

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 513**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2006 E 06704268 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **14.11.2007 EP 1853570**

54 Título: **Derivados triazol inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

17.02.2005 DE 102005007304

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.02.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL y
WOLF, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 513 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 inhibidores de HSP90

Antecedentes de la invención

5 Es objeto fundamental de la presente invención encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de HSP90 desempeña un papel, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeña un papel.

10 El plegamiento y conformación correctos de las proteínas en las células se garantizan por las chaperonas moleculares y son críticos para la regulación del equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas funciones centrales de las células tales como, por ejemplo, proliferación celular y 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 a un estrés externo como, por ejemplo, calor, hipoxia, estrés por oxidación o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, con la activación de una serie de chaperonas conocidas bajo la denominación de "heat shock proteins" (HSPs).

La activación de HSPs protege a la célula contra lesiones provocadas por dichos factores de estrés, acelera el restablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado celular tolerante al estrés.

20 Además de este mecanismo de protección descubierto originariamente y mediado por las HSP en caso de estrés externo, con el paso del tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para las distintas HSPs, 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 células.

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

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un mal plegamiento de las proteínas (ver reseña, por ejemplo Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Por lo tanto, el desarrollo de terapias, que interviene en el mecanismo del plegamiento de las proteínas dependiente de las chaperonas, podría ser útil en esos casos. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o en el síndrome de Huntington las proteínas mal plegadas conducen a una agregación de proteínas con un desarrollo neurodegenerativo. Con un incorrecto plegamiento de las proteínas, también puede generarse una pérdida de la función del tipo silvestre que puede tener como consecuencia una función molecular y fisiológica mal regulada.

35 A las HSPs también se atribuye 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).

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

Un inhibidor de HSP90, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17 AAG), 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 la vitalidad de las células (Young et al., 2001) y desempeña un papel clave en la respuesta al estrés celular por la interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento nativo fue modificado por estrés externo, tal como, por ejemplo, choque térmico, a fin de restablecer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith et al., 1998).

50

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

Además, la HSP90 también tiene una importancia regulatoria. En 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 de la conformación y la maduración de diversas proteínas "clientes" claves. Éstas pueden subdividirse en tres grupos: receptores para hormonas esteroideas, 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.

La familia de HSP90 conservada del ser humano se compone de cuatro genes, la HSP90 α citosólica, la isoforma inducible de 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". Por 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).

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 bioquímicos 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). Según esto, 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. El enlace de ATP da lugar a la formación de una estructura dimérica toroidal en la que ambos dominios N-terminales entran en estrecho contacto entre sí y producen un en la conformación. (Prodromou y Pearl, 2000).

Inhibidores de HSP90 conocidos

La primera clase de inhibidores de la HSP90 que fue descubierta 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 vSrc (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 entonces que el mecanismo de acción principal de la geldanamicina implica un enlace 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 enlace 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 multímero 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.

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.

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). Algunos estudios con cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol también se enlaza con el dominio N-terminal de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe et al., 1998).

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

La inhibición de la HSP90 por medio de novobiacina da como resultado la degradación de una gran cantidad de proteínas señal dependientes de la 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

5 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).

10 El mecanismo principal de la acción de la geldanamicina, 17AAG, y radicicol contiene la inhibición del enlace 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 de esto (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 la vía de ubiquitina-proteasoma a la degradación (véase, por ejemplo, Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). El tratamiento de 15 células tumorales con inhibidores de HSP90 conduce a la degradación selectiva de importantes proteínas con un significado fundamental para procesos tales como proliferación celular, regulación del ciclo celular y apoptosis. Estos procesos son desregulados frecuentemente en los tumores (véase, por ejemplo, Hostein et al., 2001).

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

En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades inducidas 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); 25 enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) tales como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y 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., WO 02/09696; Degranco et al., WO 30 99/51223; Gold, US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogenéticas, tales como, por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar 02/02123) . (Strehlow, WO 02/02123).

35 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención para la protección de células normales contra toxicidad causada por quimioterapia, así como al uso en caso de enfermedades en las que el plegamiento incorrecto de las proteínas o la agregación es un factor causal principal, tal como, por ejemplo, escrapia, 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; Winklhofer et al., J. Bio1. Chem., 276, 45160, 2001)

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

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

Se encontró que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas, con buena tolerancia.

45 Principalmente éstos muestran propiedades inhibitoras de la HSP90.

Por eso, son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos de la fórmula I para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de 50 las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento 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.

55 El huésped o el paciente puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, de una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso estos proporcionan 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 cumarina.

En la WO 03/041643 A2 se divulgan derivados de zearanol que inhiben HSP90.

- 5 Derivados de pirazol que inhiben HSP90, que están sustituidos por un compuesto aromático en la posición 3 o 5, se conocen de la 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 divulgan derivados de purina con propiedades inhibitoras de HSP90.

- 10 En la WO 01/72779 se describen compuestos de purina así como su uso para el tratamiento de enfermedades inducidas por GRP94 (homólogo o parólogo de la HSP90), tales como enfermedades tumorales, en donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o un carcinoma seleccionado 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, rabdomiosarcoma, 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, cáncer 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 Waldenstrom y grave enfermedad en cadena.

- 25 En la WO 01/72779 también se divulga 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 rubéola, virus de la polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

- 30 En la 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 curación del estrés hipóxico/anóxico, la curación de la desnutrición, la curación 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 los mismos, 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, hipoglicemia, 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.

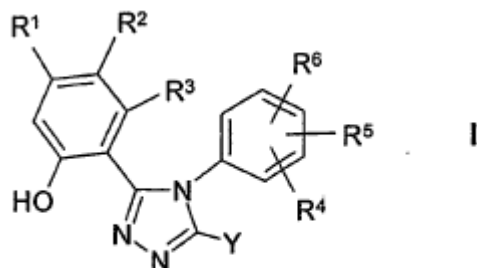
- 45 En la WO 01/72779 se describe, finalmente, el uso de una cantidad efectiva de un modulador de la proteína GRP94 para la preparación de un medicamento, para modificar una reacción celular posterior a un estado isquémico en un sitio del tejido en un individuo, mediante tratamiento de las células en el sitio del tejido con el modulador de la proteína GRP94, para incrementar la actividad de GRP94 en células de forma de tal manera que se modifique una ulterior reacción celular a un estado isquémico, en cuyo caso la condición isquémica posterior 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, hipoglicemia, 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 trabajos listados a continuación se describen combinaciones del inhibidor de HSP90 geldanamicina con otros principios activos medicamentosos:

- 55 WO 2004/108080 A2, WO 2005/002506 A2, WO 2005/000211 A2, WO 2005/000212 A2, WO 2005/000213 A2, WO 2005/000214 A2, WO 2005/000314 A1.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



donde

- 5 R^1 significa OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenziloxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ o CH₃,
 R^2 significa SO₂Het, SO₂NHAr, SO₂NAA', SO₂NHA, SO₂NA[(CH₂)_oNA₂], SO₂NAHet, SO₂NABencilo, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, CONABencilo, CONA[(CH₂)_oOA] o CONAAr,
 R^3 significa H o Br,
 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 juntos también significan OCH₂O, OCH₂CH₂O, -CH=CH-CH=CH-, NH-CH=CH o CH=CH-NH,
Y significa OH o SH,
A, A' significa, respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos de CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ y/o por grupos -CH=CH y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷,
20 Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
A y A' juntos también significan 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 alquileo con 2-6 átomos de C,
R⁷ significa COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ o OR⁹,
25 R⁸ significa 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 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl,
R⁹, R¹⁰ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos de CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NMe o NEt y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl,
30 R⁹ y R¹⁰ juntos también pueden significar 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 sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos por Hal, A, OR¹¹, N(R¹¹)₂, NO₂, CN, fenilo, CON(R¹¹)₂, NR¹¹COA, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹SO₂A, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, S(O)_mA, -[C(R¹¹)₂]_n-COOR¹¹ y/o -O[C(R¹¹)₂]_o-COOR¹¹,
35 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 estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, OR¹¹, N(R¹¹)₂, NO₂, CN, COOR¹¹, CON(R¹¹)₂, NR¹¹COA, NR¹¹SO₂A, COR¹¹, SO₂NR¹¹, S(O)_mA, =S, =NR¹¹ y/o =O (Oxígeno de carbonilo),
R¹¹ significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

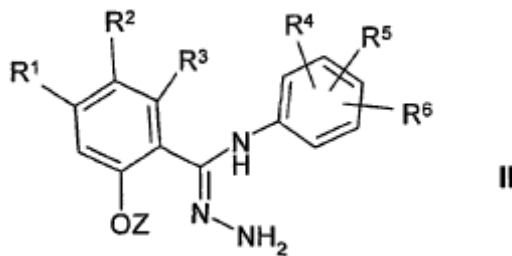
n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

o significa 1, 2 o 3,

- 5 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas 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 compuestos de la fórmula I según la reivindicación 11 así como de sus solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar

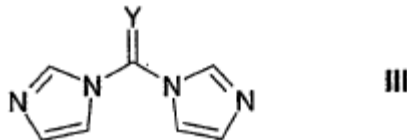
- 10 a) un compuesto de la fórmula II



donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en cuyo caso los grupos NH₂ y/o OH están presentes en forma protegido, y

- 15 Z significa un grupo de protección de hidroxilo,
con un compuesto de la fórmula III

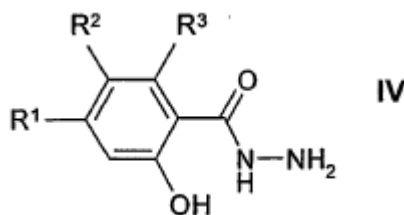


donde Y significa O o S,

y a continuación se disocian los grupos protectores,

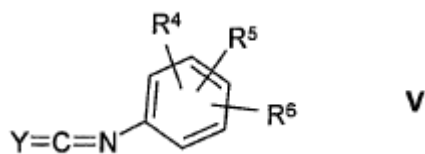
- 20 o

b) un compuesto de la fórmula IV



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

- 25 reacciona con un compuesto de la fórmula V



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

Y significa O o S,

para producir derivados de tiosemicarbazida y estos se vuelven ciclos a continuación,

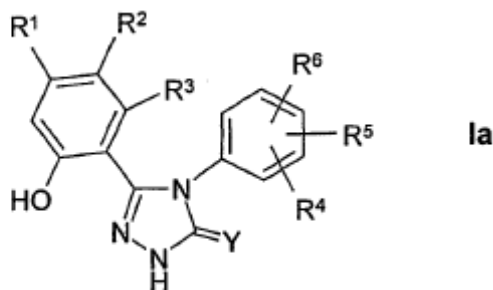
- 5 y/o porque en un compuesto de la fórmula I uno o varios residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ se convierten en uno o varios residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶,

por ejemplo

- i) reduciendo un grupo nitro hasta un grupo amino,
- ii) hidrolizando un grupo éster hasta un grupo carboxilo,
- 10 iii) convirtiendo un grupo nitro en una amina alquilada mediante aminación reductiva,
- iv) convirtiendo un cloruro de ácido en una amida, y/o una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

También son objeto de la invención los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de solvente inertes a los compuestos las cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

- 15 Los compuestos de la fórmula I según la invención también pueden presentarse en la forma tautomérica de la fórmula Ia



- 20 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de 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" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene como consecuencia:

- 25 mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos secundarios 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 incrementar 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.

- 30 Estas son de manera particularmente preferida mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Para todos los residuos que aparecen varias veces se aplica que sus significados son independientes entre sí.

Previa y posteriormente, los residuos o parámetros R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la fórmula I, si no se indica algo diferente de manera expresa.

5 A y A' significan preferentemente alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, con 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, además 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.

A y A' significan de manera muy 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.

10 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.

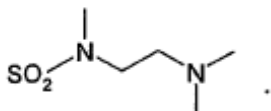
Cicloalquilalquilenos significan, por ejemplo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo o ciclopentiletilo.

Ac significa acetilo, Bzl significa bencilo, Ms significa $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

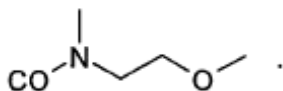
15 R^1 significa preferentemente OH, OCH_3 o SH, particularmente preferible OH o OCH_3 , además también OCF_3 , OCHF_2 .

R^2 significa preferentemente SO_2Het , $\text{SO}_2\text{NHA}r$, $\text{SO}_2\text{NAA}'$, SO_2NHA , $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{NA}_2]$, SO_2NAHet , $\text{SO}_2\text{NABencilo}$, CONHA , CONAA' , $\text{CONHA}r$, CONHHet , CONABencilo , $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{OA}]$ o $\text{CONAA}r$.

$\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{NA}_2]$ significa por ejemplo



20 $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{OA}]$ significa por ejemplo



R^3 significa particularmente preferible H o Br.

R^4 , R^5 , R^6 significan preferentemente, cada uno, independientemente entre sí, H,

Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH_2 , NHCOA , NHCONH_2 , OH, OA,

25 $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, OAr , NAA' , NH_2 o $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$.

R^4 y R^5 significan juntos también OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, NH-CH=CH o CH=CH-NH .

R^4 y R^5 significan cada uno, preferentemente, independientemente entre sí, H, F o OA.

R^6 significa preferentemente H, Hal, A, OA, NO_2 , $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, OAr , NH_2 o $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$.

30 R^7 significa preferentemente COOR^9 , como por ejemplo COOH o COOCH_3 ; $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, como por ejemplo CONH_2 ; NR^9R^{10} , como por ejemplo amino, metilamino o dimetilamino; NHCOR^9 , NHCOOR^9 o OR^9 , como por ejemplo hidroxilo o metoxi.

R^9 , R^{10} significan cada uno preferentemente, 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.

35 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 preferible 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-hidroxi-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-clorofenilo.

10 Ar significa preferentemente, por ejemplo, fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, OR¹¹, SO₂A, COOR¹¹ o CN, particularmente preferible fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido por Hal y/o A, muy particularmente preferible fenilo.

Het significa, independientemente de 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 preferiblemente 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]oxacinilo, además se 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 residuos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

25 Es decir, 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-piridacino, 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]oxacinilo, además se prefiere 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también se prefiere 2,3-dihidrobenzofurano o 2,3-dihidro-2-oxo-furano.

30 Het significa preferentemente un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA.

Het significa de manera particularmente preferida un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, y/o =O (oxígeno de carbonilo).

40 En otra modalidad Het significa de manera muy particularmente preferida pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos una vez por A.

En otra modalidad Het significa de manera particularmente preferida furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo no sustituidos o mono- bi- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA.

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

50 Por consiguiente, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a II, las cuales corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados más detalladamente tienen el significado indicado en el caso de la fórmula, donde sin embargo

en la

R¹ significa OH o OCH₃;

en Ic

R² significa SO₂Het, SO₂NHAr, SO₂NAA', SO₂NHA, SO₂NA[(CH₂)_oNA₂], SO₂NAHet, SO₂NABencilo, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, CONABencilo, CONA[(CH₂)_oOA] o CONAAr;

en Id

R³ significa H o Br;

5 en le

R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, OH, OA, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, NAA', NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr;

en lf

R⁴, R⁵ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, F o OA,

10 R⁶ significa H, Hal, A, OA, NO₂, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr;

en lg

A 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 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷,

15 significa Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

en lh

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 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

20 significa Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

en li

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 lj

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 significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

en lk

R¹ significa OH o OCH₃,

30 R² significa SO₂Het, SO₂NHAr, SO₂NAA', SO₂NHA, SO₂NA[(CH₂)_oNA₂], SO₂NAHet, SO₂NABencilo, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, CONABencilo, CONA[(CH₂)_oOA] o CONAAr,

R³ significa H o Br,

R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, OH, OA, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, NAA', NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr,

35 Ar significa fenilo,

Het significa un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, y/o =O (oxígeno de carbonilo),

A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazadas por F, Cl y/o Br,

40 o significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

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

Se prefieren los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de

- 5-[(2,4-dihidroxi-5-(piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A3"),
- 5-[(2,4-dihidroxi-5-(N-etil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A4"),
- 5-[(2,4-dihidroxi-5-(N,N-dietil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A5"),
- 5 5-[(2,4-dihidroxi-5-(N-fenil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A6"),
- 5-[(2,4-dihidroxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A7"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-butil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A26"),
- 5-{2,4-dihidroxi-5-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-sulfamoil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol ("A27"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A28"),
- 10 5-[2,4-dihidroxi-5-(N,N-dimetil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A29"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-ciclohexil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A30"),
- 5-{2,4-dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-N-metil-sulfamoil]-fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol ("A31"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A32"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A33"),
- 15 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A34"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A36"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A37"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A38"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A39"),
- 20 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A40"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A41 "),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A42"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A43"),
- 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A44"),
- 25 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A45"),
- 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamid ("A46"),
- 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47"),
- 5-[4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("A48"),
- 5-[4-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-metoxietil-benzamida ("A49"),
- 30 5-[4-[4-(piperazin-4-iletoksi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("A50"),
- 5-[4-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A51 "),
- 5-[4-(3-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-isobutil-benzamida ("A52"),
- 5-[4-(2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A53"),
- 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(4-metoxifenil)-benzamida ("A54"),
- 35 5-[4-[3-(2-aminoetoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A55"),
- 5-[4-(3-Metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A56"),
- 5-[4-[4-(2-Cianetoxi)-2-fluoro-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A57"),

5-[4-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A58"),

5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A59"),

5-[4-(2-etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A60"),

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

Muy particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula I listados en la tabla 1.

10 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-Thieme-Verlag, Stuttgart), y en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso, también pueden utilizarse las variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse in situ, de tal modo que no se aíslan de la mezcla de reacción sino que se siguen haciendo reaccionar inmediatamente para producir los compuestos de la invención.

15 Los compuestos de partida por lo regular son conocidos. Si son nuevos, no obstante pueden prepararse según métodos conocidos per se.

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

20 Los compuestos de la fórmula II y III por lo regular son conocidos. Si no son conocidos, entonces pueden prepararse 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.

25 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 dialílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol (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; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. Como solvente particularmente se prefiere, por ejemplo, tetrahidrofurano.

30 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente entre -10° y 130° , principalmente entre aproximadamente 30° y aproximadamente 125° .

35 Compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula V para producir derivados de tiosemicarbazida y a continuación se convierte en un ciclo. Los compuestos de partida de la fórmula IV y V por lo regular se conocen. Si no se conocen, entonces pueden prepararse según métodos conocidos. La reacción de los compuestos de la fórmula IV con los compuestos de la fórmula V se efectúa en las mismas condiciones, concernientes al tiempo de reacción, temperatura y solvente, tal como se describe para la reacción de los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

40 La ciclización de los derivados de tiosemicarbazida se efectúa en condiciones básicas. Como bases son adecuados preferentemente hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo metanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas como piperidina o dietanolamina.

45 La disociación de los grupos protectores se efectúa según métodos que son conocidos para 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. 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° .

50 Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse liberándose de sus derivados funcionales mediante solvólisis, principalmente hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Las sustancias de partida preferidas para la solvólisis y la 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 en lugar de un átomo H que está enlazado con un átomo de N, tienen un grupo protector de amino, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (donde R' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

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

También pueden estar presentes en la molécula de la sustancia de partida varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes. Si los grupos de protección presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden disociarse de manera selectiva.

La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a grupos que con adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de las reacciones químicas pero que pueden retirarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Los grupos típicos son principalmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se retiran después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no son críticos, sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, principalmente 1-8 átomos de C. En el contexto de la presente invención la expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como principalmente grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y ante todo grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloretoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también es conocido en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, los cuales pueden retirarse fácilmente después de que la reacción química deseada se haya realizado en otros sitios de la molécula. Los grupos típicos de este tipo son los grupos arilo, aralquilo o acilo, además también grupos alquilo, no sustituidos o sustituidos mencionados antes. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores hidroxilo no son críticos puesto que se retiran después de la reacción química deseada; se prefieren grupos con 1-20, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en cuyo caso particularmente se prefieren bencilo y ter.-butilo. Los grupos COOH se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres de ter.-butilo.

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, por ejemplo, según el grupo protector utilizado, con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes tales 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 siempre se requiere. Como solventes inertes son adecuados, preferiblemente, ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, éteres como tetrahydrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se toman en consideración las mezclas de los solventes previamente mencionados. TFA se usa preferentemente en exceso sin adición de otro solvente, ácido perclórico 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 aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferentemente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

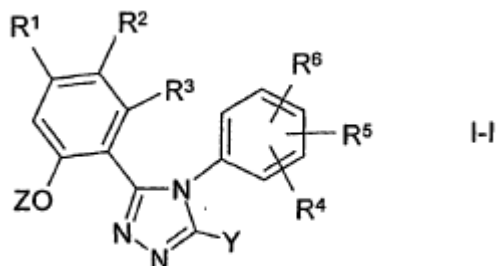
Grupos protectores que pueden retirarse mediante hidrogenólisis (por ejemplo, CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un soporte como carbón. Como solventes son adecuados en tal caso los arriba indicados, principalmente por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferible a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene buen éxito, sobre Pd/C al 5 a 10 % en Metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en Metanol/DMF a 20-30°.

También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo uno o varios de los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ en uno o varios otros residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶, por ejemplo

reduciendo grupos nitro hasta grupos amino, por ejemplo mediante hidrogenación sobre 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 de ácido a una amida de ácido mediante reacción con una amina.

- 5 De manera usual, los grupos amino libres también pueden acilarse con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse con un haluro de alquilo no sustituido 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°.

También son objeto de la invención compuestos intermedios de la fórmula I-I



- 10 donde

Z significa A, Ac, bencilo o p-metoxibencilo,

Y significa OH o SH,

R¹ significa OH o OCH₃,

R² significa SO₂Het, SO₂NHAr o SO₂NAA',

- 15 R³ significa H,

R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, OH, OA, NAA', NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr,

Ar significa fenilo,

- 20 Het significa un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, y/o =O (oxígeno de carbonilo),

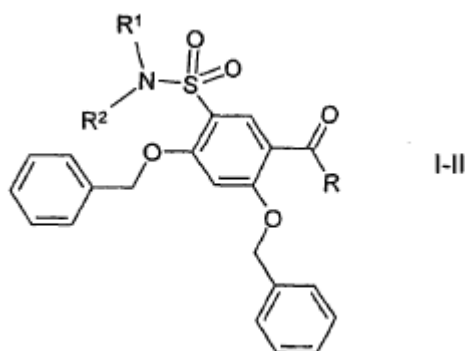
A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o significan alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

- 25 así como sus sales.

Los significados preferidos de los residuos corresponden a aquellos indicados para los compuestos de la fórmula I.

Además, también son objeto de la divulgación los compuestos intermedios de la fórmula I-II



donde

R significa H o X,

R¹, R² significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A, bencilo, Het, Ar, (CH₂)_nNA₂,

5 X significa H o alquilo con 1-4 átomos de C,

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

Ar significa fenilo,

10 Het significa un heterociclo monocíclico con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

así como sus sales.

Los significados de los residuos corresponden a aquellos indicados para los compuestos de la fórmula I.

Sales farmacéuticas y otras formas

15 Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma definitiva no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos conocidos en el campo especializado. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan de manera convencional en su gran parte. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de

20 ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para producir la correspondiente sal por adición de base. Tales sales son, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo 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 como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se incluyen entre las mismas. En el caso de

25 compuestos determinados de la fórmula I, pueden formarse sales de adición de sales tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como alquil- y monoarilsulfonatos como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales por

30 adición de ácido de los compuestos de la fórmula I aceptables en farmacia incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrofosfato,

35 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa una limitación.

40

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de

potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I 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 naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, 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 representa una limitación.

Compuestos de la presente invención que contiene grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter. -butilo; dialquilo (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (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 precedentemente mencionadas preferidas, 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 fórmula I 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 en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases de los compuestos de la fórmula I, aceptables en farmacia, 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.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según 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 el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la 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 sales aceptables en farmacia de este tipo, 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.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en especial 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 con anterioridad. La forma salina del principio activo, aceptable en farmacia, también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y por consiguiente pueden presentar en varias formas enantioméricas. Por eso, también pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I puede diferenciarse, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la materia o emplearse ya como tales en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla mediante 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-protegidos (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 derivados 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/acetoniitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

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

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

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, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o 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 con anterioridad, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento 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 (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el campo farmacéutico especializado, reuniendo 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 como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; 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, en el caso de la administración oral, por ejemplo, en forma de una tableta o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y aceptable 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 estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Antes del proceso de llenado pueden adicionarse lubricantes a la mezcla en polvo tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. 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, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, 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 posológicas 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 estos, 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 adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, 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 pulverulenta puede granularse humectándola 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 elaborar tabletas, en cuyo caso se forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse adicionando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de las tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse incluso con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos se pueden agregar 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 mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos 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 involucrarse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I 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 fórmula I, 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. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con residuos palmitoílo. 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.

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).

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. Al 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 puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

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 soporte adecuado, en especial un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera 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 apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

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.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray.

10 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen 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 almacenar en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y tabletas estériles.

15 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del respectivo tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

20 Una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluso por ejemplo la edad y el peso de la persona o del animal, el estado de salud 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 se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal 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 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 cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como fracción de la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula I según la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados patológicos arriba mencionados.

30 Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

35 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren quimioterapéuticos, en especial aquellos que inhiben la angiogénesis y de esta manera inhiben el crecimiento y la difusión 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.

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:

40 antraciclinas, medicamentos vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas.

45 En las clases mencionadas particularmente se prefieren, por ejemplo, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, cladribina, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como, 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 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 de piridobenzoindol, interferonas e interleuquinas.

50 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren antibióticos. Los antibióticos preferidos se seleccionan del grupo dactinomicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

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]).

5 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de la exportación nuclear impiden la descarga hacia afuera 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 inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la descarga hacia afuera de biopolímeros (por ejemplo, ARN) del núcleo celular. Los inhibidores de la exportación nuclear se seleccionan del grupo de calistatina, leptomicina B, ratjadona.

10 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inmunosupresores. Los inmunosupresores preferidos se seleccionan del grupo rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

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 derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

15 y

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

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

20

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 desempeña un papel.

25 De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas 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.

30 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de 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, 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, cáncer 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 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 la polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II); para la inmunosupresión en caso de trasplantes; enfermedades causadas por inflamación, tales como artritis reumatoidea, 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.

55 Los compuestos de la fórmula I pueden inhibir principalmente el crecimiento del cáncer, de células tumorales y metástasis tumorales y por esto son apropiados para la terapia tumoral.

La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de 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 las que 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 la fórmula I 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 cardiocirculatorias y caquexia.

La invención también se refiere en otra forma de realización, al uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, en donde la actividad biológica de la HSP90 modulada provoca una reacción inmune en un individuo, el transporte de proteínas del retículo endoplasmático, la curación del estrés hipóxico/ anóxico, la curación de la desnutrición, la curación del estrés por calor, o combinaciones de estos, y/o en donde 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 estos, en donde 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, a taque 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.

En otra modalidad, la invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar 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

El enlace de geldanamicina o 17- alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en 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 enlace en filtro a radioligando. En este caso, se usa como radioligando 17-alilamino-geldanamicina marcada con tritio, [3H] 17AAG. Este ensayo de enlace en filtro permite una búsqueda dirigida de inhibidores que interfieren con el sitio de enlace con ATP.

Material

HSP90 α humano recombinante (expresa E. coli, 95% de pureza); [3H] 17 AAG (17 -alilamino-geldanamicina, [alilamino-2, 3-³H. Actividad específica: 1,11 x 10¹² Bq/mmol (Moravek, MT- 1717); amortiguador de pH de filtro HEPES (50 mM de HEPES, pH 7,0, 5 mM de MgCl₂, BSA 0,01 %); placa filtrante Multiscreen-FB (1 μ m) (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

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

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

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

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. 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 ensayo

Tabla I

Inhibición de HSP90 por parte de los compuestos de la fórmula I	
Compuesto de la fórmula I	IC ₅₀ [mol/l]
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -butil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A26"),	1.20E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -propil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A28")	1.60E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A32")	1.40E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -propil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A34")	8.00E-08
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -isopropil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A37")	3.90E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -propil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A38")	3.30E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -propil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-fluorfenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A39")	1.80E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -propil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol ("A40")	1.40E-07
5-[2,4-Dihidroxi-5-(<i>N</i> -propil- <i>N</i> -metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> [1,2,4]triazol ("A43")	1.30E-07
5-[4-(2-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -propil-benzamida ("A46")	5.20E-07

5

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes "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.

10

Condiciones de LC-MS

Sistema de Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características:

Fuente de iones: electroaspersión (modo positivo); scan: 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura de gas: 300 °C, DAD: 220 nm.

15 Velocidad de flujo: 2,4 ml /min. El divisor utilizado redujo después del DAD la velocidad de flujo para el 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 (0,01 % de TFA)

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

Gradiente:

20% de B → 100% de B: 0 min a 2,8 min

100% de B: 2,8 min a 3,3 min

100% de B → 20% de B: 3,3 min a 4 min

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

Ejemplo 1 (referencia)

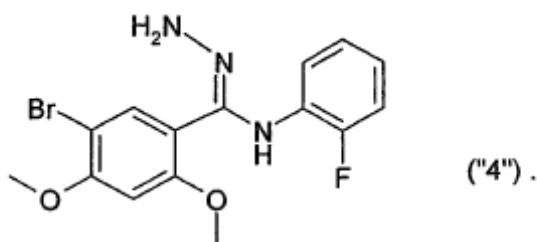
Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-5-fenetil-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A1"):

1.1 Una solución de 15 g de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico, 14,4 ml yodometano y 62,9 g de carbonato de cesio en 100 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se calienta por 16 horas bajo reflujo. Se procesa de modo habitual y se obtienen 16,7 g de ácido 5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoico ("1").

1.2 Una mezcla de 4 g de "1" y 2 gotas de DMF en 40 ml de tionilcloruro se revuelve a temperatura ambiente por 16 horas. Después de retirar el solvente se obtienen 4,3 g de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoilcloruro ("2"), R_f 1.610; MW 280.5. El producto se hace reaccionar sin purificar más.

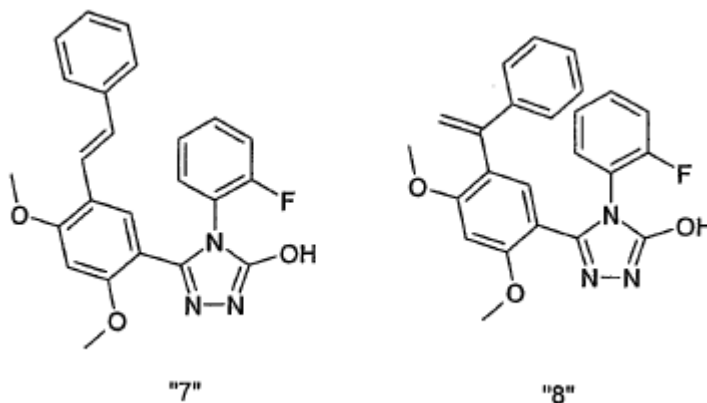
1.3 A una solución de 1,314 ml de 2-fluoranilina y 1,13 ml de piridina en 25 ml de diclorometano enfriando con hielo se adiciona a gotas una solución de 3,8 g de "2" en 25 ml de diclorometano y se revuelve por 5 horas a temperatura ambiente. Después de procesamiento usual y cristalización desde isopropanol se obtienen 4,5 g de 5-bromo-N-(2-fluorofenil)-2,4-dimetoxibenzamida ("3"), R_f 2.217; MW 355.2.

1.4 A una solución de 4,5 g de "3" en 60 ml de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno se adicionan 2,9 g de PCl_5 y se calienta por 3 horas bajo reflujo. Se retira el solvente, se disuelve el residuo en 100 ml de THF y la solución se adiciona a gotas a 0° a 138 ml de una solución de hidracina de 1 M en THF. Se sigue revolviendo por 16 horas, se procesa de modo usual y se cristaliza desde isopropanol. Se obtienen 3,6 g de N-(2-fluorofenil)-3-bromo-4,6-dimetoxibenzamid-hidrazona ("4"), R_f 0.952; MW 369.2

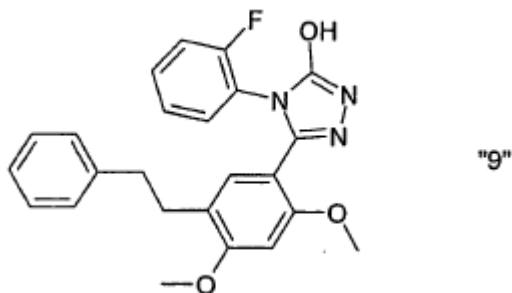


1.5 A una solución de 3,6 g "4" en 300 ml de THF se adicionan 1,86 g de 1,1'-carbonildiimidazol ("5") y se revuelve por 16 horas. Se procesa de manera usual, se cocina el residuo con éter MTB, se enfría y se separan los cristales. Se obtienen 700 mg de 5-(2,4-dimetoxi-5-bromo-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("6"), R_f 1.413; MW 395.2.

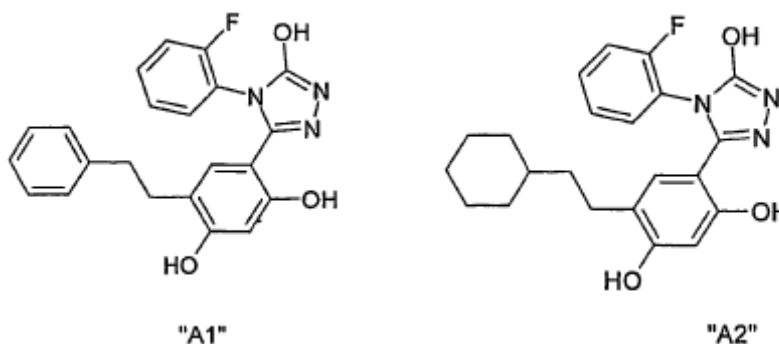
1.6 Se adicionan a un vial de 10 ml 600 mg de "6", 178,4 ml de estireno (estabilizado), 430,2 ml de trietilamina, 14,1 mg de acetato de paladio (II) (47% de Pd), 19,17 mg de tri-*o*-tolilfosfina y 4 ml de acetonitrilo. Se irradia por 30 minutos a 170° en microondas. Se adiciona un poco más de catalizador y se irradia dos veces más. La mezcla se mezcla con tolueno y se extrae varias veces con agua. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía RP en fase inversa. Se obtienen 140 mg de "7", R_f 1,765; MW 418.4 y 40 mg de "8"



1.7 140 mg de "7" se hidrogena en condiciones estándar en 10 ml de THF en presencia de 0,14 g de Pt-C (5%). El catalizador se separa a continuación y se procesa de modo usual. Se obtienen 140 mg de "9", R_f 1.920, MW 420.5



- 5 1.8 A una solución de 140 mg "9" en 2 ml de diclorometano se adicionan a -10° 158,5 μ l de tribromuro de boro y se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Se adiciona metanol a 0° , se separa el solvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en fase inversa. Se obtienen 74 mg de "A1", R_f 1.537; MW 392.4 y 27 mg de "A2", R_f 1.884; MW 398.4

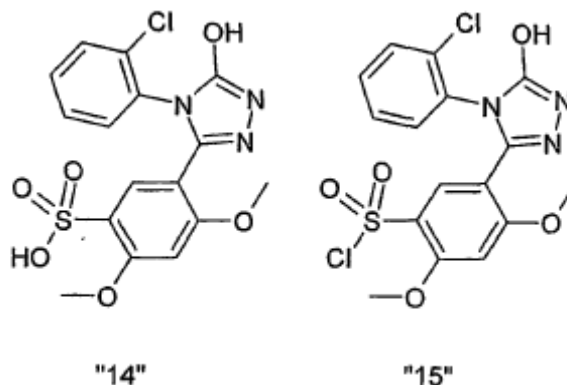


Mediante tratamiento con BBr_3 , a partir de 5-(2,4-dimetoxi-5-bromo-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("6"), de modo análogo se obtiene el compuesto 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A21").

10 Ejemplo 2

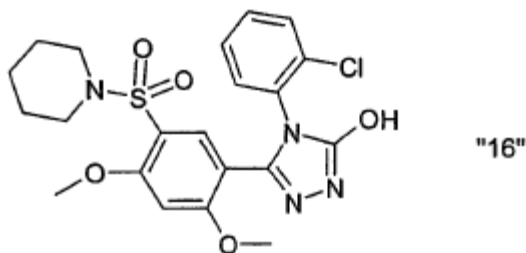
Preparación de 5-[2,4-dihidroxi-5-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A3"):

- 2.1 5 g de ácido 2,4-dimetoxibenzoico se mezclan con 20 ml cloruro de tionilo y se revuelve por 10 horas a temperatura ambiente. El cloruro de tionilo se destila, se mezcla con tolueno y a continuación se separa el tolueno. Se obtienen 5,45 g de cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo ("10"), R_f 1.235; MW 201.6.
- 15 2.2 A una solución de 1,57 ml de 2-cloroanilina y 1,22 ml de piridina en 20 ml de diclorometano se adiciona a gotas enfriando una solución de 3,0 g de "10" en 20 ml de diclorometano y 16 horas a temperatura ambiente. Después de procesar de modo usual y de cristalizar a partir de isopropanol se obtienen 2,4 g de 2,4-dimetoxi-N-(2-clorofenil)-benzamid ("11"), R_f 2.162; MW 292.7.
- 20 2.3 A una solución de 2,4 g "11" en 50 ml de tolueno, bajo atmósfera de nitrógeno se adicionan 1,88 g de PCl_5 y se calienta por 3 horas bajo reflujo. Se retira el solvente, se disuelve el residuo en 60 ml de THF y la solución se agrega a gotas a 0° a 90 ml de una solución de hidracina de 1 M en THF. Se revuelve por 16 horas, se procesa de modo usual y se obtienen 2,5 g de N-(2-clorofenil)-2,4-dimetoxi-benzamid-hidrazona ("12"), R_f 0.945; MW 306.7.
- 25 2.4 A una solución de 2,5 g de "12" en 400 ml de THF se adicionan 1,67 g de "5" y se revuelve por 16 horas. Se procesa de modo usual y se obtienen 1,62 mg de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("13"), R_f 1.2643; MW 332.8.
- 2.5 Una solución de 1,3 g de "13" y 532,6 ml de ácido clorosulfónico en 5 ml de diclorometano se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Después de purificar por cromatografía se obtienen 1,3 g de "14", R_f 0.397; MW 412.8 y 65 mg de "15"



2.6 Una mezcla de 1,3 g de "14", 20 ml de cloruro de tionilo y 245 ml de DMF se revuelve por 8 horas. El cloruro de tionilo se separa, se lleva a diclorometano y se procesa de modo usual. Se obtienen 0,7 g de "15", R_f 1.819; MW 431.4.

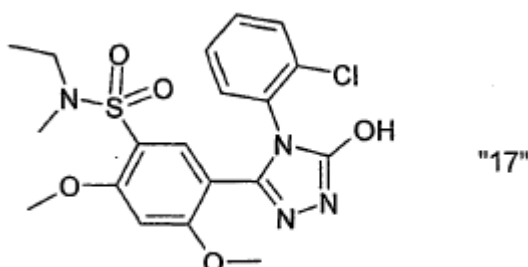
- 5 2.7 Una mezcla de 150 mg de "15", 35,64 ml de piperidina y 80,7 ml de piridina se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Después de purificar se obtienen 160 mg de 5-[2,4-dimetoxi-5-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("16"), R_f 1.386; MW 480



- 10 2.8 A una solución de 160 mg de "16" en 4 ml de diclorometano se adicionan a 0° 316,9 ml de tribromuro de boro y se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Se adicionan metanol a 0°, se revuelve por 1 hora y se separa el producto. Se obtienen 61 mg de "A3", R_f 1.695; MW 451.9.

Ejemplo 3 (referencia)

3.1 De modo análogo al ejemplo 2.7, mediante reacción de "15" con N-etil-N-metil-amina se obtiene el compuesto 5-[2,4-dimetoxi-5-(N-etil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("17"), R_f 1.237; MW 454



- 15 3.2 De modo análogo al ejemplo 2.8 a partir de "17" se obtiene el compuesto 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-etil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A4"), R_f 1.524; MW 425.9.

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

5-[2,4-Dimetoxi-5-(N,N-dietil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("18"), R_f 1.359; MW 467.9 y de este

- 20 5-[2,4-Dihidroxi-5-(N,N-dietil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A5"), R_f 1.604; MW 439.9;

5-[2,4-Dimetoxi-5-(N-fenil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("19"), R_f 1.307; MW 488 y de este

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-fenil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A6"), R_f 1.589; MW 459.9;

5-[2,4-Dimetoxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("20"), R_f 0.523; MW 495 y de este

5-[2,4-Dihidroxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A7"), R_f 1.050; MW 467.

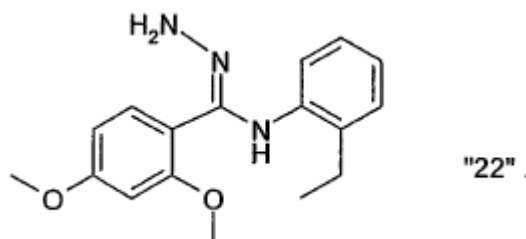
De modo análogo se obtiene el compuesto 5-[2,4-dihidroxi-5-(3-bromometilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A24").

10 Ejemplo 4 (Referencia)

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A8"):

4.1 De modo análogo al ejemplo 2.2 mediante reacción de "10" con 2-etilanilina se obtiene el compuesto 2,4-dimetoxi-N-(2-clorofenil)-benzamida ("21"), R_f 1.989; MW 286.3.

4.2 De modo análogo al ejemplo 2.3 a partir de "21" se obtiene el compuesto "22", R_f 1.210; MW 300.4



15 4.3 De modo análogo al ejemplo 2.4 a partir de "22" se obtiene el compuesto 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("23"), R_f 1.401; MW 326.4 y de este

5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A8"), R_f 1.442; MW 298.3.

20 De modo análogo a partir de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol se obtiene mediante tratamiento con BBr_3 el compuesto 5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A22").

Ejemplo 5 (Referencia)

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A9"):

25 5.1 Una solución de 10 g de ácido 2,4-dihidroxi-benzoico, 25 ml de cloruro de bencilo, 30 ml de DMF y 30 g de carbonato de potasio se revuelve a 90° por dos días. Se diluye con agua helada, se separa y se obtiene éster bencílico de ácido 2,4-dibenciloxi-benzoico ("24"). Mediante hidrólisis con 400 ml de NaOH de 1 n en 400 ml de dioxana, después de procesamiento usual, a partir de esto se obtienen 20,2 g de ácido 2,4-dibenciloxi-benzoico ("25"), F. 118-120°.

30 5.2 12 g de "25" se mezclan con 50 ml de cloruro de tionilo y 2 gotas de DMF y se revuelve por 2 horas a 70° . El cloruro de tionilo se retira, se mezcla con diclorometano y éste también se retira. Se obtienen 12,5 g de cloruro de 2,4-dibenciloxibenzoilo ("26").

5.3 A una solución de 296,35 ml de 3-cloroanilina y 251,6 ml de piridina en 7 ml de diclorometano enfriando con hielo se adiciona una solución de 1 g de "26" en 7 ml de diclorometano. Se revuelve por 5 horas a temperatura ambiente, se destila, se procesa de modo usual y se destila una vez más. Se obtienen 1,1 g de N-(3-clorofenil)-2,4-dibenciloxi-benzamida ("27").

35 5.4 De modo análogo al ejemplo 2.3 a partir de 1,1 g de "27" mediante reacción con hidracina se obtienen 1,14 g de N-(3-clorofenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid-hidrazona ("28"), R_f 1.839; MW 458.9.

5.5 De modo análogo al ejemplo 2.4 a partir de 1,14 g de "28" mediante reacción con "5" se obtienen 350 mg de 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("29"), R_f 2.206; MW 484.9.

40 5.6 350 mg de "29" se hidrogenan en 5 g de THF en presencia de 0,2 g de Pd/C (3 % Pd + 0,3 % Cu sobre carbón activado) en condiciones estándar (16 horas a 2 bar). El catalizador se separa a continuación y se procesa de modo usual. Se obtienen 160 mg de "A9", R_f 1.383, MW 304.7.

Ejemplo 6 (Referencia)

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(4-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A10"):

6.1 De modo análogo al ejemplo 5.3 a partir de 1 g de "26" y 354 ml de 4-etilanilina se obtienen 1,5 g de N-(4-etilfenil)-2,4-dibenciloxibenzamida ("30").

5 6.2 De modo análogo al ejemplo 2.3 a partir de 1,5 g de "30" mediante reacción con hidracina se obtienen 1,5 g de N-(4-etilfenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid-hidrazona "31", R_f 1.982; MW 452.5.

6.3 De modo análogo al ejemplo 2.4 a partir de 1,5 g de "31" mediante reacción con "5" se obtienen 282 mg de 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-4-(4-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("32"), R_f 2.254; MW 478.5.

6.4 De modo análogo al ejemplo 5.6 a partir de "32" se obtiene el compuesto "A10", R_f 1.505; MW 298.3.

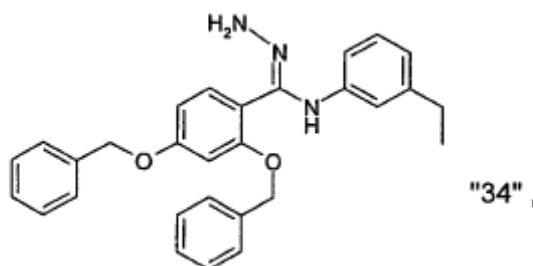
10 Ejemplo 7 (Referencia)

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(3-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A11"):

De modo análogo al ejemplo 6 se obtienen los compuestos

N-(3-Etilfenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid ("33"), de este

el compuesto "34"



15

de este el compuesto

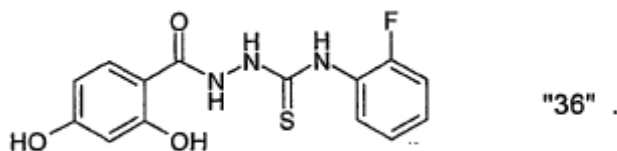
5-(2,4-Dibenciloxi-fenil)-4-(3-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("35"), R_f 2.247; MW 478.5

y de este, mediante hidrogenación, el compuesto "A11", R_f 1.473; MW 298.3.

Ejemplo 8 (Referencia)

20 Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(2-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol ("A12"):

8.1 A una mezcla de 1 g 2,4-dihidroxibenzhidrazida, 1 ml de DMF y 30 ml de etanol se adicionan 0,79 ml de 2-fluorofenilisotiocianato y se calienta por 3 horas bajo reflujo. Los cristales precipitados se separan, se lavan con etanol y se secan. Se obtienen 1,5 g de 1-(2,4-dihidroxibenzoil)-4-(2-fluorofenil)-tiosemicarbazida ("36")



25 8.2 Una mezcla de 350 mg de "36" y 4 ml de NaOH de 2N se revuelve por 16 horas a 100°. A temperatura ambiente se acidifica con HCl al 25% y se revuelve por 2 horas a temperatura ambiente. Después de separar el producto y purificar mediante HPLC se obtienen 65 mg de "A12".

Ejemplo 9 (Referencia)

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(4-benzoilamino-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A13"):

9.1 De modo análogo al ejemplo 2.2 mediante reacción de 4,7 g "10" con 3,26 g de 4-nitroanilina se obtienen 7,1 g de N-(4-nitrofenil)-2,4-dimetoxi-benzamida ("37").

9.2 De modo análogo al ejemplo 2.3 mediante reacción de 5 g de "37" con hidrazina se obtienen 4,5 g del compuesto N-(4-nitrofenil)-2,4-dimetoxi-benzamidhidrazona ("38").

5 9.3 De modo análogo al ejemplo 2.4 mediante reacción de 1,1 g "38" con 0,68 g de "5" se obtienen 445 mg de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("39").

9.4 392 mg de "39" se hidrogenan en 40 ml de THF en presencia de 0,39 g de Pd/C 5 % (húmedo con 56% de H₂O; sobre carbón activado) en condiciones estándar. El catalizador se separa a continuación y se procesa de modo habitual. Se obtienen 220 mg de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-aminofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("40").

10 9.5 A una solución de 90 mg de "40" en 1 ml de diclorometano se adicionan 25,8 ml de piridina y enfriando 33,4 ml de cloruro de benzoilo. Se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. Después del procesamiento usual se obtienen 53 mg de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-benzoilamino-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("41").

9.6 De modo análogo al ejemplo 1.8 a partir de "41" mediante disociación de los grupos protectores con BBr₃ se obtienen 33 mg de "A13". De modo análogo al ejemplo 9.5 mediante reacción de 81 mg de "40" con 34,2 ml de cloruro de fenilacetilo se obtienen 44 mg de 5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(4-fenilacetilamino-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("42") y a partir de este, mediante disociación de éter se obtiene el compuesto 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(4-fenilacetilamino-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A14").

A partir de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("39") mediante disociación de éter se obtiene el compuesto 5-(2,4-dihidroxifenil)-4-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A23").

20 **Ejemplo 10 (Referencia)**

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H [1,2,4]triazol ("A15"):

10.1 A una solución de 482 ml de 2-fluoranolina y 455 ml de piridina en 7 ml de diclorometano se adiciona a gotas, enfriando, una solución de 1 g de "10" en 7 ml de diclorometano y se revuelve por 5 horas a temperatura ambiente. Después del procesamiento usual se obtienen 1,16 g de 2,4-dimetoxi-N-(2-fluorofenil)-benzamida ("43").

25 10.2 De modo análogo al ejemplo 2.3 a partir de 1 g de "43" e hidracina se obtienen 900 mg de N-(2-fluorofenil)-2,4-dimetoxi-benzamidhidrazona ("44").

10.3 De modo análogo al ejemplo 2.4 a partir de 300 mg de "44" y 203,5 mg de "5" se obtienen 293 mg de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H [1,2,4]triazol ("45").

30 A partir de 293 mg de "45" mediante tratamiento con BBr₃ se obtienen 87 mg de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A15") y 17 mg de 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A16").

Ejemplo 11 (Referencia)

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A17"):

35 11.1 De modo análogo al ejemplo 5.3 a partir de 1 g de "26" y 271,5 ml de 3-fluoroanilina se obtienen 1,4 g de N-(3-Fluorofenil)-2,4-dibenciloxibenzamida ("46").

11.2 De modo análogo al ejemplo 2.3 mediante reacción de 1,4 g de "46" e hidrazina se obtienen 1,44 g de N-(3-fluorofenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid-hidrazona ("47"), R_f 1,763; MW 442.5.

11.3 De modo análogo al ejemplo 2.4 mediante reacción de 1,44 g de "47" con 0,635 g de "5" se obtienen 309 mg de 5-(2,4-dibenciloxifenil)-4-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("48"), R_f 2.103; MW 468.5.

40 11.4 De modo análogo al ejemplo 9.4 a partir de 309 mg de "48" después de la disociación de los grupos protectores se obtienen 145 mg de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A17"), R_f 1.253; MW 288.2.

De modo análogo a partir de "26" y m-toluidina se obtiene el compuesto

N-(3-Metilfenil)-2,4-dibenciloxi-benzamida ("49"), a partir de este con hidrazina el compuesto

N-(3-Metilfenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid-hidrazona ("50"), R_f 1,832; MW 438.5,

45 a partir de este, mediante reacción con "5", el compuesto

5-(2,4-Dibenciloxi-fenil)-4-(3-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("51"), R_f 2.149; MW 464.5,

y a partir de este mediante debencilación hidrogenolítica

5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(3-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A18"), R_f 1.335; MW 284.2.

De modo análogo a partir de "26" y 4-fluoroanilina se obtiene el compuesto

N-(4-Fluorofenil)-2,4-dibenciloxi-benzamida ("52"),

5 a partir de este con hidrazina el compuesto

N-(4-Fluorofenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid-hidrazona ("53"), R_f 1,777; MW 442.5,

a partir de este mediante reacción con "5" el compuesto

5-(2,4-Dibenciloxi-fenil)-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("54"), R_f 2.088; MW 468.5,

y a partir de este mediante debencilación hidrogenolítica

10 5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A19"), R_f 1.252; MW 288.2.

De modo análogo a partir de "26" y p-toluidina se obtiene el compuesto

N-(4-Metilfenil)-2,4-dibenciloxi-benzamida ("55"),

a partir de este con hidrazina el compuesto

N-(4-Metilfenil)-2,4-dibenciloxi-benzamid-hidrazona ("56"), a partir de este mediante reacción con "5" el compuesto

15 5-(2,4-Dibenciloxi-fenil)-4-(4-metilfenil)-3-hidroxi-4H [1,2,4]triazol ("57"), R_f 2.108; MW 464.5,

y a partir de este, mediante debencilación hidrogenolítica

5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A20"), R_f 1.349; MW 284.2.

Ejemplo 12

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol ("A24"):

20 De modo análogo al ejemplo 8.1 mediante reacción de 2,4-dimetoxibenzhidraxida y 4-nitrofenilisotiocianato se obtiene el compuesto

1-(2,4-Dimetoxi-benzoil)-4-(4-nitrofenil)-tiosemicarbazida. De modo análogo al ejemplo 8.2 a partir de éste se obtiene 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol ("58").

25 Mediante tratamiento con BBr_3 a partir de éste se obtiene 5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol ("A24").

Ejemplo 13 (Referencia)

De modo análogo al ejemplo 1 a partir de 5-(2,4-dimetoxi-5-brom-fenil)-4-(2-metilfenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol mediante tratamiento con BBr_3 se obtiene el compuesto

5-(2,4-Dihidroxi-5-brom-fenil)-4-(2-metilfenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol ("A25"), MW 379.3.

30 De modo análogo se obtiene

5-(2,4-Dihidroxi-6-brom-fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H [1,2,4]triazol ("A35"), MW 383.6.

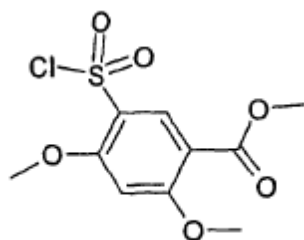
Ejemplo 14

Preparación de 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A28")

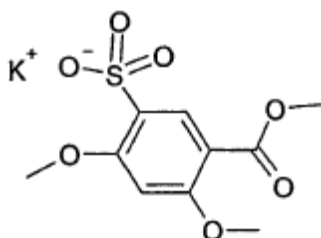
35 14.1 Una solución 100 g de ácido 2,4-dimetoxibenzoico en 500 ml de metanol se mezcla con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calienta por 14 horas bajo reflujo. Se enfría, se retira el solvente, se disuelve el residuo en 1 litro de MTB, se lava tres veces cada una con 200 ml de agua, se seca y se retira el solvente. Se obtienen 105,5 g de éster metílico de ácido 2,4-dimetoxibenzoico.

40 14.2 A 128 ml de ácido clorosulfónico enfriado a -5° se adicionan lentamente, a max. 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 a hielo, se separa el precipitado blanco y se lava a continuación con un poco de agua (= cloruro de ácido sulfónico).

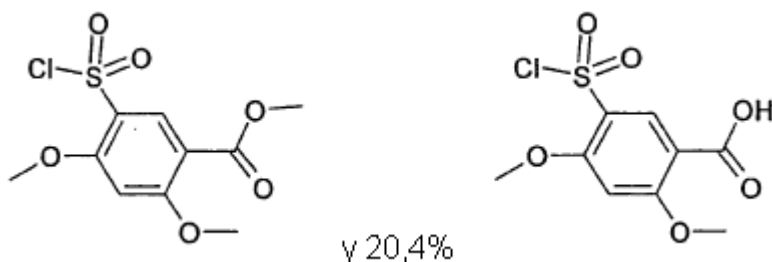
El filtrado se ajusta a aproximadamente pH 2 con carbonato de potasio y a continuación se separa el material producido (= sal de K de ácido sulfónico). Ambos cristalizados se secan. Se obtienen 24,8 g de



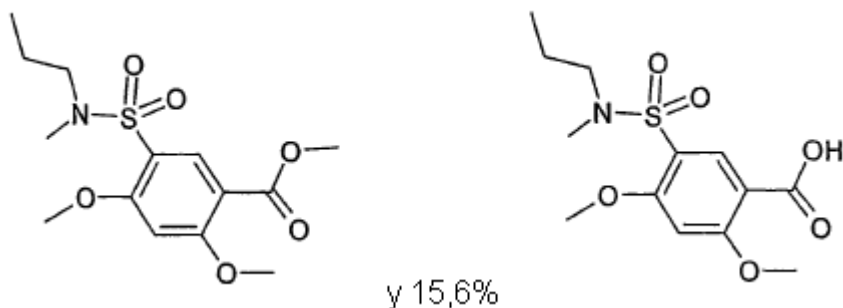
y 134,3 g de



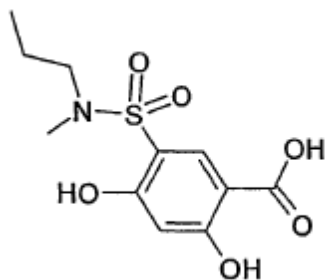
- 5 14.3 134,3 g de la sal de potasio obtenida en 14.2 se mezclan con 300 ml de cloruro de fosforilo y se revuelve por 1 hora a 110°. El POCl₃ se retira. El residuo se revuelve por 1 hora con 500 g de hielo. Todo se filtra por succión a través de una fritta de vidrio. Se lava con agua y se obtienen 122 g de una mezcla de 78,4% de



- 10 14.4 Se mezcla una solución de 42 ml de metilpropilamina y 115 ml de trietilamina en 500 ml de THF, revolviendo y enfriando, con 122 g de la mezcla de producto obtenida en el punto 14.3 y se revuelve durante 14 horas a temperatura ambiente. Se procesa de manera usual y se obtienen 104 g de una mezcla del 84,4% de



- 15 14.5 Para eliminar la humedad residual, se trata la mezcla de producto del punto 14.4 con 500 ml de tolueno. El residuo se disuelve en diclorometano, se mezcla bajo enfriamiento con tribromuro de boro y se revuelve durante 14 horas a temperatura ambiente. Para descomponer el BBr₃, se mezcla bajo enfriamiento con acetonitrilo/agua. El ácido bórico producido se separa. El filtrado se procesa de modo usual y después de la cristalización desde tolueno se obtiene el compuesto ácido 2,4-dihidroxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico.



14.6 Mediante esterificación en metanol bajo catálisis de ácido sulfúrico, en 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.

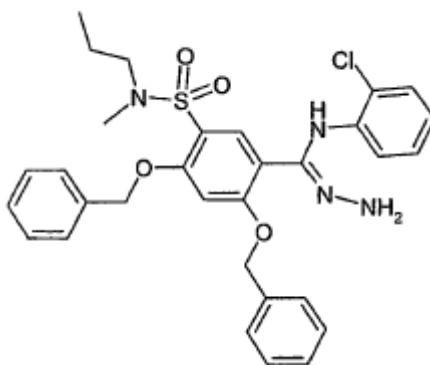
5 14.7 A una solución de 75 g de éster metílico de ácido 2,4-dihidroxi-5-(N-metil-N-propilsulfamoil)-benzoico en 800 ml de acetonitrilo se adicionan 71,25 g de carbonato de potasio. A continuación se adicionan a gotas 60 ml de bromuro de bencilo. Se revuelve por 3 horas bajo reflujo, se enfría y se procesa de modo usual. Después de HPLC se obtienen 113 g de éster metílico de ácido 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propilsulfamoil)-benzoico.

10 14.8 113 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, se mezcla con 600 ml de NaOH de 2N y se revuelve a temperatura ambiente por 14 horas. Se retira una parte del solvente y se neutraliza con HCL enfriando con hielo. El producto producido se separa y se seca. Se obtiene en rendimiento cuantitativo ácido 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoico.

15 14.9 De modo análogo al ejemplo 1.2 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-propilsulfamoil)-benzoilo.

14.10. De modo análogo al ejemplo 1.3 mediante reacción de cloruro de 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-benzoilo con 2-cloranilina se obtienen el compuesto 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propilsulfamoil)-N-(2-clorofenil)-benzamida.

20 14.11 De modo análogo al ejemplo 1.4 mediante reacción de 2,4-dibenciloxi-5-(N-metil-N-propil-sulfamoil)-N-(2-clorofenil)-benzamida con hidrazina se obtiene el compuesto

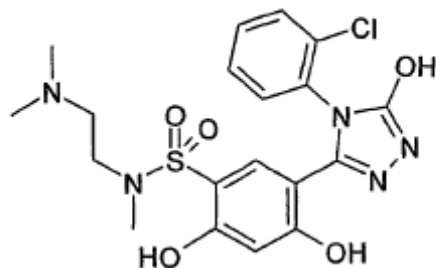


25 14.12 Mediante la formación de ciclo de modo análogo al ejemplo 1.5 a partir de esto se obtiene el compuesto 5-[2,4-dibenciloxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol y a partir de este mediante la disociación de los grupos bencilo mediante hidrogenación catalítica se obtiene el compuesto 5-[2,4-dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A28"), MW 439.9.

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-butil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A26"), MW 453.9;

5-[2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-sulfamoil]-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol



("A27"), MW 468.9;

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N,N-dimetil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A29"), MW 411.8;

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-ciclohexil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A30"), MW 480.0;

5-[2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-N-metil-sulfamoil]-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol ("A31"), MW 480.9;

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A32"), MW 487.9;

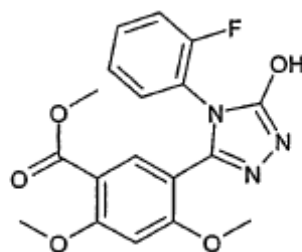
5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A33"), MW 397.8;

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A34"), MW 433.5.

Ejemplo 15

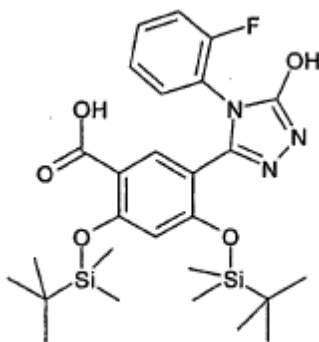
10 Preparación de 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A46")

15.1 Una solución de 100 mg de 5-(2,4-dimetoxi-5-brom-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("6"), 7 mg de cloruro de [(R)-(+)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II), 5.7 ml de monóxido de carbono y 35 ml de trietilamina en 20 ml de metanol se trata en un autoclave por 20 h a 100°C y 7.5 bar. A continuación se concentra la solución obtenida y se cristaliza en etanol. Se obtienen 91 mg de éster metílico de ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dimetoxibenzoico

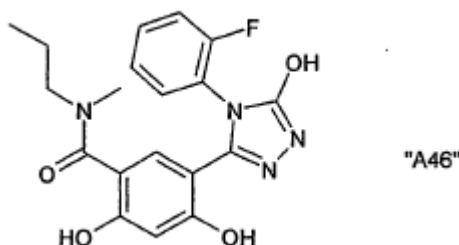
, R_t 1.057 min, m/z 374.

15.2 De modo análogo al ejemplo 1.8 mediante reacción de 90 mg de éster metílico de ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dimetoxibenzoico se obtienen 57,2 mg del compuesto ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-benzoico, R_t 0.598 min, m/z 332.

20 15.3 55 mg de ácido 5-[4-(2-Fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-benzoico, 2 equivalentes molares de butildimetilclorsilano y 3 equivalentes molares de imidazol en 2 ml de THF se revuelve por 3 h a temperatura ambiente. Se obtiene



- 5 15.4 El producto obtenido en 15.3 se disuelve en 1.5 ml de THF y se mezcla con 2 eq. de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato. Después de 1 h a temperatura ambiente se adicionan 1.2 eq. de propilmetilamina y se sigue revolviendo por 18 h. A continuación se adicionan 3 eq. de fluoruro de tetrametilamonio y se revuelve por 2 h a temperatura ambiente. Después de concentrar se separa el producto. Se obtienen 42 mg de "A46"; R_t 1.139 min, m/z 387; MW 386

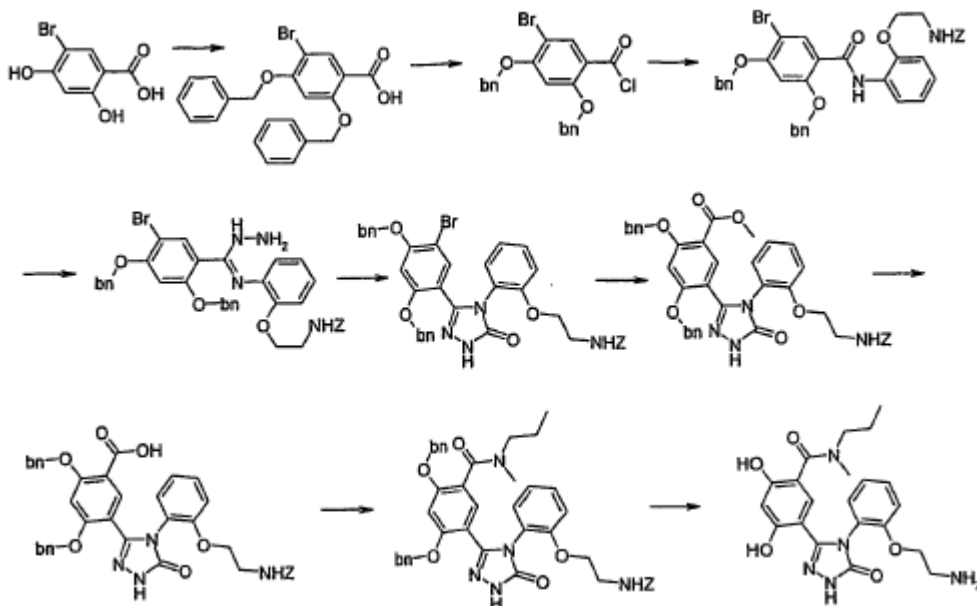


De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

- 10 5-[4-(2-Metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47"), MW 383.4;
- 5-[4-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida ("A48"), MW 417.9;
- 5-[4-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-metoxietil-benzamida ("A49"), MW 419.8;
- 5-[4-[4-(Piperazin-4-iletoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida ("A50"), MW 546.6;
- 15 5-[4-(4-Etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A51"), MW 397.4;
- 5-[4-(3-Metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-isobutil-benzamid ("A52"), MW 413.4;
- 5-[4-(2-Metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A53"), MW 385.4;
- 5-[4-(2-Fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(4-metoxifenil)-benzamida ("A54"), MW 451.4;
- 20 5-[4-(3-Metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A56"), MW 369.4;
- 5-[4-[4-(2-Cianetoxi)-2-fluor-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A57"), MW 456.4;
- 5-[4-(2-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A58"), MW 417.4;
- 5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A59"), MW 429.4;
- 25 5-[4-(2-Etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A60"), MW 383.4.

Ejemplo 16

Se efectúa la preparación de 5-[4-[3-(2-aminoetoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A55"), MW 428.5, se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



bn = bencilo; Z = benciloxicarbonilo

Las reacciones se efectúan de modo análogo a los pasos de reacción en el ejemplo 15. En el último paso se efectúa la disociación hidrogenolítica de los grupos protectores.

- 5 Los siguientes ejemplos se refieren a composiciones farmacéuticas:

Ejemplo A: viales para inyección

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

10

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 a moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 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 mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

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

Ejemplo E: Tabletas

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 comprime de manera usual para formar tabletas, de tal manera que cada tableta contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

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

Ejemplo G: Cápsulas

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

Ejemplo H: Ampollas

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

5 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.

10 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.

15 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.

20 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, Huezo 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.

25 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.

30 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.

35 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-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.

40 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.

45 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.

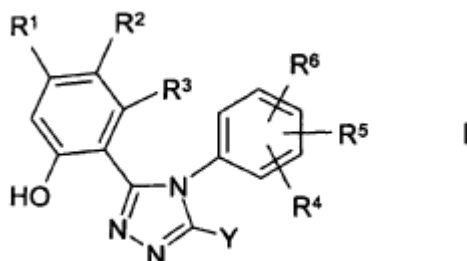
Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.

- 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-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- 5 Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 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.
- 10 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts", *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.
- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi 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.
- 15 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 carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- 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.
- 20 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.
- 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.
- 25 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-allylamino-geldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 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.
- 40 Rutherford SL y 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.
- 45 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-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.

- 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncogene*, Vol. 11, pp. 161 -173.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

- 5 R^1 significa OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenciloxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ o CH₃,
 R^2 significa SO₂Het, SO₂NHAr, SO₂NAA', SO₂NHA, SO₂NA[(CH₂)_oNA₂], SO₂NAHet, SO₂NABencilo, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, CONABencilo, CONA[(CH₂)_oOA] o CONAAr,
 R^3 significa H o Br,
 R^4 , R^5 , R^6 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,
10 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,
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 ser O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ y/o por grupos -CH=CH y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷,
20 Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
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 alquileo con 2-6 átomos de C,
R⁷ significa COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ o OR⁹,
25 R⁸ significa 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 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,
R⁹, R¹⁰ 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 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl,
30 R⁹ y R¹⁰ también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ o NCOOR⁸,
Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, OR¹¹, N(R¹¹)₂, NO₂, CN, fenilo, CON(R¹¹)₂, NR¹¹COA, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹SO₂A, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, S(O)_mA, -[C(R¹¹)₂]_n-COOR¹¹ y/o -O[C(R¹¹)₂]_o-COOR¹¹,
35 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 estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, OR¹¹, N(R¹¹)₂, NO₂, CN, COOR¹¹, CON(R¹¹)₂, NR¹¹COA, NR¹¹SO₂A, COR¹¹, SO₂NR¹¹, S(O)_mA, =S, =NR¹¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),
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,

o significa 1, 2 o 3,

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

2. Compuestos según la reivindicación 1 de la fórmula I, donde

R¹ significa OH o OCH₃,

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

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, OH, OA, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, NAA', NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr,

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

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

R⁴, R⁵ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, F o OA,

R⁶ significa H, Hal, A, OA, NO₂, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr,

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

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde

A 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, NR⁹ y/o por grupos -CH=CH- y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁷,

25 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.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde

30 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 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.

35 7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, donde

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.

40 8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde

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.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde

R¹ significa OH o OCH₃,

5 R² significa SO₂Het, SO₂NHAr, SO₂NAA', SO₂NHA, SO₂NA[(CH₂)₆NA₂], SO₂NAHet, SO₂NABencilo, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, CONABencilo, CONA[(CH₂)₆OA] o CONAAr,

R³ significa H o Br

R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, OH, OA, O(CH₂)₆Het, O(CH₂)₆NH₂, O(CH₂)₆CN, OAr, NAA', NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr,

10 Ar significa fenilo,

Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, y/o =O (oxígeno de carbonilo),

15 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H también 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.

10. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo de

5-[2,4-Dihidroxi-5-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A3"),

20 5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-etil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A4"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N,N-dietil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A5"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-fenil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A6"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A7"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(3-brommetil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A24"),

25 5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-butil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A26"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfamoil]-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A27"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A28"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N,N-dimetil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A29"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-ciclohexil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A30"),

30 5-[2,4-Dihidroxi-5-[N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-N-metilsulfamoil]-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A31"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-bencil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A32"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A33"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A34"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A36"),

35 5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A37"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A38"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A39"),

5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A40"),

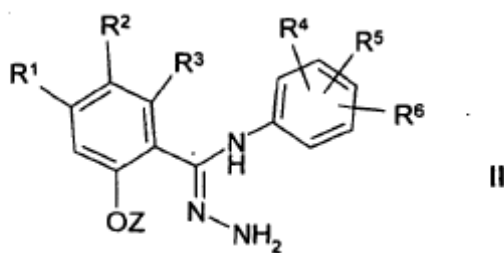
5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A41"),

40 5-[2,4-Dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A42"),

- 5- [2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A43"),
 5- [2,4-Dihidroxi-5-(N-isopropil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A44"),
 5- [2,4-Dihidroxi-5-(N-propil-N-metil-sulfamoil)-fenil]-4-(3-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A45"),
 5- [4-(2-Fluor-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A46"),
 5- [4-(2-Metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47"),
 5- [4-(2-Cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("A48"),
 5- [4-(2-Cloro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-metoxietil-benzamida ("A49"),
 5- [4-[4-(Piperazin-4-iletoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("A50"),
 5- [4-(4-Etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A51"),
 5- [4-(3-Metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-isobutil-benzamida ("A52"),
 5- [4-(2-Metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A53"),
 5- [4-(2-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(4-metoxifenil)-benzamida ("A54"),
 5- [4-[3-(2-Aminoetoxi)-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A55"),
 5- [4-(3-Metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A56"),
 5- [4-[4-(2-Cianetoxi)-2-fluor-fenil]-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A57"),
 5- [4-(2-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A58"),
 5- [4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A59"),
 5- [4-(2-Etil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-etil-benzamida ("A60"),
 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

11. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10 así como de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



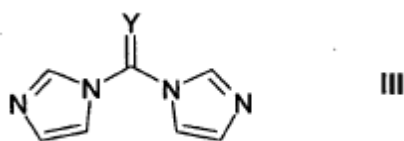
25 donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en cuyo caso los grupos NH₂ y/o OH se encuentran presentes en forma protegida, y

Z significa un grupo protector de hidroxilo,

con

30 un compuesto de la fórmula III

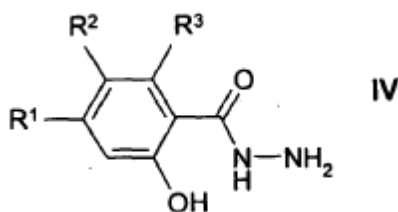


donde Y significa O o S,

y a continuación se disocian los grupos protectores,

o

- 5 b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

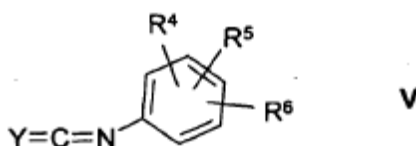


donde

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

con

- 10 un compuesto de la fórmula V



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

Y significa O o S,

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

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

i) reduciendo un grupo nitro en un grupo amino,

ii) hidrolizando un grupo éster en un grupo carboxilo,

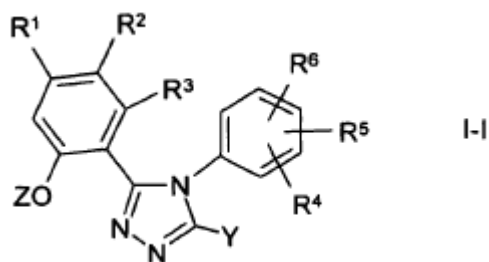
iii) convirtiendo un grupo amino mediante aminación reductiva en una amina alquilada,

- 20 iv) convirtiendo un cloruro de ácido en una amida, y/o convirtiendo una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales, por ejemplo.

12. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

- 25 13. Uso de compuestos de la fórmula I 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 la profilaxis de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90 desempeña un papel.

14. Uso según la reivindicación 13 de compuestos de la fórmula I así como 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 o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades causadas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas,
- 5 para estimular la regeneración nerviosa,
- para inhibir el crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis tumorales,
- para proteger células normales contra toxicidad causada por quimioterapia,
- 10 para el tratamiento de enfermedades en las que el incorrecto plegamiento de las proteínas o la agregación es un factor causal principal.
15. Uso según la reivindicación 14, 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, cáncer testicular,
- 20 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 Waldenstrom y grave enfermedad en cadena.
25. Uso según la reivindicación 14, 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-1), Herpes Simplex tipo II (HSVII), 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).
30. 17. Uso según la reivindicación 14, en cuyo caso las enfermedades causadas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado.
18. Uso según la reivindicación 14, en cuyo caso las enfermedades relacionadas con angiogénesis son retinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis y angiogénesis tumoral.
35. 19. Uso según la reivindicación 14, en cuyo caso las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.
20. Uso según la reivindicación 14, en cuyo caso las enfermedades en las que el incorrecto plegamiento de las proteínas es un factor causal principal son escrapia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington o de Alzheimer.
40. 21. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I 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.
22. Kit que se compone de envases separados de
- 45 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, 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.
23. Compuestos intermedios de la fórmula I-I



donde

Z significa A, Ac, bencilo o p-metoxibencilo,

Y significa OH o SH,

5 R¹ significa OH o OCH₃,

R² significa SO₂Het, SO₂NHAr o SO₂NAA',

R³ significa H,

R⁴, R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, OH, OA, NAA', NH₂ o NHCO(CH₂)_nAr,

10 Ar significa fenilo,

Het significa un heterociclo monocíclico saturado, con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, y/o =O (oxígeno de carbonilo),

15 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

así como sus sales.