de los compuestos de la invención se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la invención contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para producir la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptados en farmacia, por ejemplo ácido halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De conformidad con esto, entre las sales por adición de ácidos aceptados en farmacia de los compuestos según la invención se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa restricción alguna.

Además, en las sales básicas de los compuestos de la invención se cuentan las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual no debe representar limitación alguna. Entre las sales arriba mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metal alcalino, de sodio y potasio, así como las sales de metal alcalino térreo, de calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptadas en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual, sin embargo, no debe representar limitación alguna.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes como haluros de alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; dialquil(C₁-C₄)sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo de C₁₀-C₁₈, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas preferidas, arriba mencionadas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado por lo cual se obtiene la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de base aceptadas en farmacia de los compuestos de la invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Las sales por adición de base de los compuestos ácidos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se obtiene la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tal como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la
10 invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres respectivas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptadas en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar ninguna limitación.

15 En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal aceptada en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de acuerdo con la invención en forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se haya utilizado antes. La forma salina aceptada en farmacia del principio activo también puede otorgarle a este principio
20 activo sólo una propiedad farmacocinética deseada, de la cual antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y por esto pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Por eso, también pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

25 Como la efectividad farmacéutica de los racematos y estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser diferente, puede desearse el uso de los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermediarios pueden separarse en compuestos enantioméricos por acciones químicas o físicas conocidas por el experto en la materia o incluso emplearse como tales en la síntesis.

30 En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Como agentes de resolución son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protectados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. La resolución cromatográfica de los enantiómeros por medio de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados en gel de sílice) también es ventajosa. Los eluyentes adecuados para esta finalidad son mezclas de solventes acuosas o alcohólicas como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación
35 82:15:3.

40 También es objeto de la invención el uso de compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para obtener un medicamento (preparación farmacéutica), principalmente por una vía no química. En este caso pueden llevarse a una forma de dosificación apropiada junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o varios otros ingredientes activos.

45 También son objeto de la invención medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,1 mg a 3 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de ella de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un método de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

- Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando por ejemplo el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de una tableta o cápsula el componente de principio activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptado en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede haber un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.
- Las cápsulas se preparan produciendo una mezcla en polvo tal como se describió arriba y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo, puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.
- Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y goma sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas de dosis pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina para producir tabletas, en cuyo caso se generan grumos moldeados no homogéneos que se quiebran en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición de tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente para producir tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diversas unidades de dosis.
- Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además, pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.
- Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal modo que se prolongue o se retarde la liberación, por ejemplo mediante revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, cera, etc.
- Los compuestos de la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- Los compuestos de la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 5
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, el principio activo del parche puede administrarse, por ejemplo, por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research 3(6),318 (1986).
- 15 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.
- Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo se puede formular en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 20 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un solvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula en un rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera y modo en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente por las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia de vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.
- 30
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y tabletas estériles.
- 40
- 45 Se entiende que las formulaciones, además los componentes mencionados arriba en particular, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.
- Una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con la invención depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso de la persona o del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación, así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal
- 50

- del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o más usualmente en una serie de subdosis (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una
- 5 cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto de la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados con anterioridad.
- También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las
- 10 proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.
- Como otros principios activos medicamentosos se prefieren quimioterapéuticos, en especial aquellos que inhiben la angiogénesis y de esta manera el crecimiento y la propagación de células tumorales; se prefieren en este caso los inhibidores de los receptores de VEGF, que contienen robozimas y antisentido dirigidas a los receptores de VEGF, así como angiostatina y endostatina.
- 15 Ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos según la invención contienen en general agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.
- Los agentes antineoplásicos se seleccionan, preferentemente, de las siguientes clases:
- 20 Antraciclinas, fármacos de la vinca rosea, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diineno y podofilotoxinas.
- En las clases mencionadas se prefieren particularmente, por ejemplo, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracilo, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, cladribina, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como
- 25 por ejemplo etopósido, etopósido fosfato o tenipósido, melfalano, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferidos se seleccionan del grupo de discodermolida, epotilona D, estramustina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalano, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecano, arabinosil-citosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados
- 30 de piridobenzoindol, interferonas e interleuquinas.
- Como otros principios activos medicamentosos se prefieren antibióticos. Los antibióticos preferidos se seleccionan del grupo de dactinomicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.
- 35 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de enzimas. Los inhibidores de enzimas preferidos se seleccionan del grupo de los inhibidores de desacetilación de la histona (por ejemplo, ácido hidroxámico de suberoilánilida [SAHA]) y los inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo, ZD 1839 [Iressa]).
- Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de la exportación nuclear impiden la descarga de biopolímeros (por ejemplo, ARN) del núcleo celular. Los inhibidores de la exportación nuclear se seleccionan del grupo de calistatina, leptomicina B, ratjadona.
- 40 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de la exportación nuclear impiden la descarga de biopolímeros (por ejemplo, ARN) del núcleo celular. Los inhibidores de la exportación nuclear se seleccionan del grupo de calistatina, leptomicina B, ratjadona.
- Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inmunosupresores. Los inmunosupresores preferidos se seleccionan del grupo de rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RADOOI (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).
- 45 También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes adecuados como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas que contienen, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o de forma liofilizada.

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeñe un papel.

De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos de acuerdo con la invención, así como sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de HSP90 desempeña un papel importante.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangiosarcoma de endotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de la médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y grave enfermedad en cadena; enfermedades virales, en donde el agente patógeno viral está seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripe, varicela, adenovirus, Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1), Herpes Simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincicial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de la polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II); para la inmunosupresión en caso de trasplantes; enfermedades causadas por inflamación, tales como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado; fibrosis quística; enfermedades relacionadas con la angiogénesis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis, angiogénesis tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; estimulación de la regeneración nerviosa; enfermedades fibrogenéticas, tales como, por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar;

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden inhibir en especial el crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis tumorales y, por ello, son adecuados para la terapia tumoral.

La presente invención también comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para la protección de células normales contra toxicidad causada por quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades en cuyo caso el incorrecto plegamiento de las proteínas o la agregación es un factor causal principal, tales como, por ejemplo, escrapia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington o de Alzheimer.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardio-circulatorias y caquexia.

La invención también se refiere, en otra forma de realización, al uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, en cuyo caso la actividad biológica de la HSP90 modulada provoca una reacción inmune en un individuo, el transporte de proteínas del retículo endoplasmático, la recuperación del estrés hipóxico/anóxico, la recuperación de la subalimentación, la recuperación del estrés por calor, o combinaciones de los mismos, y/o en cuyo caso el trastorno es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno que está acompañado de un transporte de proteínas alterado del retículo endoplasmático, un trastorno que está acompañado de isquemia / reperfusión, o combinaciones de los mismos, en cuyo caso el trastorno acompañado de isquemia / reperfusión es una

5 consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.

10 La invención también se refiere, en otra forma de realización, al uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemia como consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.

Método de ensayo para medir inhibidores de HSP90

15 La unión de geldanamicina o 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva de HSP90 puede ser utilizada para determinar la actividad de inhibición de los compuestos según la invención (Carreras et al. 2003, Chiosis et al. 2002). En el caso especial, se usa un ensayo de unión en filtro a radio ligando. En este caso, se usa como radioligando 17-alilamino-geldanamicina marcada con tritio, [3H] 17AAG. Este ensayo de unión en filtro permite una búsqueda dirigida de inhibidores que interfieren con el sitio de unión con ATP.

Material

20 HSP90 α humano recombinante (expresa E. Coli, 95% de pureza); [3H]17AAG (17-alilamino-geldanamicina, [alilamino-2,3-³H. Actividad específica: 1,11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717); amortiguador de pH de filtro HEPES (HEPES de 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ de 5mM, BSA 0.01 %) placa de filtro Multiscreen-FB (1 μ m) (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

25 Las placas filtrantes de microtitulación de 96 cavidades se mojan primero y se recubren con polietilenimina de 0,1%.

El ensayo se realiza en las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22°C

Tiempo de reacción: 30 min., agitación a 800 rpm

Volumen de ensayo: 50 μ l

30 Concentraciones finales: HEPES-HCl de 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ de 5 mM, BSA de 0,01 % (p/v)

HSP90: 1,5 μ g/ensayo

[3H] 17AAG: 0,08 μ M.

Al terminar la reacción, se filtra el sobrenadante por succión en la placa de filtro con ayuda de un múltiple al vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro se lava dos veces.

35 Las placas filtrantes se miden luego con un contador beta (Microbeta, Wallac) con un centelleador (Microscint 20, Packard).

De los valores "conteos por minutos" se determina el "% del control" y se calcula a partir de ello el valor de IC₅₀ de un compuesto.

Resultados de los ensayos

40 Tabla I

Inhibición de HSP90 por medio de los compuestos según la invención

Compuesto de la fórmula I	IC ₅₀ *
"A1"	A
"A6"	A
"A6a"	A
"A6b"	A
"A9"	A
"A12"	A
"A15"	A
"A18a"	A
"A24"	A
"A27"	A
"A51"	A
"A57"	A
"A57a"	A
"A57b"	A
"A58"	A
"A58a"	A
"A58b"	A
"A58c"	A
"A59a"	A
"A59b"	A
"A62a"	A
"A62b"	A
"A62c"	A
"A116a"	A
"A116b"	A
"A116c"	B
"A116d"	A
*IC ₅₀ : 10 nM - 1 mM = A 1 mM - 10 mM = B > 10 mM = C	

- 5 Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "procesamiento convencional" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta - según la constitución del producto final - a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Condiciones de LC-MS

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: electrospray (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300 °C, D AD: 220 nm.

- 10 Índice de flujo: 2,4 ml/min. La columna de fraccionamiento redujo según DAD el índice de flujo para la MS a 0,75 ml/min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

Solvente: calidad LiChrosolv de la empresa Merck KGaA

Solvente A: H₂O (TFA de 0,01%)

- 15 Solvente B: ACN (TFA de 0,008%)

Gradiente:

20% B → 100% B: 0 min a 2.8 min

100% B: 2.8 min a 3.3 min

100%B → 20%B: 3.3 min a 4 min

Los tiempos de retención indicados en los siguientes ejemplos R_f y R_t [min] y los datos $M+H^+$ MW son los resultados de medición de las mediciones de LC-MS.

Ejemplo 1

5 Preparación de 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A1")

1.1 80 g de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico se cargan a 1 L de metanol, se mezclan con 8 ml de ácido sulfúrico y se hierven 16 horas. El solvente se elimina, se recoge con éter MTB y se procesa de manera usual. Se obtienen 80 g de éster metílico de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico.

10 1.2 A una solución de 80 g de éster metílico de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico en 1 L de acetonitrilo se adicionan 92,6 g de carbonato de potasio y se adicionan a gotas 77 ml de bromuro de bencilo. Se calienta por 3 horas, se enfría, se retira el solvente y se procesa de manera usual. Se obtienen 150 g de éster metílico de ácido 5-bromo-2,4-dibenciloxibenzoico (producto crudo).

15 1.3 Una solución de 150 g de éster metílico de ácido 5-bromo-2,4-dibenciloxibenzoico en 500 ml de THF se mezcla con 800 ml de NaOH de 2N y se revuelve por 2 horas a 50° y a continuación se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. La fase alcalina teñida de rojo se separa, se enfría y se mezcla gota a gota con ácido clorhídrico concentrado, hasta pH 2-3. El producto producido se separa y se seca. Se obtienen 132 g de ácido 5-bromo-2,4-dibenciloxibenzoico.

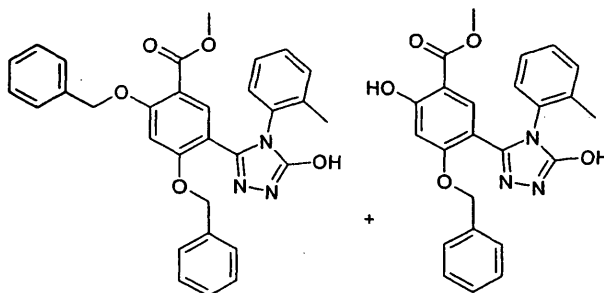
20 1.4 9 g de ácido 5-bromo-2,4-dibenciloxibenzoico, 40 ml de cloruro de tionilo y 1 gota de DMF se revuelven por 4 horas a temperatura ambiente. El cloruro de tionilo se elimina y el residuo se trata 2 veces con diclorometano. Se obtienen 9,4 g de cloruro de 5-bromo-2,4-dibenciloxibenzoilo que se sigue procesando de manera directa.

1.5 A una solución de 1,126 ml de o-toluidina y 1,211 ml de piridina en 40 ml de diclorometano se adiciona a gotas, enfriando con hielo, una solución de 4,5 g de cloruro de 5-bromo-2,4-dibenciloxibenzoilo en 6 ml de diclorometano. Se sigue revolviendo por 16 horas a temperatura ambiente. Se procesa de la manera habitual y se obtienen 3 g de 5-bromo-2,4-dibenciloxi-N-o-tolil-benzamida.

25 1.6 A una solución de 3 g de 5-bromo-2,4-dibenciloxi-N-o-tolilbenzamidina se adicionan 30 ml de tolueno en atmósfera de argón, 1,5 g de PCl_5 y se calienta por 3 horas bajo reflujo. Se destila, se disuelve el residuo en 50 ml de THF y se adicionan a gotas 70 ml de solución de hidrazina de 1M en THF. Se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte a agua y se extrae con acetato de etilo. Después de un procesamiento usual se obtiene N-(2-metilfenil)-3-bromo-4,6-dibenciloxibenzamid-hidrazona.

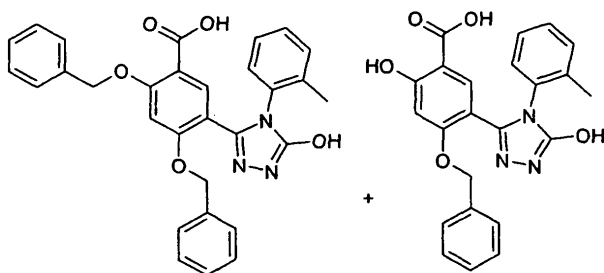
30 1.5 A una solución de 11,67 g de 1,1'-carbonildiimidazol en 1 L de THF se adiciona a 45-50° una solución de 30,98 g N-(2-metilfenil)-3-bromo-4,6-dibenciloxi-benzamid-hidrazona en 200 ml de THF (adicionar lentamente). Se revuelve por 30 minutos a temperatura ambiente, se retira el solvente, se procesa de manera usual y se obtienen 26 g de 5-(2,4-dibenciloxi-5-brom-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol R_f 2.25.

35 1.6 Reacción en autoclave a 100°/4-8 bar/5 horas: 7,3 g de 5-(2,4-dibenciloxi-5-brom-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol, 150 ml de metanol, 0,3 L de monóxido de carbono, 150 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloro paladio (II), 2 g de trietilamina, 10 ml de tolueno. Después de procesar se obtiene una mezcla de 3 compuestos, dos con una masa molar de éter monobencílico y del éter dibencílico.

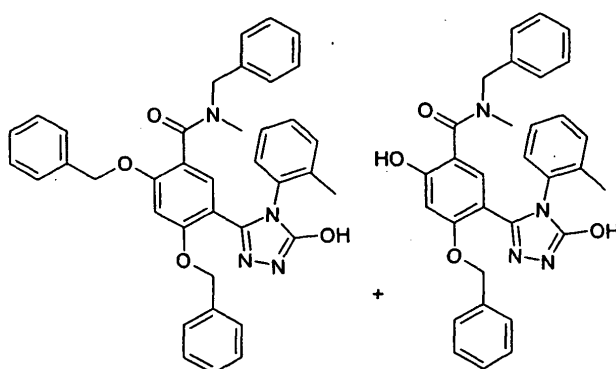


La mezcla de productos se emplea directamente en la disociación de éster.

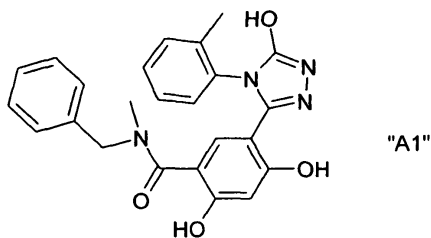
40 1.7 Mediante reacción en condiciones estándar de los ésteres obtenidos en 1.6 con NaOH de 2N en metanol /THF, después de un procesamiento usual se obtiene una mezcla de



- 5 1.8 Una solución de 3,045 g de los ácidos carboxílicos obtenidos en 1.7 en 100 ml de THF se enfría y se mezcla con 1,319 ml de 4-metilmorfolina y 2,119 g de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniumtetrafluoroborato (TBTU). Se revuelve por 1 hora, se adicionan 0,878 ml de N-bencilmetilamina y se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Se separa el THF y se procesa de manera usual. Se obtiene una mezcla de

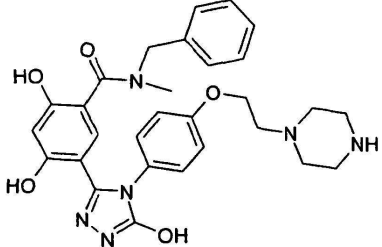
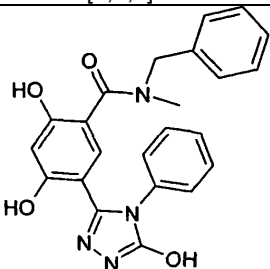
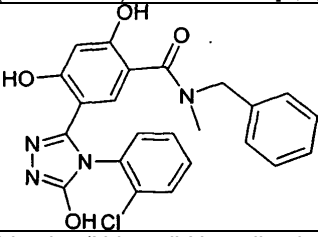
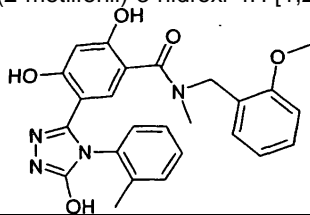


- 10 1.9 3,6 g de la amida obtenida en 1.8 se hidrogenan en 36 ml de THF en presencia de 1,8 g de Pd-C (5%) en condiciones estándar. El catalizador se separa a continuación y se procesa de manera usual. Se obtienen 915 mg de 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol, masa molecular 431.5

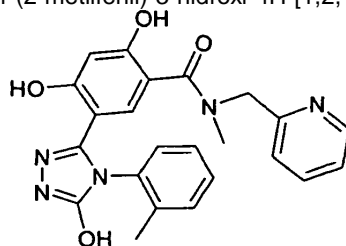


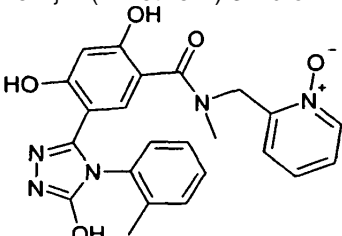
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.91 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 7.40-7.21 (m, 8H), 7.02 (b, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.51 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A2"		545.6
"A3"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-fenil-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol	417.4
		
"A4"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-clorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	451.9
		
"A5"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	435.4
"A6"	5-[2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	461.5
		
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 7.31-6.92 (m, 9H), 6.27 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)		
"A6a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metoxibencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	461.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.94 (s, 1 H), 7.23 (m, 3H), 7.06-6.82 (m, 6H), 6.29 (s, 1 H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)		
"A6b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	461.5
"A7"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	481.9
"A8"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	465.5
"A9"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	449.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 7.34 (dd, 1H), 7.30-7.05 (m, 7H), 6.98 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		

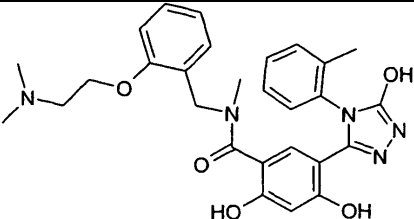
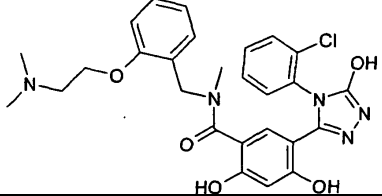
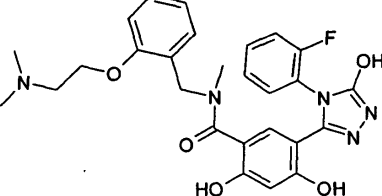
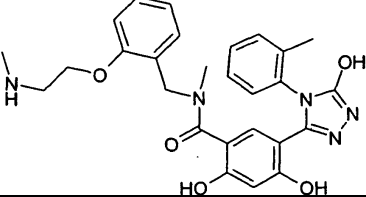
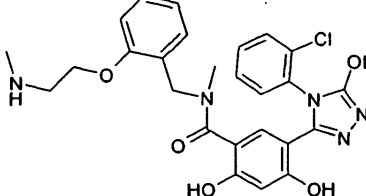
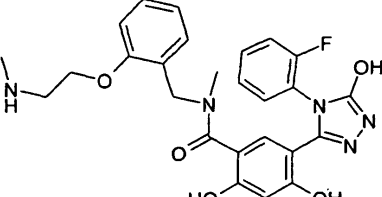
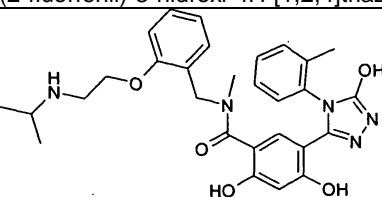
Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A10"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.9
"A11"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	453.4
"A12"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	449.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 7.40-7.21 (m, 7H), 7.02 (b, 2H), 6.28 (s, 1 H), 4.47 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		
"A13"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.9
"A14"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	453.4
"A15"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	449.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1 H), 10.20 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.40 (dd, 1 H), 7.25-7.00 (m, 8H), 6.29 (s, 1 H), 4.54 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		
"A16"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.9
"A17"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	453.4
"A18"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	445.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.87 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 7.33-6.90 (m, 9H), 6.28 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		
"A18a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	445.5
"A19"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	465.9
"A20"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	449.5
"A21"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	445.5
"A22"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	465.9
"A23"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metilbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	449.5
"A24"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	465.9
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.92 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.41-7.06 (m, 8H), 7.00 (s, 1 H), 6.30 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		
"A25"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	486.3
"A26"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.9
"A27"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-clorobencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	465.9
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 7.43-7.07 (m, 8H), 7.00 (s, 1 H), 6.29 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		
"A28"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-clorobencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	486.3
"A29"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-clorobencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.9
"A30"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	432.5

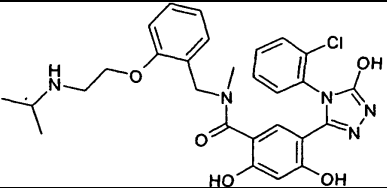
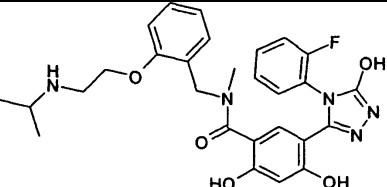
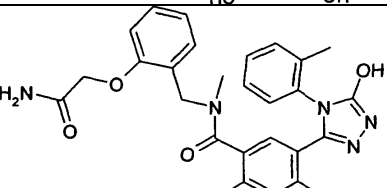
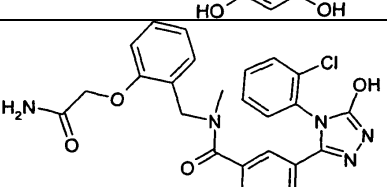
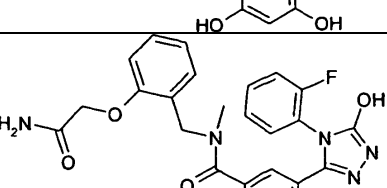
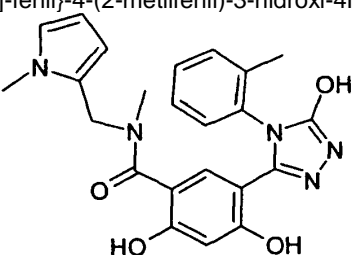


Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A31"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	452.9
"A32"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	436.4
"A33"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	432.5
"A34"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	451.9
"A35"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	436.4
"A36"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	432.5
"A37"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	452.9
"A38"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	436.4
"A39"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-Nmetil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol 	448.5
"A40"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	468.9
"A41"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	452.4
"A42"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	448.5
"A43"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	468.9
"A44"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	452.4
"A45"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	448.5
"A46"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	468.9
"A47"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	452.4
"A48"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	483.9
"A49"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	504.3
"A50"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	487.9
"A51"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	495.9
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.30 (dd, 1 H), 7.23-7.01 (m, 6H), 6.99 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.49 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)		
"A52"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	516.4
"A53"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	499.9
"A54"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	479.5
"A55"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	499.9
"A56"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	483.4

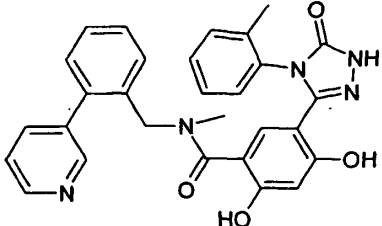
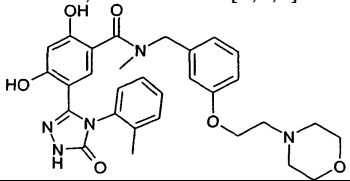
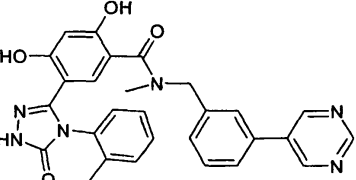
ES 2 389 451 T3

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A57"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	421.4
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.92 (s, 1 H), 10.13 (s, 1H), 9.97 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.27-6.97 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)		
"A57a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-fenil-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol	407.4
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.95 (s, 1H), 10.16 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 7.60 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 1 H), 6.41 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1H), 6.26 (bs, 1H), 4.45 (bs, 2H), 2.78 (s, 3H)		
"A57b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	421.4
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1 H), 6.90 (d, 1H), 6.41 (t, 1 H), 6.30 (s, 1H), 6.26 (bs, 1H), 4.45 (bs, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)		
"A58"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	441.8
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.95 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.41-7.32 (m, 3H), 6.95 (s, 1 H), 6.42 (dd, 1H), 6.28 (s, 1 H), 6.23 (bs, 1H), 4.44 (bs, 2H), 2.73 (s, 3H)		
"A58a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	441.8
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.00 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1 H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.10 (bs, 1 H), 6.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.27 (bs, 1H), 4.49 (bs, 2H), 2.81 (s, 3H)		
"A58b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3,5-diclorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	476.3
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.07 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.33 (s, 1H), 6.28 (bs, 1 H), 4.50 (bs, 2H), 2.82 (s, 3H)		
"A58c"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	441.8
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.97 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 7.39 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.42 (t, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.27 (bs, 1 H), 4.47 (bs, 2H), 2.80 (s, 3H)		
"A59"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	425.4
"A59a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	425.4
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.99 (s, 1H), 10.20 (s, 1 H), 9.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.14 (dq, 1H), 7.10 (s, 1 H), 7.06 (dt, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.27 (bs, 1H), 4.48 (bs, 2H), 2.80 (s, 3H)		
"A59b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	435.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1 H), 7.22 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.26 (bs, 1H), 4.45 (bs, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.45 (q, 2H), 1.00 (t, 3H)		
"A60"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	421.4
"A61"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	441.8
"A62"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	425.4
"A62a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(tiofen-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	437.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.26-6.96 (m, 7H), 6.28 (s, 1H), 4.62 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)		
"A62b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-metoxifenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	437.4
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.91 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, 1 H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1 H), 6.40 (t, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.25 (bs, 1 H), 4.53 (bs, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)		
"A62c"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	435.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.91 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.29 (d, 1H), 7.11 (m, 1 H), 7.06 (d, 1H), 6.90 (s, 1 H), 6.42 (t, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.22 (bs, 1H), 4.41 (bs, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 (q, 2H), 1.05 (t, 2H)		

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A63"		518.6
"A64"		539.0
"A65"		522.5
"A66"		504.6
"A67"		525.0
"A68"		508.5
"A69"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-amino-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonyl]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	490.5
"A70"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-amino-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonyl]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	510.9
"A71"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-amino-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonyl]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	494.5
"A72"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-hidroxi-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonyl]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	491.5
"A73"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-hidroxi-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonyl]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	511.9
"A74"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-hidroxi-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonyl]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	495.5
"A75"		532.6

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A76"		553.0
"A77"		536.6
"A78"		504.5
"A79"		524.9
"A80"		508.5
"A81"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-Nmetil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol 	434.5
"A82"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	454.9
"A83"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	438.4
"A84"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	422.4
"A85"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	442.8
"A86"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	426.4
"A87"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	433.4
"A88"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	453.9
"A89"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	437.4
"A90"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	433.4

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A91"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	453.9
"A92"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	437.4
"A93"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	508.9
"A94"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	529.4
"A95"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	512.9
"A96"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[3-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	504.6
"A97"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[3-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	525.0
"A98"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[3-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	508.5
"A99"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	491.5
"A100"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	511.9
"A101"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	495.5
"A102"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cian-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	500.5
"A 103"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cian-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	520.9
"A104"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cian-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	504.5
"A105"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilaminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	478.5
"A106"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-aminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	464.5
"A107"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-(2-cian-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	442.4
"A108"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-(2-etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	445.5
"A109"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(benzo[1,4]dioxan-5-il)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	489.5
"A110"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-isopropil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	494.0
"A111"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	480.9
"A112"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	495.0
"A113"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	525.0
"A114"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-isopropilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	502.6

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A115"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-[4-(3-cyanopropoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	500.5
"A116"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	464.5
"A116a"	5-[2-Hidroxi-4-metoxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi- 4H-[1,2,4]triazol	445.5
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)δ [ppm] 11.94 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 7.42-6.77 (m, 10H), 6.42 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)		
"A116b"	2,4-Dihidroxi-N-metil-5-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-bencil)-benzamida	508.5
		
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.98 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.81-6.98 (m, 11H), 6.90 (s, 1 H), 6.26 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)		
"A116c"	2,4-Dihidroxi-N-metil-N-[3-(2-morpholin-4-iletoxi)-bencil]-5-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4] triazol-3-il)-benzamida	560.6
		
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.25-6.72 (m, 8H), 6.28 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.57 (t, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (t, 4H), 2.46 (t, 2H), 2.13 (s, 3H)		
"A116d"	2,4-Dihidroxi-N-metil-5-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(3-pirimidin-5-ilbencil)-benzamida	509.5
		
"A117"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminometil-bencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	460.5

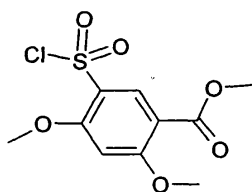
Ejemplo 2

Preparación de 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

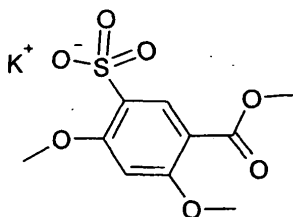
("A117a")

- 5 2.1 Una solución de 100 g de ácido 2,4-dimetoxibenzoico en 500 ml de metanol se mezcla con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 14 horas se calienta bajo reflujo. Se enfría, se retira el solvente, se disuelve el residuo en 1 litro de MTB, se lava tres veces, cada una con 200ml de agua, se seca y se retira el solvente. Se obtienen 105,5 g de éster metílico de ácido 2,4-dimetoxibenzoico.
- 10 2.2 A 128 ml de ácido clorosulfónico enfriado a -5° se adiciona lentamente, a máximo 5°, 93,9 g de éster metílico de ácido 2,4-dimetoxibenzoico. Se revuelve por 1,5 horas a 0° y 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte sobre hielo, se separa el precipitado blanco y se lava luego con un poco de agua (= cloruro de ácido sulfónico). El filtrado se ajusta a un pH cercano a 2 con carbonato de potasio y a continuación el material resultante se separa (= sal de K de ácido sulfónico). Ambos materiales cristalizados se secan.

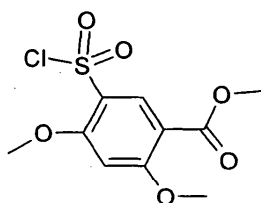
Se obtienen 24,8 g de



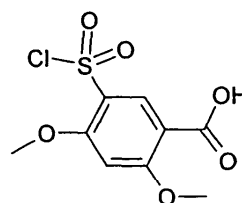
y 134,3 g de



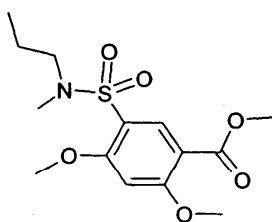
- 5 2.3 134,3 g de la sal de potasio obtenida en 14.2 se mezclan con 300 ml de cloruro de fosforilo y se revuelve por 1 hora a 110°. El POCl₃ se elimina. El residuo se revuelve por 1 hora con 500g de hielo. Todo se filtra por succión a través de una frita de vidrio. Se lava con agua y se obtienen 122 g de una mezcla de 78,4% de



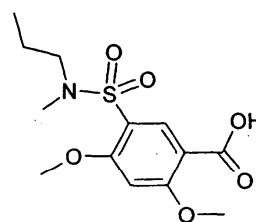
y 20,4 %



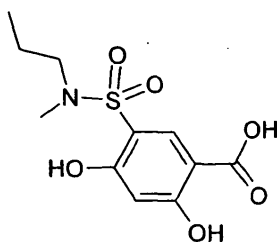
- 10 2.4 Una solución de 42 ml de metilpropilamina y 115 ml de trietilamina en 500 ml de THF se mezcla revolviendo y enfriando con 122 g de la mezcla de producto obtenida en 2.3 y se revuelve por 14 horas a temperatura ambiente. Se procesa de manera usual y se obtiene 104 g de una mezcla de 84,4% de



y 15,6 %



- 15 2.5 Para eliminar la humedad residual se trata la mezcla de producto de 2.4 con 500 ml de tolueno. El residuo se disuelve en diclorometano, se mezcla enfriando con tribromuro de boro y se revuelve por 14 horas a temperatura ambiente. Para descomponer el BBr₃ se mezcla enfriando con acetonitrilo/agua. El ácido bórico resultante se separa. El filtrado se procesa de manera usual y después de la cristalización en tolueno se obtiene el compuesto ácido 2,4-dihidroxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico



2.6 Esterificando en metanol usando catálisis de ácido sulfúrico, condiciones estándar a partir de ácido 2,4-dihidroxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico se obtiene el compuesto éster metílico de ácido 2,4-dihidroxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico.

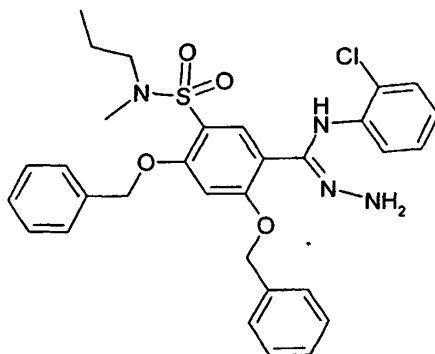
5 2.7 A una solución de 75 g de éster metílico de ácido 2,4-dihidroxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico en 800 ml de acetonitrilo se adicionan 71,25 g de carbonato de potasio. A continuación se adicionan a gotas 60 ml de bromuro de bencilo. Se revuelve por 3 horas bajo reflujo, se enfría y se procesa de manera usual. Después de HPLC se obtienen 113 g de éster metílico de ácido 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico.

10 2.8 113 g de éster metílico de ácido 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico se disuelven en 300 ml de metanol y 300 ml de THF, con 600 ml de NaOH de 2N y se revuelve a temperatura ambiente por 14 horas. Se elimina una parte del solvente y se neutraliza enfriando con hielo con HCl diluido. El producto obtenido se separa y se seca. Se obtiene en rendimiento cuantitativo ácido 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico.

2.9 Mediante reacción de ácido 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico con cloruro de tionilo se obtiene el compuesto cloruro de 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoilo.

15 2.10. Mediante reacción de cloruro de 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoilo con 2-cloroanilina se obtiene el compuesto 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-N-(2-clorfenil)-benzamida.

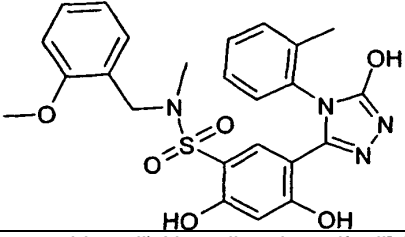
2.11 Mediante reacción de 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-N-(2-clorfenil)-benzamida con hidrazina se obtiene el compuesto



20 2.12 Mediante ciclación se obtiene el compuesto 5-[2,4-dibenciloxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol y de este mediante disociación de los grupos bencilo, mediante hidrogenación, el compuesto 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A117a"), peso molecular 439.9.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

25

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A118"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol 	497.5
"A119"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	518.0
"A120"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	501.5
"A121"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	485.5
"A122"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	505.9
"A123"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	489.5
"A124"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	485.5
"A125"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	505.9
"A126"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	489.5
"A127"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	485.5
"A128"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	505.9
"A129"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	489.5
"A130"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	481.5
"A131"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	502.0
"A132"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	485.5
"A133"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	481.5
"A134"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	502.0
"A135"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	485.5
"A136"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	502.0
"A137"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	522.4
"A138"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	505.9
"A139"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	502.0
"A140"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	522.4
"A141"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	505.9
"A142"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	468.5
"A143"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	488.9

ES 2 389 451 T3

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A144"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	472.5
"A145"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	468.5
"A146"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	488.9
"A147"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	472.5
"A148"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	468.5
"A149"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	488.9
"A150"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	472.5
"A151"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	484.5
"A152"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	504.9
"A153"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	488.5
"A154"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	484.5
"A155"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	504.9
"A156"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	488.5
"A157"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	484.5
"A158"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	504.9
"A159"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	488.5
"A 160"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	520.0
"A161"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	540.4
"A162"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	523.9
"A163"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	532.0
"A164"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	552.4
"A165"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	535.9
"A166"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	515.5
"A167"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	535.9
"A168"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	519.5
"A169"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	527.6
"A170"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	548.0
"A171"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	531.5
"A172"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	457.5
"A173"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	477.9
"A174"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	461.4

ES 2 389 451 T3

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A175"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	457.5
"A176"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	477.9
"A177"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	461.4
"A178"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	554.6
"A179"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	575.1
"A180"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	558.6
"A181"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	540.6
"A182"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	561.0
"A183"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	544.6
"A184"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	526.6
"A185"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	547.0
"A186"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	530.5
"A187"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	527.6
"A188"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	548.0
"A189"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	531.5
"A190"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	568.7
"A191"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	589.1
"A192"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	572.6
"A193"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(carbamoil-metoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	540.6
"A194"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(carbamoil-metoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	561.0
"A195"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(carbamoil-metoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	544.5
"A196"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	470.5
"A197"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	490.9
"A198"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	474.5
"A199"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	458.5
"A200"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	478.9
"A201"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	462.4
"A202"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.5
"A203"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	489.9
"A204"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	473.3
"A205"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	469.5

Compuesto No.	Estructura/nombre	PM
"A206"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	489.9
"A207"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	473.5
"A208"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	545.0
"A209"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	565.4
"A210"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	548.9
"A211"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	540.6
"A212"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	561.0
"A213"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	544.6
"A214"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	527.6
"A215"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	548.0
"A216"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	531.5
"A217"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	536.6
"A218"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	557.0
"A219"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	540.5
"A220"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilaminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	514.5
"A221"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-aminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	500.5
"A222"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-cyan-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	478.5
"A223"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-cyan-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	481.5
"A224"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-{4-[2-(piperazin-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	581.7
"A225"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-fenil-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	453.5
"A226"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	467.5
"A228"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol	471.5

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales inyectables

5 Una solución de 100 g de un principio activo de la invención y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta con ácido clorhídrico de 2 N a un pH de 6,5, se filtra de modo estéril, se envasa en viales inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada vial inyectable contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se completa a 1 L y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

5 **Ejemplo D: Unguento**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

10 Una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen en tabletas de manera usual de tal modo que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación, de manera usual, se recubren con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

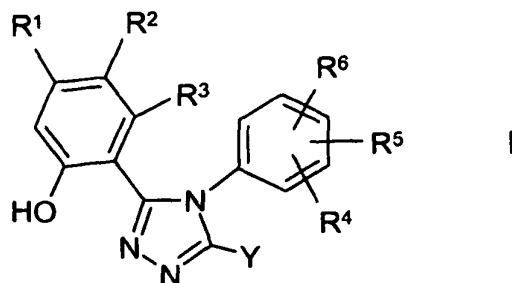
15 2 kg de principio activo se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina rígida de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de un principio activo de la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra de modo estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de la fórmula I



en la que

5 R^1 significa OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenciloxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ o CH₃,

R^2 significa CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr'] o SO₂NA[(CH₂)_oHet'],

10 R^3 significa H, Hal, CN, NO₂, A, Alk, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂NAHet', SO₂NABencilo, SO₂N(Ar)₂ o SO₂N(Het')₂,

15 R^4 , R^5 , R^6 significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, NO₂, A, Alk, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH₂, NACOA', NHCO(CH₂)_nAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂N(Ar)₂ o SO₂N(Het')₂,

R^4 y R^5 también significan juntos OCH₂O, OCH₂CH₂O, -CH=CH-CH=CH-, NH-CH=CH o CH=CH-NH,

Y significa OH o SH,

20 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

25 A y A' también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ o NCOOR⁸,

Alk significa alqueno con 2-6 átomos de C,

R^7 significa CN, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ o OR⁹,

30 R^8 significan cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

R^9 , R^{10} significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NMe o NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

35 R^9 y R^{10} también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ o NCOOR⁸,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, Y, CN, fenilo, Hetⁿ, OXHet^m, OA, OXR⁷, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰ y/o NR⁹SO₂R¹⁰,

5 Ar' significa fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, XR⁴, Y, CN, Ar, Het, OA, OXR⁷, OXR⁴, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, S(O)_mXR⁴, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰ y/o NR⁹SO₂R¹⁰,

10 Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, Y, CN, Ar, OA, OXR⁷, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, =S, =NR¹¹, =NR¹¹R⁷ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

15 Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de S, el cual puede estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, XR⁴, Y, CN, Ar, Het, OA, OXR⁷, OXR⁴, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, S(O)_mXR⁴, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, =S, =NR¹¹, =NR¹¹R⁷ y/o =O (oxígeno de carbonilo), y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O,

Hetⁿ significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S,

Het^m significa un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 3 átomos de N, O y/o S,

20 X significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷,

R¹¹ significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

25 o significa 1, 2 o 3,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Los compuestos según la reivindicación 1 de la fórmula I, donde

R¹ significa OH o OCH₃,

30 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Los compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

R³ significa H,

35 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, donde

R² significa CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHetⁿ], SO₂NA[(CH₂)_oAr] o SO₂NA[(CH₂)_oHetⁿ],

en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

40 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde
 R^2 significa $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}'$ o $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 5 6. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde
 R^4 , R^5 , R^6 significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ o $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 10 7. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, donde
 R^4 , R^5 significan H,
 R^6 significa H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ o $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 15 8. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde
 X significa alquileno con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 20 9. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde
 X significa alquileno con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
10. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, donde
- 25 Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR^7 , fenilo, Het", OXHet'' , OA, OXR^7 y/o $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
11. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, donde
- 30 Ar' significa fenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR^7 , OA, OXR^7 y/o $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$,
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
12. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, donde
 R^7 significa CN, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} o OR^9 ,
- 35 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
13. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-12, donde

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N, de O y/o de S, el cual puede estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O',

5 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

14. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-13, donde

10 Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo, no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde

15 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

16. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-15, donde

20 R⁹, R¹⁰ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

17. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-16, donde

25 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

18. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-17, donde

30 R¹ significa OH o OCH₃,

R₂ significa CONA[(CH₂)₆Ar], CONA[(CH₂)₆Het'], SO₂NA[(CH₂)₆Ar'] o SO₂NA[(CH₂)₆Het'], en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

R³ significa H,

35 R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, O(CH₂)₆Het', O(CH₂)₆CN, (CH₂)₆NH₂, (CH₂)₆NHA o (CH₂)₆NAA',

X significa alquileno con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o Cl,

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, fenilo, Het'', OXHet'', OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,

40 Ar' significa fenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,

R⁷ significa CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ o OR⁹,

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual pueden estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O',

5 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R⁹, R¹⁰ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

10 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

19. Los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-18, donde

R¹ significa OH o OCH₃,

R² significa CON(CH₃)CH₂Ar, CON(CH₃)CH₂Het', SO₂N(CH₃)CH₂Ar' o SO₂N(CH₃)CH₂Het',

15 R³ significa H,

R⁴, R⁵ significan H,

R⁶ significa H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA o (CH₂)_oNAA',

X significa alquileo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

20 Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, fenilo, Het'', OXHet''', OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,

Ar' significa fenilo mono-, di- o trisustituido por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ y/o CONR⁹R¹⁰,

R⁷ significa CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ o OR⁹,

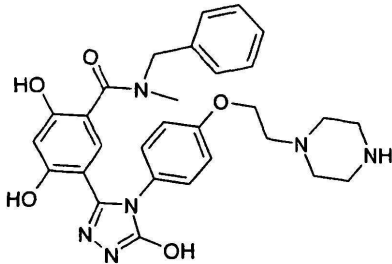
25 Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo, no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA,

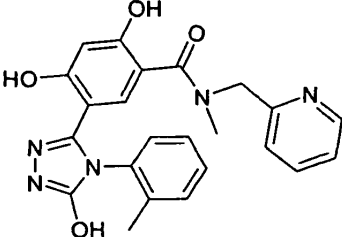
A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

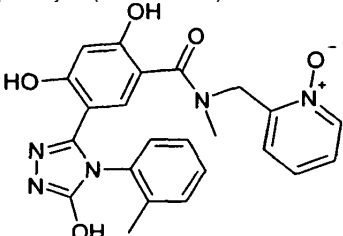
30 R⁹, R¹⁰ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

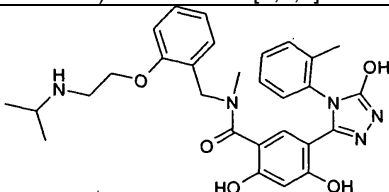
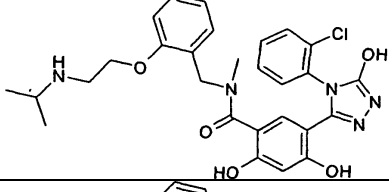
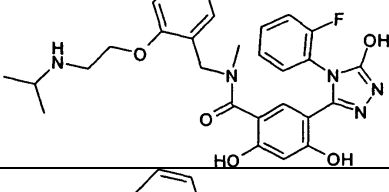
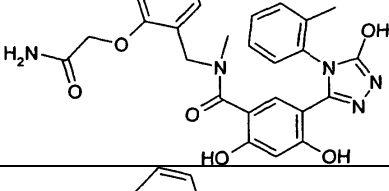
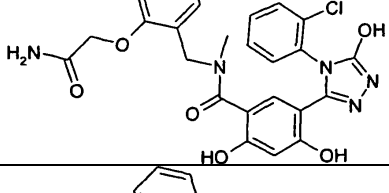
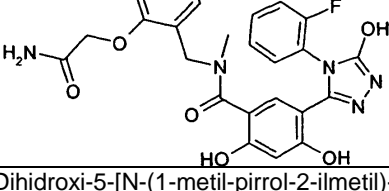
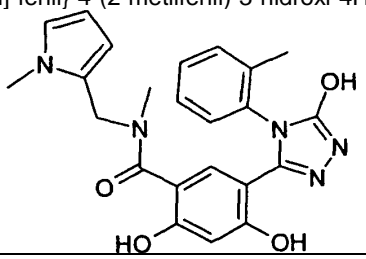
20. Los compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo

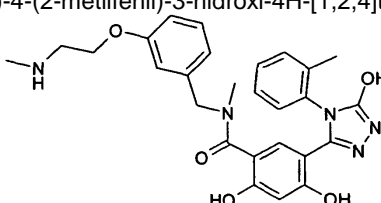
Compuesto No.	Estructura/nombre
"A1"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A2"	
"A3"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-fenil-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol
"A4"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A5"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A6"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A6a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metoxibencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A6b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A7"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxibencil)-N- metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A8"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxibencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A9"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A10"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluorbencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A11"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluorbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

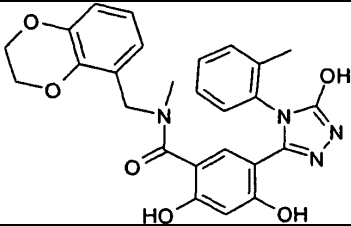
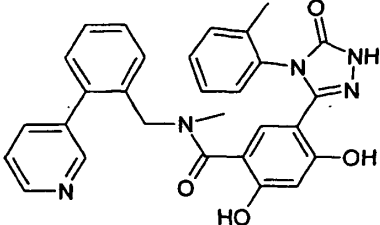
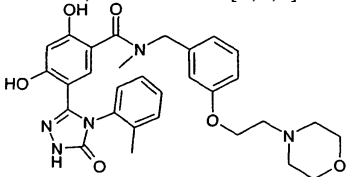
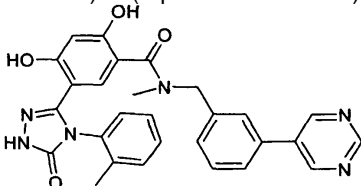
Compuesto No.	Estructura/nombre
"A12"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A13"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A14"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A15"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A16"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A17"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A18"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A18a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A19"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A20"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A21"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A22"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A23"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metilbencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A24"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A25"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A26"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A27"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A28"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A29"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-clorobencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A30"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol 
"A31"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A32"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A33"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A34"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A35"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A36"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A37"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

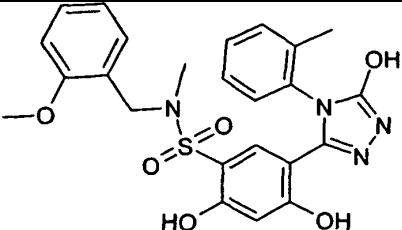
Compuesto No.	Estructura/nombre
"A38"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A39"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-Nmetil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol 
"A40"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A41"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A42"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A43"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A44"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A45"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A46"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A47"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A48"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A49"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A50"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A51"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A52"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A53"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A54"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A55"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A56"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A57"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A57a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-fenil-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol
"A57b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A58"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A58a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A58b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3,5-diclorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A58c"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A59"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

Compuesto No.	Estructura/nombre
"A59a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A59b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A60"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A61"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A62"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A62a"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(tiofen-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A62b"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(3-metoxifenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A62c"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A63"	
"A64"	
"A65"	
"A66"	
"A67"	
"A68"	
"A69"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-amino-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

Compuesto No.	Estructura/nombre
"A70"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-amino-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A71"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-amino-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A72"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-hidroxi-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A73"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-hidroxi-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A74"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-hidroxi-etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A75"	
"A76"	
"A77"	
"A78"	
"A79"	
"A80"	
"A81"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol 
"A82"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil}-4-(2-

Compuesto No.	Estructura/nombre
	clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A83"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A84"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A85"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A86"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A87"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A88"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A89"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A90"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A91"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A92"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A93"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A94"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A95"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A96"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[3-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
	
"A97"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[3-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A98"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[3-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A99"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A100"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A101"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A102"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A 103"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A104"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A105"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metilaminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A106"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(3-aminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A107"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-(2-cyan-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A108"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-(2-etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A109"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(benzo[1,4]dioxan-5-il)-N-metilaminocarbonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

Compuesto No.	Estructura/nombre
	
"A110"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-isopropil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A111"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A112"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A113"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-(2-metoxi-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A114"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-isopropilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A115"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-fenil]-4-[4-(3-cyan-propoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A116"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A116a"	5-[2-Hidroxi-4-metoxi-5-(N-bencil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A116b"	<p data-bbox="635 965 1225 1021">2,4-Dihidroxi-N-metil-5-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-bencil)-benzamida</p> 
"A116c"	<p data-bbox="560 1249 1299 1305">2,4-Dihidroxi-N-metil-N-[3-(2-morpholin-4-iletoxi)-bencil]-5-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4] triazol-3-il)-benzamida</p> 
"A116d"	<p data-bbox="627 1480 1235 1536">2,4-Dihidroxi-N-metil-5-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(3-pirimidin-5-ilbencil)-benzamida</p> 
"A117"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-aminometil-bencil)-N-metilaminocarbonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A117a"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A118"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

Compuesto No.	Estructura/nombre
	
"A119"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A120"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A121"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A122"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A123"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A124"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A125"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A126"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A127"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A128"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A129"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A130"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A131"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A132"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A133"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A134"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A135"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-metil-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A136"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A137"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A138"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A139"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A140"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A141"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A142"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A143"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A144"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A145"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

ES 2 389 451 T3

Compuesto No.	Estructura/nombre
"A146"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A147"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A148"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A149"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A150"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A151"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A152"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A153"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A154"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A155"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A156"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A157"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A158"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A159"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A 160"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A161"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A162"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-cloro-6-fluor-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A163"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A164"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A165"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A166"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A167"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A168"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(3-fluor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A169"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A170"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A171"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A172"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A173"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A174"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A175"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A176"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A177"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-

ES 2 389 451 T3

Compuesto No.	Estructura/nombre
	fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A178"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A179"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A180"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A181"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A182"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A183"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A184"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A185"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A186"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A187"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A188"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A189"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A190"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A191"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A192"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A193"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(carbamoil-metoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A194"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(carbamoil-metoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A195"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(carbamoil-metoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A196"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A197"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A198"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A199"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A200"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A201"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A202"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A203"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A204"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A205"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A206"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A207"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A208"	5-(2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

Compuesto No.	Estructura/nombre
"A209"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A210"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A211"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A212"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A213"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A214"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A215"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A216"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A217"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A218"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A219"	5-(2,4-Dihidroxi-5-{N-[2-(2-cyan-etoxi)-bencil]-N-metil-aminosulfonil}-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A220"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-metilaminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A221"	5-{2,4-Dihidroxi-5-[N-(4-fluorbencil)-N-metil-aminosulfonil]-fenil}-4-(2-aminometil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

21. Los compuestos seleccionados del grupo

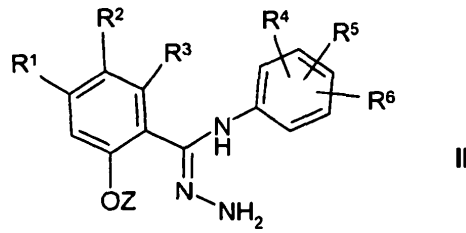
"A222"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-cyan-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A223"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-cyan-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A224"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-{4-[2-(piperazin-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A225"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-fenil-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol
"A226"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol
"A228"	5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-aminosulfonil)-fenil]-4-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol

5

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

22. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-20 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar

10 a) un compuesto de la fórmula II

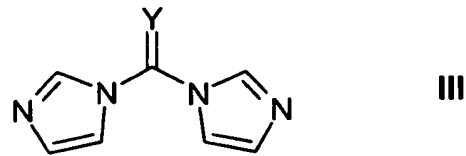


donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en cuyo caso los grupos NH_2 y/u OH están presentes en forma protegida, y

5 Z significa un grupo protector de hidroxilo,

con un compuesto de la fórmula III

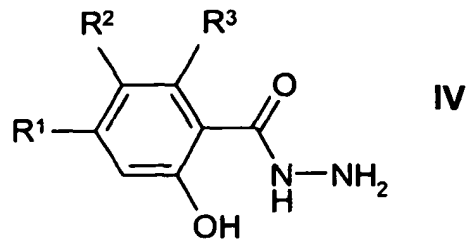


donde Y significa O o S,

y a continuación se disocian los grupos protectores,

10 o

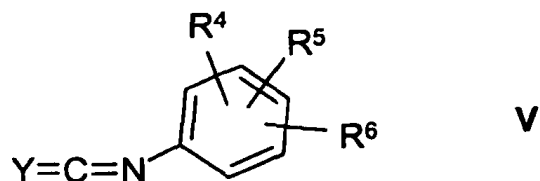
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



donde

R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

15 con un compuesto de la fórmula V



donde R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

Y significa O o S,

para producir derivados de tiosemicarbazida y estos se ciclan a continuación,

y/o porque en un compuesto de la fórmula I uno o varios residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ se convierten en uno o varios residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶, por ejemplo

i) reduciendo un grupo nitro a un grupo amino,

ii) hidrolizando un grupo éster a un grupo carboxilo,

5 iii) convirtiendo un grupo amino mediante aminación reductiva en una amina alquilada,

iv) convirtiendo un cloruro ácido en una amida,

y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

10 23. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I o un compuesto según la reivindicación 21 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente Excipientes y/o coadyuvantes.

24. Uso de los compuestos de la fórmula I o de un compuesto según la reivindicación 21, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90 desempeña un papel.

15 25. Uso según la reivindicación 24 de los compuestos de la fórmula I o de un compuesto según la reivindicación 21, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en trasplantes, enfermedades provocadas por inflamación, fibrosis cística, enfermedades relacionadas con angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas, para estimular la regeneración de nervios, para inhibir el crecimiento de cáncer, de células tumorales y metástasis tumorales, para proteger células normales frente a la toxicidad que es causada por quimioterapia, para tratar enfermedades en las que el plegamiento defectuoso de proteínas o la agregación es un factor causal principal.

25 26. Uso según la reivindicación 25, en cuyo caso las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangiosarcoma de endotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de la médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, 35 macroglobulinemia de Waldenström y grave enfermedad en cadena.

40 27. Uso según la reivindicación 25, en cuyo caso el agente patógeno viral de las enfermedades virales está seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripe, varicela, adenovirus, Herpes-Simplex tipo I (HSV-I), Herpes Simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincicial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (VIH-II).

28. Uso según la reivindicación 25, en cuyo caso las enfermedades causadas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado.

45 29. Uso según la reivindicación 25, en cuyo caso las enfermedades relacionadas con angiogénesis son retinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis y angiogénesis tumoral

30. Uso según la reivindicación 25, en cuyo caso las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

31. Uso según la reivindicación 25, en cuyo caso las enfermedades, en las que el plegamiento deficiente de proteína o la agregación son un factor causal principal, son escrapia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington o de Alzheimer.

5 32. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I o un compuesto según la reivindicación 21 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

33. Kit que se compone de envases separados de

10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de un compuesto según la reivindicación 21 y/o de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso.