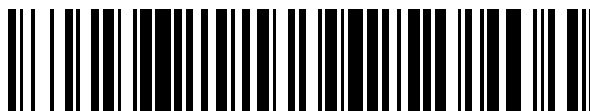


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 504**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007 E 07856537 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2102175**

54 Título: **Derivado de triazol como inhibidor de la HSP 90**

30 Prioridad:

18.01.2007 DE 102007002715

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

15.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;
WOLF, MICHAEL;
BUCHSTALLER, HANS-PETER y
SIRRENBURG, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 455 504 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

Derivado de triazol como inhibidor de la HSP 90

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

La presente invención hace referencia a un compuesto, en el cual la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental, así como también a composiciones farmacéuticas que contengan ese compuesto y también a la utilización del compuesto para el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 sea fundamental.

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

Proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs)

15 Las células de un tejido reaccionan ante el estrés externo, como por ejemplo al calor, hipoxia, estrés oxidativo, o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, activando una serie de chaperonas, conocidas como "heat shock proteins" o proteínas de choque térmico (HSPs). La activación de las HSPs protege a las células contra lesiones que pueden ser producidas a través de factores de estrés de esa clase, acelera el reestablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado de la célula tolerante al estrés. Junto con este mecanismo de protección en caso de un estrés externo descubierto en las primeras investigaciones, mediado por las HSPs, con el tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para HSPs individuales, también en caso de condiciones normales libres de estrés. De este modo, diferentes HSPs regulan por ejemplo el plegamiento correcto, la localización intracelular y la función o la degradación regulada de una serie de proteínas biológicamente importantes de las células.

20 25 Las HSPs forman una familia génica con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se diferencia en las diferentes células. La denominación y la clasificación dentro de la familia tienen lugar en base a su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70, y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se fundamentan en un plegamiento incorrecto de las proteínas (véase Review por ejemplo Tytell y otros, 2001; Smith y otros, 1998). El desarrollo de terapias que intervienen en el mecanismo del plegamiento de proteínas en función de la chaperona podría por tanto ser de utilidad en los casos de este tipo. A modo de ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o en el caso del síndrome de Huntington, las proteínas plegadas de forma incorrecta conducen a una agregación de proteínas con un desarrollo neurodegenerativo. A través del plegamiento incorrecto de las proteínas puede producirse también una pérdida del funcionamiento de las proteínas en su estado natural, lo cual puede conducir a un funcionamiento fisiológico y molecular regulado de forma incorrecta.

35 A las HSPs se les atribuye también una gran importancia en el caso de las enfermedades tumorales. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de determinadas HSPs se encuentra asociada al estadio de la progresión de tumores (Martin y otros, 2000; Conroy y otros, 1996; Kawanishi y otros, 1999; Jameel y otros, 1992; Hoang y otros, 2000; Lebeau y otros, 1991).

40 El hecho de que la HSP90 desempeñe un papel fundamental en varias rutas de señalización oncogénicas centrales dentro de la célula y de que ciertas sustancias naturales con actividad inhibitoria del desarrollo del cáncer apuntan a la HSP90, contribuyó a desarrollar el concepto de que sería conveniente una inhibición del funcionamiento de la HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

45 Actualmente se evalúa clínicamente un inhibidor de la HSP90, 17- allilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina.

HSP90

50 La HSP90 representa aproximadamente un 1-2% de toda la masa de proteína celular. Por lo general, en la célula se presenta como dímero y se encuentra asociada a una pluralidad de proteínas, las así llamadas co-chaperonas (véase por ejemplo Pratt, 1997). La HSP90 es esencial para la vitalidad de las células (Young y otros, 2001) y desempeña un rol clave en la respuesta frente al estrés celular, a través de la interacción con muchas proteínas,

cuyo plegamiento original fue modificado por estrés externo, como por ejemplo choque térmico, para reestablecer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith y otros, 1998). Se ha demostrado también que la HSP90 es importante como freno contra los efectos de las mutaciones, probablemente a través de la corrección del plegamiento incorrecto de la proteína, ocasionado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998). La HSP90, además, tiene su importancia también en relación con la regulación. Bajo circunstancias fisiológicas, la HSP90, junto con su homóloga en el retículo endoplasmático, la GRP94, desempeña una función en cuanto a la gestión de la célula, para garantizar la estabilidad de la conformación y la maduración de diferentes proteínas clave "cliente". Estas pueden subdividirse en tres grupos: Receptores para hormonas esteroides, Ser/Thr o tirosinquinazas (por ejemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una concentración de diferentes proteínas como por ejemplo p53 mutado o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas desempeña un papel fundamental en la regulación de procesos celulares fisiológicos y bioquímicos. La familia HSP90 conservada del hombre se compone de cuatro genes, el HSP90 α citosólico, la isoforma HSP90 β inducible (Hickey y otros, 1989), el GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon y otros, 1999) y el HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts y otros, 2000). Se supone que todos los miembros de la familia actúan de modo similar, pero, según su localización en la célula, se unen a diferentes proteínas "cliente". Por ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de la GRP94 (Argon y otros, 1999), mientras que el tipo1 receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR1) o la proteína retinoblastoma (Rb) han sido confirmadas como "clientes" de TRAP1 (Song y otros, 1995; Chen y otros, 1996). La HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con una gran cantidad de proteínas "cliente" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). Si bien aún no se han aclarado detalles moleculares precisos, experimentos bioquímicos y ensayos, con la ayuda de la cristalografía de rayos X, han podido revelar en los últimos años cada vez más detalles sobre la función chaperona de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997). De acuerdo con ello, la HSP90 es una chaperona molecular dependiente del ATP (Prodromou y otros, 1997), donde la dimerización es importante para la hidrólisis del ATP. La unión de ATP da como resultado la formación de una estructura dimérica toroidal, donde los dos dominios terminales N entran en estrecho contacto entre sí, ocasionando un "switch" (cambio) en la conformación. (Prodromou y Pearl, 2000).

Inhibidores de la HSP90 conocidos

La primera clase de inhibidores HSP90 descubierta fue la benzoquinona ansamicina con los compuestos hermbicina A y geldanamicina. Originalmente se comprobó con ellos la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos que había sido inducida a través de transformación con el oncógeno v-Src (Uehara y otros, 1985).

Posteriormente se mostró una intensa actividad antitumoral in vitro (Schulte y otros, 1998) y en modelos animales in vivo (Supko y otros, 1995). La inmunoprecipitación y ensayos en matrices de afinidad mostraron que el mecanismo de acción principal de la geldanamicina involucra una unión con la HSP90 (Whitesell y otros, 1994; Schulte y Neckers, 1998). Asimismo, a través de ensayos mediante cristalografía de rayos X se demostró que la geldanamicina compite por el punto de unión ATP e inhibe la actividad intrínseca del ATPasa de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). Debido a ello se impide la producción del complejo HSP90 multimérico, con su propiedad para actuar como chaperona para proteínas "cliente". Como consecuencia de ello, las proteínas "cliente" son degradadas mediante la vía ubiquitina-proteosoma.

El derivado de geldanamicina 17 -allilamino-17-demetoxigeldamicina (17AAG) mostró una propiedad no modificada durante la inhibición de la HSP90, la degradación de proteínas "cliente" y la actividad antitumoral en cultivos de células y en xenoinjertos de modelos tumorales (Schulte y otros, 1998; Kelland y otros, 1999), pero tuvo una citotoxicidad hepática marcadamente menos reducida que la geldamicina (Page y otros, 1997). El 17AAG se investiga clínicamente en la actualidad en fase I/II.

El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró igualmente una revisión del fenotipo maligno inducido v-Src y v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon y otros, 1992; Zhao y otros, 1995). El radicicol degrada una pluralidad de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte y otros, 1998). Los ensayos basados en cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol, igualmente, une dominios de terminales N de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe y otros, 1998).

Los antibióticos del tipo cumarina, de forma conocida, unen en el punto de unión del ATP de la HSP90 el homólogo ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiocina, se une en el extremo terminal carboxi de la HSP90, es decir en otro punto en la HSP90 que la benzoquinona ansamicina y el radicicol, los cuales se unen en el extremo terminal N de la HSP90. (Marcu y otros, 2000b).

La inhibición de la HSP90 a través de novobiocina resulta en la degradación de una gran cantidad de proteínas de señalización dependientes de la HSP90 (Marcu y otros, 2000a).

Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, pudo mostrarse la degradación de proteínas de señalización, por ejemplo ERBB2. PU3 ocasiona un arresto del ciclo celular y una diferenciación en líneas celulares del cáncer de mama (Chiosis y otros, 2001).

La HSP90 como diana terapéutica

Debido a la participación de la HSP90 en la regulación de una gran cantidad de vías de señalización que son de suma importancia en el fenotipo de un tumor, y al descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico a través de la inhibición de la actividad de la HSP90, en la actualidad la HSP90 se investiga como una nueva diana para el desarrollo de una terapia tumoral (Neckers y otros, 1999).

El mecanismo principal del modo de acción de la geldanamicina, 17AAG y radicicol comprende la inhibición de la unión de ATP en el punto de unión del ATP en el extremo terminal N de la proteína y, como resultado de ello, la inhibición de la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 (véase por ejemplo Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impide el reclutamiento de co-chaperonas, favoreciendo la formación de un heterocomplejo HSP90 que proporciona proteínas "cliente" mediante la vía ubiquitina-proteosoma de la degradación (véase, por ejemplo Neckers y otros, 1999; Kelland y otros, 1999). El tratamiento de células tumorales con inhibidores de la HSP90 conduce a una degradación selectiva de proteínas importantes, con una importancia fundamental para procesos tales como la proliferación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estos procesos, con frecuencia, son desregulados en tumores (véase por ejemplo Hostein y otros, 2001).

Un argumento atractivo para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 es que a través de la degradación simultánea de varias proteínas que se encuentran asociadas al fenotipo transformado puede alcanzarse un efecto importante para la terapia tumoral.

La presente invención, en detalle, hace referencia a un compuesto que inhibe, regula y/o modula la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales como hepatitis B (Waxman, 2002), inmunosupresión en caso de trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes del tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades asociadas a la angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen y otros, solicitud WO 02/09696; Degranco y otros, solicitud WO 99/51223; Gold, solicitud US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, solicitud WO 02/02123).

La presente invención hace referencia además a la utilización del compuesto acorde a la invención para la protección de las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como a la utilización en caso de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer y otros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001). Kamal y otros, en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 N° 6 de junio de 2004, describen aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de la HSP90, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la HSP90, se considera favorable y constituye un objetivo de la presente invención.

Se ha comprobado que la 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-Nbutil- benzamida y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. En particular muestran propiedades inhibitorias de la HSP90.

Por tanto, la 5-[4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]- 2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida es objeto de la presente invención como medicamento y/o componente activo de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol- 5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida para preparar un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, así como también un procedimiento para tratar las enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butylbenzamida a un paciente que requiere una administración de ese tipo.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

ESTADO DEL ARTE

En la solicitud WO 2006/087077 se describen otros derivados de triazol como inhibidores de la HSP90. La presente invención debe considerarse como una invención de selección. Como el estado del arte más próximo puede mencionarse el compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47").

En la solicitud WO 00/53169 se describe la inhibición de la HSP90 con cumarina o con un derivado de cumarina. En la solicitud WO 03/041643 A2 se describen derivados de zearalanol inhibidores de la HSP90. Por las solicitudes WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1 se conocen derivados de pirazol inhibidores de la HSP90 que en la tercera o la quinta posición se encuentran sustituidos por compuestos aromáticos. En la solicitud WO 03/055860 A1 se describen 3,4-diaril pirazoles como inhibidores de la HSP90. En la solicitud WO 02/36075 A2 se describen derivados de purina con propiedades inhibitoras de la HSP90.

En la solicitud WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la GRP94 (homóloga o paróloga con respecto a la HSP90), como enfermedades tumorales, donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, limfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II). En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para la modulación de la GRP94, donde la actividad de la GRP94 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Finalmente, en la solicitud WO 01/72779 se describe la utilización de una cantidad efectiva de un modulador de proteína GRP94 para preparar un medicamento, para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico en un sitio tisular en un individuo, a través del tratamiento de las células en el sitio tisular con el modulador de proteína GRP94, para reforzar en las células la actividad de la GRP94, tanto como para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico, donde la condición isquémica consecutiva, preferentemente, es la consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos, o en caso de que el sitio tisular consista en el tejido de un donante para un trasplante.

En los documentos que figuran a continuación se describen combinaciones del inhibidor de la HSP90, geldanamicina, con otros componentes activos del medicamento:

solicitudes 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 hace referencia al compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida, así como a sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

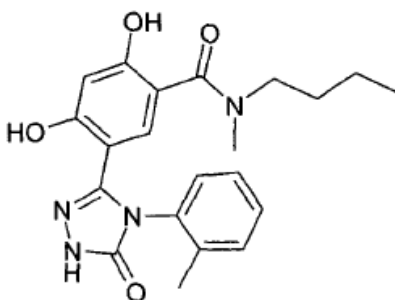
- 5 La invención hace referencia en particular al compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida, así como a sus tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 10 La invención, de manera espacialmente preferente, hace referencia al compuesto 5-[4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida, así como a sus derivados del ácido mono- y difosfórico, tioxo-derivados, derivados de ácido monoglucurónico, tautómeros y estereoisómeros mencionadas en las reivindicaciones, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

De manera completamente preferente, la invención hace referencia al compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida.

- 15 Son objeto de la invención también los hidratos y los solvatos de ese compuesto. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

El compuesto acorde a la invención también puede presentarse en la siguiente forma tautomérica



- 20 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

- 25 un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

- 30 Son además objeto de la invención las mezclas del compuesto acorde a la invención, como por ejemplo las mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó de 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

- 35 El compuesto acorde a la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, de la editoria Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se aíslan de la mezcla reactiva, sino que se les hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos según la invención.

5 Por lo general, los compuestos iniciales son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

De manera preferente, el compuesto acorde a la invención es producido de acuerdo con métodos como los descritos en la solicitud WO 2006/087077.

La reacción tiene lugar de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte adecuado.

10 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, 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 terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Como disolvente especialmente preferente se considera por ejemplo el tetrahidrofurano.

20 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 130° y en especial entre unos 30° y unos 125°.

La disociación de los grupos de protección tiene lugar de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto.

La disociación de un éter, por ejemplo de un éter metílico, tiene lugar en un disolvente adecuado, tal como se indicó anteriormente, preferentemente añadiendo tribromuro de boro.

25 De forma especialmente preferente, la reacción tiene lugar en diclorometano a una temperatura de reacción de entre unos -30° y 50°, normalmente entre -20° y 20°, y especialmente entre -15° y 0°.

El compuesto acorde a la invención, además, puede obtenerse al ser liberado de uno de sus derivados funcionales a través de solvólisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.

30 Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, preferentemente aquellas que, en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N, portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo B. BOC o CBZ).

35 Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo fenilo R''O- (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

40 En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

45 El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo protector de acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, ante todo, aralcoxycarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanilo,

como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; ariloxicarbonilo, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquilocarbonilo, como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, Fmoc; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono.

Como ejemplos de grupos protectores de hidroxilo pueden mencionarse, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc.-butilo y acetilo, donde bencilo y terc.-butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH son protegidos preferentemente en forma de sus ésteres de butilo.

La liberación del compuesto acorde a la invención de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como benceno o ácido p-toluenosulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente, el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n de HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo Fmoc- con una solución del 5 al 50% en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

El compuesto mencionado acorde a la invención puede utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de este compuesto en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables del compuesto acorde a la invención, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Una sal adecuada puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio del compuesto acorde a la invención. Las sales de adición ácida pueden formarse también tratando el compuesto con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto acorde a la invención figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato,

dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base del compuesto acorde a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales del compuesto acorde a la invención, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

El compuesto acorde a la invención, de la presente invención, puede ser cuaternizado a través de medios como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C₁-C₄) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C₁₀-C₁₈) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de este tipo pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tifiacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición ácida del compuesto acorde a la invención se producen debido a que la forma base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica del compuesto acorde a la invención, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica se producen debido a que la forma del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe comprenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto acorde a la invención en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización del compuesto acorde a la invención y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vías no químicas. Éstos pueden utilizarse de forma conjunta con al menos un excipiente o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o con otras varias sustancias activas en una forma de dosis adecuada.

Son objeto de la presente invención también medicamentos que contienen 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,1 mg a 3 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se lo desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos.

5 El compuesto acorde a la invención puede ser combinado también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensado directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

10 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

15 Las formulaciones de las unidades de dosis para administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

20 El compuesto acorde a la invención y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes, así como sales, solvatos y derivados de éstos fisiológicamente funcionales, pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

25 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales y solvatos de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamida fenol, polihidroxietil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

30 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administrarse por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

40 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

45 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a

las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

15 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto acorde a la invención depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso de la persona o animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención para el tratamiento se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato del compuesto puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

25 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

30 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los quimioterapéuticos, en particular aquellos que inhiben la angiogénesis y con ello el crecimiento y la propagación de células tumorales; se consideran preferentes los inhibidores de receptor VEGF que contienen ribozima y sustancias antisentido, dirigidas a receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos acordes a la invención, por lo general contienen agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásicos, preferentemente, son seleccionados de las siguientes clases:

45 antraciclina, sustancia medicinal de la vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discodermolida, pteridina, etamsilato y podofilotoxina.

50 En las clases mencionadas, se consideran especialmente preferentes, por ejemplo, la carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracil, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohídroxioniladenina, cladribina, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo etoposida, fosfato de etoposida o teniposida, melfalán, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferentes son seleccionados del grupo de la discodermolida, epotilona D, estramustina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino,

ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT11, topotecán, arabinosilcitosina, bicalutamida, flutamida, leuprolide, indol derivados de piridobenzó, interferonas e interleuquinas.

5 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los antibióticos. Se consideran preferentes los antibióticos seleccionados del grupo dactinomicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

10 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de enzimas. Los inhibidores de enzimas considerados como preferentes se seleccionan del grupo de los inhibidores de histona deacetilasas (por ejemplo suberoylanilide hydroxamic acid [SAHA]) y los inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo ZD 1839 [Iressa]).

Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la expulsión de biopolímeros (por ejemplo de ARN) desde el núcleo de la célula. Los inhibidores de exportación nuclear considerados como preferentes se seleccionan del grupo callistatina, leptomicina B, Ratjadone.

15 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la expulsión de biopolímeros (por ejemplo de ARN) desde el núcleo de la célula. Los inhibidores de exportación nuclear considerados como preferentes se seleccionan del grupo callistatina, leptomicina B, Ratjadone.

20 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inmunosupresores. Los inmunosupresores considerados como preferentes se seleccionan del grupo rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

(a) una cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

25 y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

30 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

UTILIZACIÓN

El presente compuesto es adecuado como sustancia activa farmacéutica para mamíferos, en especial para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 desempeña un papel fundamental.

35 De este modo, es objeto de la invención la utilización de 5-[4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida, así como de sus estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental.

40 La presente invención comprende la utilización de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5- il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales, como por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas cebaceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma,

50

ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, limfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas; enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II); para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; enfermedades asociadas a la angiogénesis como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa; enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar; La 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida puede en particular inhibir el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral y por tanto es adecuada para la terapia tumoral.

La presente invención comprende además la utilización de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4] triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para proteger a las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención hace referencia también a la utilización de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardiovasculares y de caquexia.

La presente invención, en otra forma de ejecución, hace referencia también a la utilización 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, donde la actividad de la HSP90 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemia a consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de la HSP90

El enlace de la geldanamicina o de la 17- alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en la HSP90 puede ser utilizado para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos acordes a la invención (Carreras y otros, 2003, Chiosis y otros, 2002). En casos particulares se utiliza un ensayo de unión radioligante. Como radioligante se utiliza 17- alilamino geldanamicina, [3H]17AAG, marcada con tritio. Este ensayo de unión de filtro permite una búsqueda dirigida hacia los inhibidores que interfieren con el punto de unión del ATP.

Material

HSP90 α humana recombinante (E. coli exprimida, 95% de pureza); [3H]17AAG (17-allilamino-geldanamicina, [allilamino-2,3-³H. Actividad específica: 1,11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717);

Tampón de filtrado HEPES (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl₂, BSA 0.01 %) multimonitor-FB (1mm) placa de microtitulación (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

Las placas microtituladoras de 96 pocillos primero son lavadas y cubiertas con 0,1 % de polietilenimina.

5 La prueba es realizada bajo las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22 °C

Tiempo de reacción: 30 min., agitar a 800 upm

Volumen de la prueba: 50 µl

Concentraciones finales:

10 50 mM HEPES-HCl, pH7,0, 5 mM MgCl₂, 0,01 % (w/v) BSA

HSP90: 1,5 µg/ensayo

[³H]17AAG: 0,08 µM.

Al finalizar la reacción, el líquido sobrenadante en la placa microtituladora es aspirado con la ayuda de un conjunto de tubos de vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro es lavado dos veces.

15 Las placas microtituladoras son medidas en un contador beta (Microbeta, Wallac) con centelleador (Microscint 20, Packard).

En base a los valores por "conteo por minuto" se determina el "% del control" y, en base a ello, se calcula el valor IC₅₀ de un compuesto.

20 En la siguiente tabla se indican mediciones comparativas del compuesto acorde a la invención con el compuesto "A47" del estado del arte más próximo.

El compuesto "C1" acorde a la invención, en la inhibición de la HSP90, presenta una mayor actividad, aproximadamente multiplicada por diez.

Resultados de las pruebas

Tabla 1

Inhibición de la HSP90	
Compuesto	IC ₅₀ [mol/l]
5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47")	1.60E-07
5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("C1")	2.90E-08

25

Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

30

Condiciones LC-MS (cromatografía líquida - espectrometría de masas)

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner 100-1000 m/z; fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C, DAD: 220 nm.

5 Tasa de flujo: 2.4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, redujo la tasa de flujo para MS a 0,75ml/Min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: LiChrosolv-Qualität de la empresa Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0.01 % TFA)

Disolvente B: ACN (0.008% TFA)

10 Gradiente:

20% B → 100% B: 0 min a 2.8 min

100% B: 2.8 min a 3.3 min

100%B → 20%B: 3.3 min a 4 min

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

Ejemplo de referencia 1

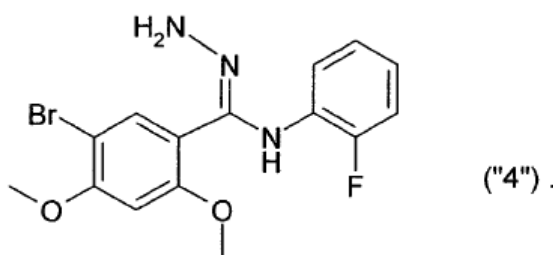
Producción de 5-(2,4-dihidroxi-5-fenil-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("A1"):

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

1.2 Una mezcla de 4 g de "1" y 2 gotas de DMF en 40 ml de cloruro de tionilo se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de retirar el disolvente se obtienen 4,3 g de 5-bromo-2,4-dimetoxi-cloruro de benzoilo ("2"), R_f 1.610; MW 280.5. El producto se transforma nuevamente sin purificarse de forma adicional.

25 1.3 A una solución de 1,314 ml de 2-fluoranilina y 1,13 ml de piridina en 25 ml de diclorometano, mediante refrigeración por hielo, se agrega a modo de goteo una solución de 3,8 g de "2" en 25 ml de diclorometano, y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después del procesamiento habitual y de la cristalización a partir de isopropanol se obtienen 4,5 g de 5-bromo-N-(2-fluorfenil)-2,4-dimetoxibenzamida ("3"), R_f 2.217; MW 355.2.

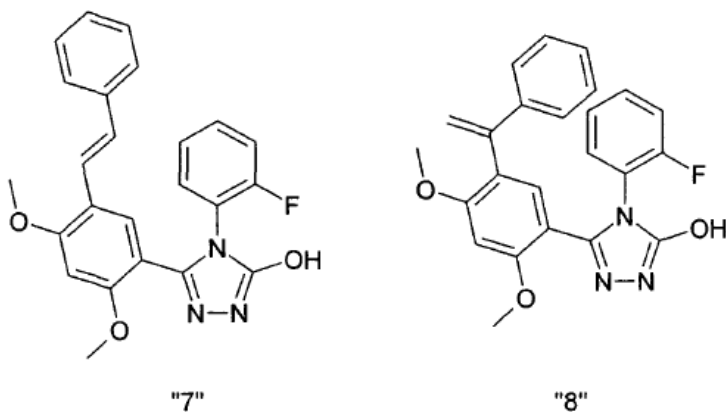
30 1.4 A una solución de 4,5 g de "3" en 60 ml de tolueno, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregan 2,9 g de PCI₅ y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se retira el disolvente, el residuo se disuelve en 100 ml de THF y, a una temperatura de 0°, se agrega mediante goteo a una solución de 1 M de hidrazina en THF. Se agita durante 16 horas, se procesa del modo habitual y se cristaliza a partir de isopropanol. Se obtienen 3,6 g de N-(2-fluorfenil)-3-bromo-4,6-dimetoxi-benzamida-hidrazona ("4"), R_f 0.952; MW 369.2



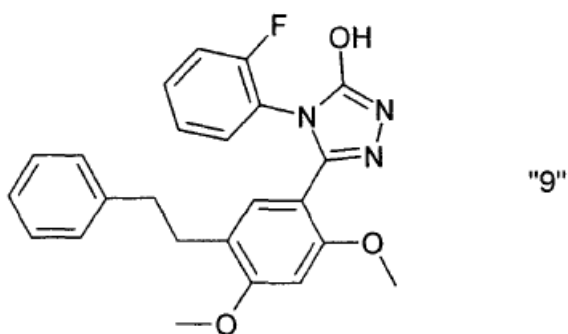
35 1.5 A una solución de 3,6 g de "4" en 300 ml de THF se agregan 1,86 g de 1,1'-carbonyldiimidazol ("5") y se agita durante 16 horas. Se procesa del modo habitual, el residuo se hace hervir con éter MTB, se refrigera y se separan

los cristales. Se obtienen 700 mg de 5-(2,4-dimetoxi-5-bromo-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol ("6"), R_f 1.413; MW 395.2.

- 5 1.6 En un recipiente pequeño de 10 ml se colocan 600 mg de "6", 178,4 ml de estireno (estabilizado), 430,2 ml de trietilamina, 14,1 mg de paladio (II)-acetato (47% Pd), 19,17 mg de tri-*o*-tolilfosfina y 4 ml de acetonitrilo. Se irradia en el microondas durante 30 minutos a 170°. Se agrega un poco de catalizador y se irradia una segunda vez. La mezcla es mezclada con tolueno y extraída varias veces con agua. La fase orgánica es secada y concentrada. El residuo se purifica mediante cromatografía RP. Se obtienen 140 mg de "7", R_f 1,765; MW 418.4 y 40 mg de "8"

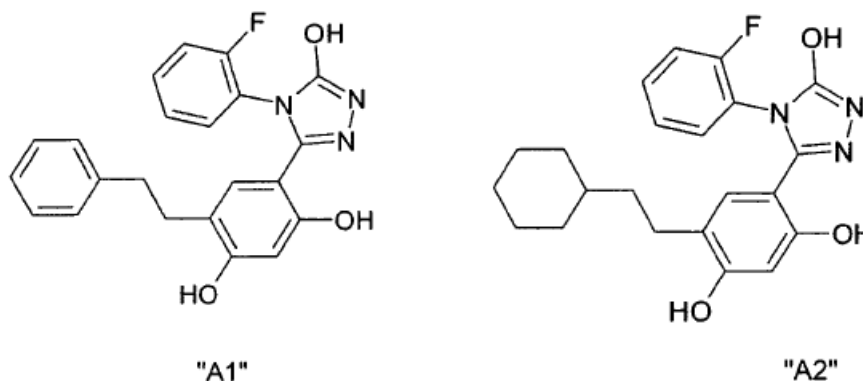


- 10 1.7 140 mg de "7" se hidrogenan en 10 ml de THF en presencia de 0,14 g de Pt-C (5%) bajo condiciones estándar. A continuación se separa el catalizador y se procesa del modo habitual. Se obtienen 140 mg de "9", R_f 1.920, MW 420.5



- 15 1.8 A una solución de 140 mg de "9" en 2 ml de diclorometano, a una temperatura de -10°, se agregan 158,5 µl de tribromuro de boro y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A una temperatura de 0° se agrega metanol, se separa el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía RP.

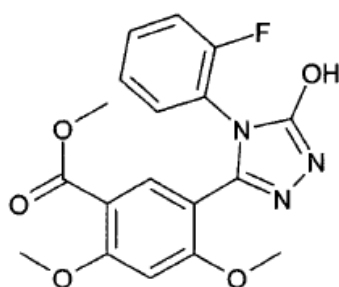
Se obtienen 74 mg de "A1", R_f 1.537; MW 392.4 y 27 mg de "A2", R_f 1.884; MW 398.4



Ejemplo de referencia 2

Producción de 5-[4-(2-fluor-phenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A46")

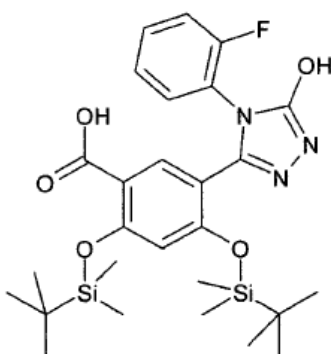
- 5 2.1 Una solución de 100 mg de 5-(2,4-dimetoxi-5-bromo-fenil)-4-(2-fluorfenil)-3-hidroxi-4-H-[1,2,4]triazol ("6"), 7 mg de [(R)-(+)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II)-cloruro, 5.7 ml de monóxido de carbono y 35 μ l de trietilamina en 20 ml de metanol se trata en un autoclave durante 20 horas a 100°C y 7.5 bar. Seguidamente, la solución obtenida es concentrada y cristalizada a partir de etanol. Se obtienen 91 mg de 5-[4-(2-fluor-phenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida



R_t 1.057min, m/z 374

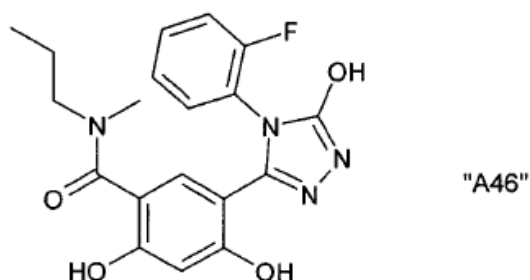
- 10 2.2 De forma análoga al ejemplo 1.8, a través de la reacción de 90 mg de 5-[4-(2-fluor-phenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida, se obtienen 57,2 mg del compuesto 5-[4-(2-fluor-phenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-ácido benzoico, R_t 0.598 min, m/z 332.

- 15 2.3 55 mg de 5-[4-(2-fluor-phenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-ácido benzoico, 2 mol equivalente t-butildimetilclorosilano y 3 mol equivalente imidazol en 2 ml de THF se agitan durante 3 horas a temperatura ambiente. Se obtiene



- 2.4 El producto obtenido en 2.3 se disuelve en 1.5 ml de THF y se mezcla con 2 equiv. 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agregan 1.2 equiv. propilmetilamina y continúa agitándose durante 18 horas. A continuación se agregan 3 equiv. Tetrametil-fluoruro de amonio y se agita

durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrarlo, se separa el producto. Se obtienen 42 mg de "A46"; R_t 1.139 min, m/z 387; MW 386



El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga

- 5 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;

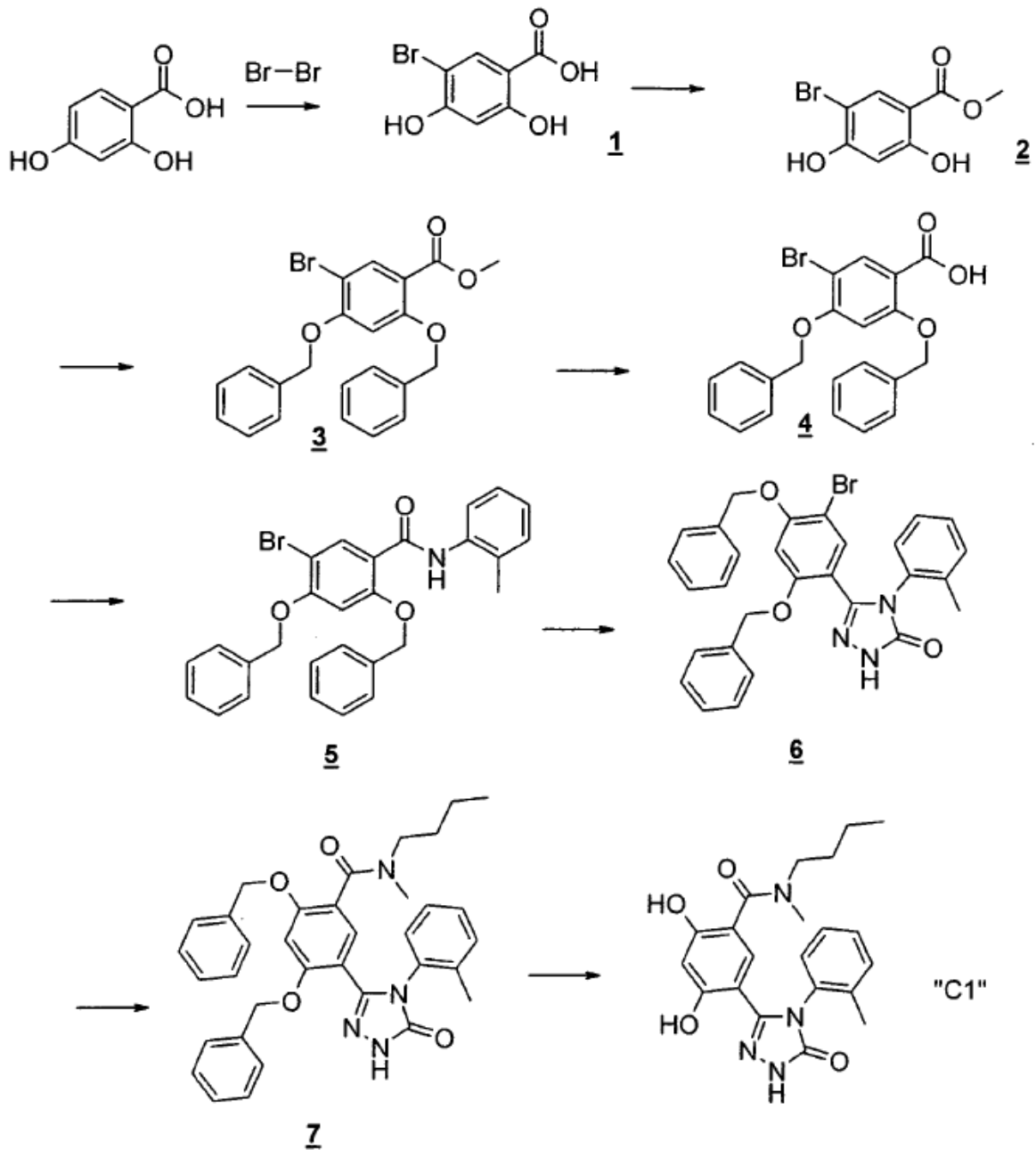
Ejemplo 1

De manera análoga a la producción de "A47" se obtiene el compuesto acorde a la invención 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("C1");

- 10 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1 H), 7.03-7.01 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.16 (broad m, 2H), 2.73 (broad s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.40 (broad m, 2H), 1.15 (broad m, 2H), 0.81 (broad m, 3H).

Ejemplo 2

La síntesis de "C1" puede realizarse del siguiente modo:



2.1 5-bromo-2,4-dihidroxi-ácido benzoico (1):

5 3,55 kg de 2,4-dihidroxi-ácido benzoico se disuelven en 30 l de ácido acético. A continuación, a 15°C, se agrega mediante goteo una solución de 1060 ml de bromo en 10 l de ácido acético durante un período de 8 horas. Después se continúa agitando durante 16 horas a 20°C, se concentra en vacío, el residuo cristalino se suspende en 20 l de diclorometano y se agita durante 1 hora. La filtración y el secado al aire libre dan como resultado 4,9 kg de producto crudo blanco. La recrystalización a partir de 30 l de tolueno / acetonitrilo (1:1), después del secado, da como resultado

3,549 kg (66% de rendimiento) de 5-bromo-2,4-dihidroxi-ácido benzoico (F. 210-211,5°C; MW 233.0).

10 2.2 5-bromo-2,4-dihidroxi-metil benzoato (2):

8.9 kg de 5-bromo-2,4-dihidroxi-ácido benzoico se disuelven en 70 l de metanol y se calientan a 55°C. A continuación se adicionan 800 ml de ácido sulfúrico (w=95-98%) y se agitan durante 4 días con un reflujo leve, donde diariamente se agregan otros

500 ml de ácido sulfúrico (w=95-98%) (3 veces). La mezcla de reacción se mezcla con una solución refrigerada (5°C) de 9 kg de hidrogenocarbonato de sodio en 100 l de agua. La filtración y el secado en vacío a 50°C dan como resultado 7,87 kg (83%) de 5-bromo-2,4-dihidroxi-metil benzoato (cristales blancos), MW 247.1.

2.3 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-metil benzoato (3):

5 7,86 kg (83%) de 5-bromo-2,4-dihidroxi-metil benzoato y 9,65 kg de carbonato de potasio se suspenden a 0°C en 100 l de acetonitrilo. A continuación se calienta a 80°C y durante un período de 40 min se agregan 7575 ml de bromuro de bencilo mediante un embudo de adición. Se filtra después de 16 horas de agitación y el filtrado recolectado se concentra en vacío: 12,95 kg (95%) de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-metil benzoato (cristales levemente amarillos); MW 427.3.

10 2.4 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-metil benzoato (4):

A una solución de 3 kg de hidróxido de sodio en 30 l de agua se agregan 6,4 kg de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-metilbenzoato en 18 l de THF. Después de agitar durante toda la noche a 68°C se enfría a 10°C y se mezcla con 7.5 l de HCl (w:37%) mediante un embudo de adición (pH 1). Se agita durante 1 hora y se filtra a continuación. El residuo se seca en vacío a 60°C para alcanzar la constancia de la masa; 5.687 kg (91 %) de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-ácido benzoico (F. 150-152°C; MW 413.3).

2.5 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-N-o-tolilo-benzamida (5):

A 42 L de cloruro de tionilo se agregan 80 ml de DMF. Se refrigera a 2-9°C y, durante un período de 1 hora, se agregan 11,55 kg de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-ácido benzoico. Continúa agitándose durante 1 hora a esa temperatura y después durante 16 horas a 25°C. A continuación, cloruro de tionilo se destila en vacío (300 mbar, 46°C). El residuo obtenido se mezcla otras tres veces con tolueno, cada vez con 3 litros, y se concentra hasta desecarlo. El producto obtenido se utiliza para la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional. 13,6 kg (más tolueno).

A 50 l de diclorometano, a una temperatura de 3°C, se agregan 2,8 l de o-toluidina y 2,5 l de piridina. A esta solución se agregan dentro de 2 horas 13,6 kg de 2,4- bis-benciloxi-5- bromo-ácido benzoico-cloruro (humedecido con tolueno), suspendidos en 35 L de diclorometano. A continuación se agita durante la noche a 23°C, se filtra y se lava nuevamente con diclorometano (2 veces, cada una con 5 l). El producto crudo así obtenido (8 kg) se disolvió en 40 l de diclorometano y seguidamente se extrajo con 40 l de agua destilada, 50 l de ácido clorhídrico (□1 mol/l; producido a partir de 5 l de HCl w:37% y 50 l de agua). A continuación la fase orgánica se lava con 50 l de agua. La fase orgánica fue secada con 6 kg de sulfato de sodio durante 3 días. El agente desecante se succiona mediante un embudo Büchner y el filtrado es reducido a un residuo sólido en el evaporador rotativo. La recristalización a partir de etanol (35 l, 65°C), después del secado (50°C / 35 mbar), para alcanzar la constancia de la masa, da como resultado 10,84 kg (82%) de 2,4-bisbenciloxi- 5-bromo-N-o-tolilo-benzamida (F. 174,5°C-176°C; MW 502.4).

2.6 5-(2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4-H-[1,2,4]triazol (6):

A 3,5 kg de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-N-o-tolilo-benzamida en 60 l de tolueno, a 3°C, se agregan 1,75 kg de pentacloruro de fósforo. Seguidamente se calienta durante 4 horas a 135°C y después se agita durante 16 horas a 25°C. La concentración en vacío da como resultado 3,6 kg de material cristalino. Se absorbe en 18 l de THF y durante 1,5 horas, a una temperatura de 3°C, se agrega a una solución de 1,38 kg de boc-hidrazina en 30 l de THF. Después de calentar a 25°C y de agitar durante 16 horas se succiona (4,3 kg de producto blanco - humedecido en THF) y se utiliza directamente en la siguiente reacción.

El producto se disuelve en 30 l de THF y, a una temeptratura de 1 °C, dentro de 20 minutos, se mezcla con 7 l de ácido clorhídrico (w:37%). Se agita durante 16 horas a 23°C, se refrigera a -5°C durante 1,5 horas y mediante goteo se agregan 7,5 l de sosa cáustica. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 25 l de solución saturada de cloruro de sodio (producido a partir de 8,75 kg de cloruro de sodio y 25 l de agua). La fase orgánica se seca con 6 kg de sulfato de sodio, el agente desecante se succiona y el filtrado se concentra hasta formar un residuo en el evaporador rotativo. Para obtener el residuo se extrae dos veces tolueno, cada vez 5 l, y se destila "a fondo" para "arrastrar" el agua restante. El residuo así obtenido continúa utilizándose de forma directa.

1,3 kg de carbonildiimidazol (CDI) se disuelven en 100 L de THF. Después de refrigerar a 3°C, lentamente, se añade mediante goteo el producto de la reacción precedente en 25 l de THF. A continuación se agita durante 16 horas a 25°C, se extrae con 30 L de solución saturada de cloruro de sodio y seguidamente se extrae la fase orgánica con 25 l de 1 N HCl. Después, la fase orgánica se lava con 25 L de solución saturada de cloruro de sodio y se seca con 10 kg de sulfato de sodio. El filtrado y la reducción de la fase orgánica en vacío dan como resultado un residuo sólido que se absorbe en 5 l de tolueno y que es reducido nuevamente en vacío hasta desecarse. La recristalización a

partir de 20 l de 2-propanol, a una temperatura de 70°C, da como resultado 2,7 kg (76%) de 5-(2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4-H-[1,2,4]triazol, MW 542.4.

2.7 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-bis-benciloxi-N-metil-N-butyl-benzamida (Z):

- 5 Una solución de 2 kg de 5-(2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4-H-[1,2,4]triazol, 90 g de (1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II)-cloruro, 83 l de monóxido de carbono, 479 g de trietilamina, 400 g de Nmetilbutilamina en 25 l de THF se trata en un autoclave durante 20 horas a 120°C y 5-10 bar. Seguidamente, la solución obtenida es concentrada y cristalizada a partir de etanol. Se obtienen 1,4 kg (70%) de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi- 4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-bis-benciloxi-N-metil-N-butyl-benzamida, MW 476.7.

2.8 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida ("A1"):

- 10 Una solución de 1,1 kg de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-bis-benciloxi-N-metil- N-butyl-benzamida, Pd-C-5% (50,5% agua) y 85 l de hidrógeno en 10 l de THF es tratada en un autoclave durante 7 horas a 23°C. Seguidamente, la solución obtenida es concentrada y cristalizada a partir de etanol. Se obtienen 738 g (95%) de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida ("C1"); MW 396.5.

Del compuesto acorde a la invención "C1" pueden aislarse dos formas polimorfos A1 y A2.

- 15 Puntos de fusión:

Forma A1: F. 238,5 6 ± 0,1 °C (n =6)

Forma A2: F. 209,6 6 ± 0,2 °C (n =6)

La forma A1 es la forma termodinámicamente más estable.

Los espectros de difracción de rayos X en polvo de las dos formas polimorfos se muestran en la figura 1.

- 20 La forma A2 puede transformarse en A1, por ejemplo a través de la agitación en disolventes como metanol, etanol, acetona,

DMF, ácido acético, ácido fórmico, THF o isopropanol.

Datos de los espectros-XRD en polvo de las polimorfos A1 y A2:

Se utilizaron 10 picos característicos respectivamente para la valoración.

Muestra	Datos sin procesar XRD
Batch 7, Forma A1	RT 162-07
Batch 12, Forma A2	RT 2214-07

- 25

Modo de trabajo y resultados:

Difracción de rayos X en polvo (XRD)

Todas las muestras fueron medidas a través de XRD

RT 162-07:

- 30
- D5000 difractómetro [Bruker AXS]
 - Modo de transmisión
 - Potencia del generador 30kV/40mA

ES 2 455 504 T3

- CuK α 1-radiación 1.5406 Å (monocromador primario)

- Posición detector sensible

Condiciones de medición XRD:

Rango: 3-65 °2 θ

5 Resolución: 0.05 °2 θ

Tiempo de paso: 1.4s

RT 2214-07:

- Sistema de difracción de rayos X en polvo Stoe Powder STADIP 611 KL

- Modo de transmisión

10 • Potencia del generador 40 kV/40 mA

- CuK α 1-radiación 1.5406 Å (monocromador primario)

- Posición detector sensible

Condiciones de medición XRD:

Rango: 3 - 65 °2 θ

15 Resolución: 0.5 °2 θ

Tiempo de paso: 15 s

Forma A1; RT 162-07:

Nº	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	9,3	9,5	100
2	6,8	13,0	43
3	5,3	16,8	60
4	4,7	18,9	50
5	4,6	19,5	75
6	4,1	21,8	15
7	3,6	24,7	96
8	3,4	26,4	21
9	3,2	27,8	16
10	2,5	36,6	11

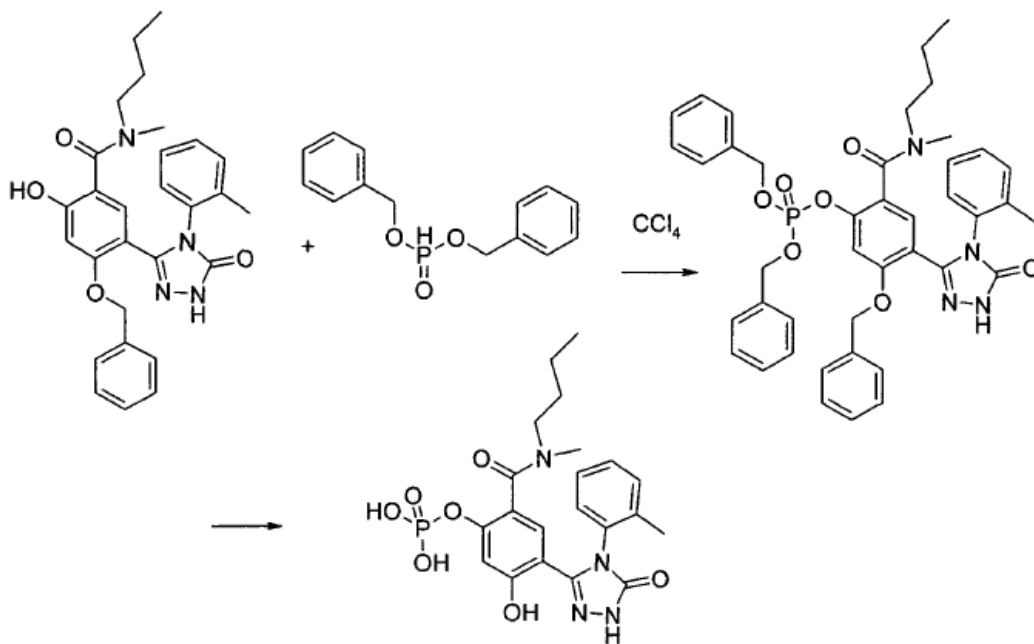
Forma A2; RT 2214-07:

Nº	d[Å]	2θ	I/Io
1	11,8	7,5	38
2	8,4	10,5	100
3	5,4	16,4	32
4	4,4	20,2	60
5	4,2	20,9	64
6	4,0	22,4	46
7	3,8	23,5	28
8	2,9	31,2	11
9	2,3	38,8	13
10	2,2	41,3	9

Producción de compuestos profármacos

Ejemplo 3

- 5 Producción de ácido fosfórico-mono-[2-(butil-metil-carbamoilo)-5-hidroxi-4-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-éster



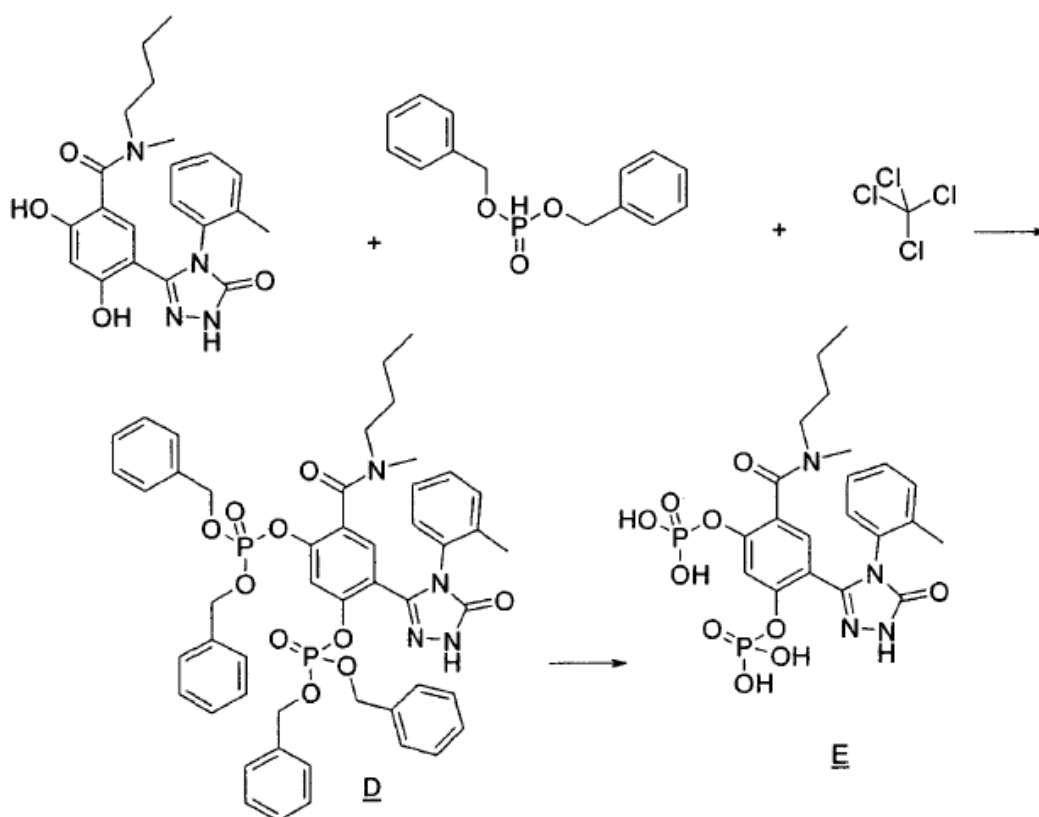
- 10 700 mg de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-4-benciloxi-2-hidroxi-N-metil-N-butilbenzamida se colocan mediante refrigeración en 20 ml de acetonitrilo y se mezclan con 10 ml de tetracloruro de carbono. A continuación se agregan lentamente mediante goteo 0.5 ml de N-etildisopropilamina y 50 mg de 4-(dimetilamino)piridina a 10°C y 326 ml de dibencil éster de ácido fosfonoso. Se agita durante otros 30 minutos a esa temperatura, se mezcla con 10 ml de una solución de 0,5 M KH₂PO₄ en agua y se extrae con éter etílico, se seca mediante

sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna da como resultado 550 mg (51%) de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-4-benciloxi-2-(ácido fosfórico -dibencil éster)- N-metil-N-butil-benzamida (Rf 2.196 min; MW 746.8).

- 5 Una solución de 550 mg de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-4-benciloxi-2-(ácido fosfórico -dibencil éster)-N-metil- N-butil-benzamida, Pd-C-5% (50,5% agua) y 49.5 ml de hidrógeno en 10 ml de THF es tratada en un autoclave durante 19 horas a 23°C. Seguidamente, la solución obtenida es reducida y cristalizada a partir de éter etílico; 280 mg (79.8%) de ácido fosfórico-mono-[2-(butil-metilcarbamoilo)-5-hidroxi-4-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-éster (Rf 0.645 min; MW 476.4).

Ejemplo 4

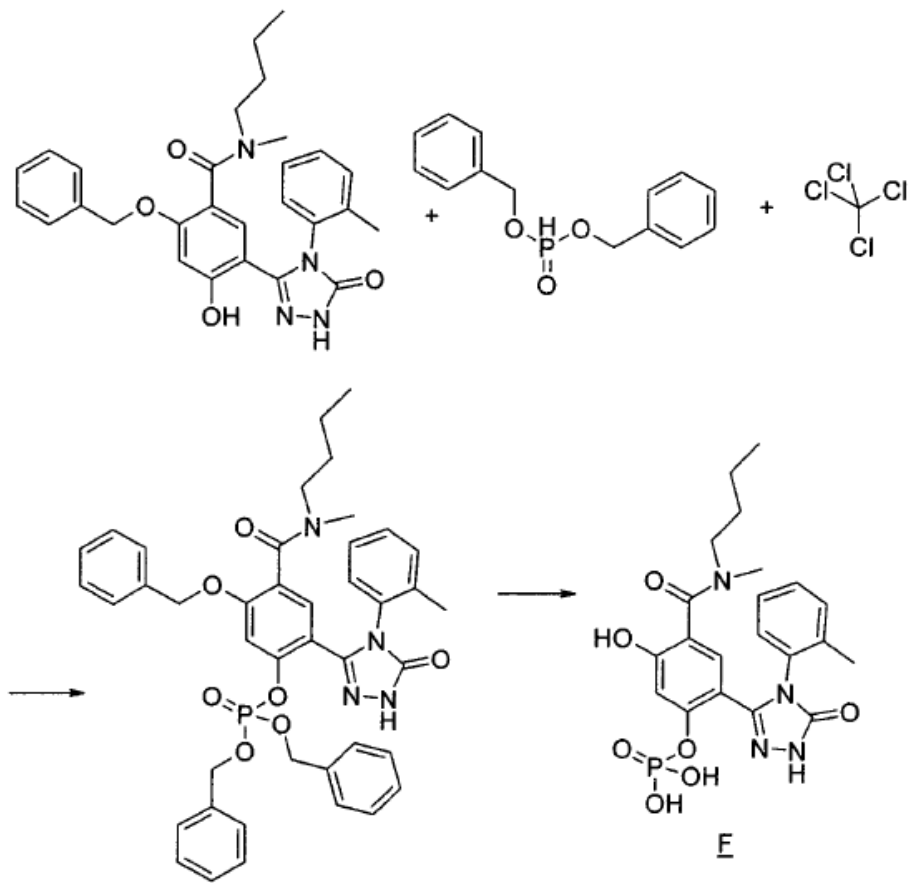
- 10 Producción de ácido fosfórico-mono-[4-(butil-metil-carbamoilo)-2-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol- 3-il)-5-fosfonooxi-fenil]-éster (E)



La síntesis tiene lugar de forma análoga al ejemplo 3; D: MW 916; Rf 2.335 min E: MW 556.4; Rf 0.883 min.

Ejemplo 5

- 15 Producción de ácido fosfórico-mono-[4-(butil-metil-carbamoilo)-5-hidroxi-2-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-éster (E)

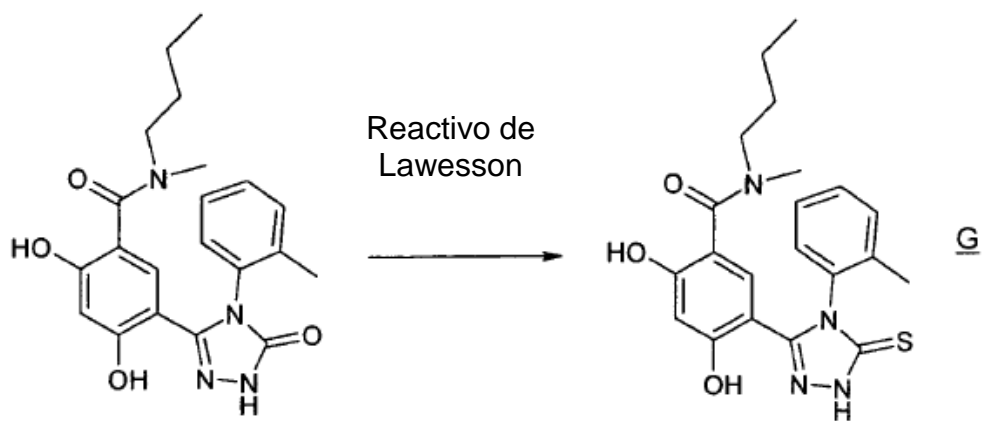


La síntesis tiene lugar de forma análoga al ejemplo 3:

E: MW 476.4; Rf 1.321 min.

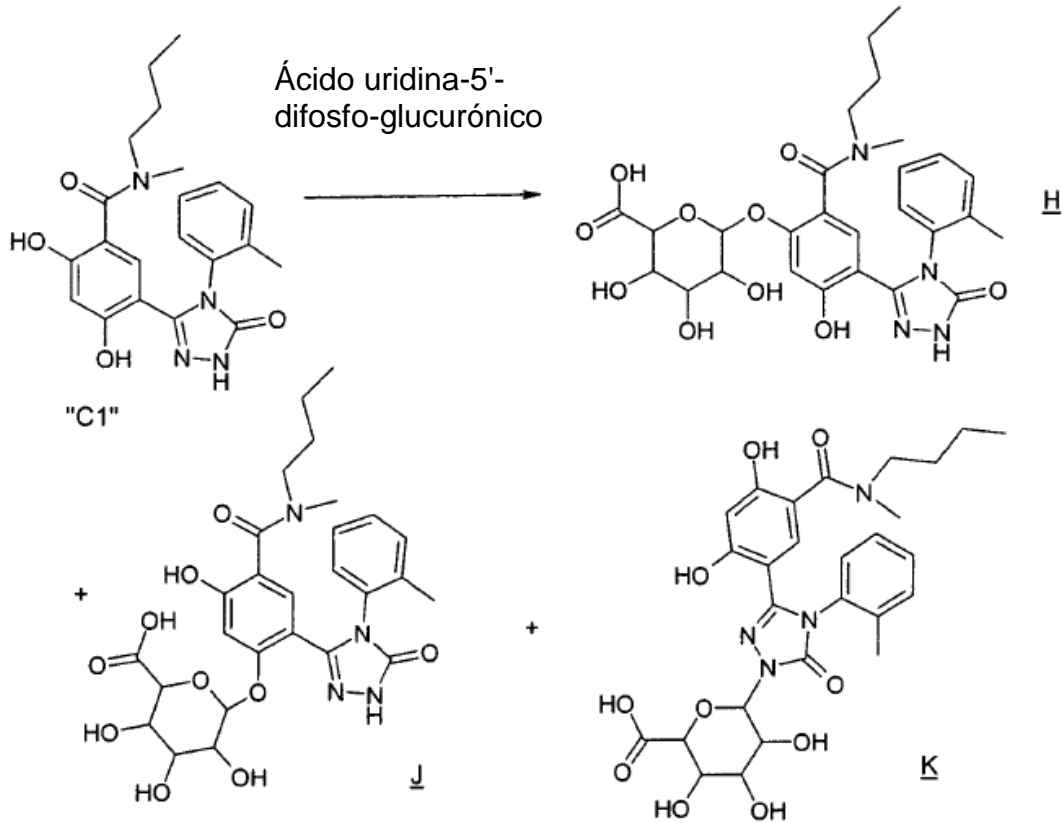
Ejemplo 6

- 5 **Producción** de N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-tioxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamidias (G)



Ejemplo 7

Producción de derivados del ácido glucurónico de "C1"



- 5 En un recipiente para muestras se colocan 4 ml de tampón químico de fosfato de potasio (0.1 M / pH 7.4 con 1.0 mM MgCl₂), 100 mg de ácido uridina-5'- difosfo-glucurónico sal de sodio, 10 mg de "C1" (suspendidos en 1 ml de acetonitrilo al 20 % en peso) y 1 ml de homogenado de hígado de cerdo. La carga se incuba a 37°.

Después de 24 horas se mezcla con acetonitrilo, se centrifuga, y posteriormente el líquido sobrenadante se reduce hasta desecarse.

La separación y el análisis de los tres regioisómeros se efectúan mediante LC-MS. Condiciones LC-MS

- 10 Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electrospray (modo positivo);

Escaneo: 100-1.000m/z; fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C;

DAD: 220 nm.

Tasa de flujo: 2.4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, reduce la tasa de flujo para MS a 0,75 ml/Min.

- 15 Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: LiChrosolv-Qualität de la empresa Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0.01 % TFA)

Disolvente B: acetonitrilo (0.008% TFA)

Gradiente polar:

ES 2 455 504 T3

5% B → 100% B: 0 min a 3.0 min

100% B: 3.0 min a 3.3 min

100% B → 20% B: 3.3 min a 4 min.

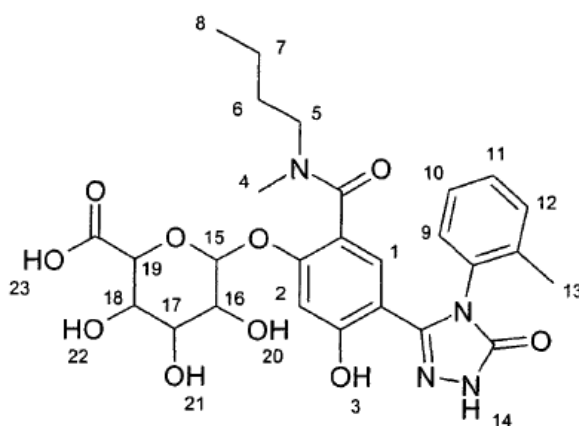
5 Para los tres compuestos que poseen la misma masa se hallaron los siguientes valores R_T : 1.307, 1.406 y 1.465 min.

A través de espectroscopía NMR pudo identificarse claramente el isómero **H**.

El espectro $^1\text{H-NMR}$ unidimensional, así como los espectros HSQC-, HMBC- y ROESY bidimensionales se obtuvieron bajo las siguientes condiciones:

Espectrómetro Bruker DRX 500; DMSO- d_6 , 303 K, TMS como estándar.

10 Asignación del espectro $^1\text{H-NMR}$:



δ (1H) [ppm]	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
11.97	s	1H	H14
10.2	ancho	1H	H3
7.35-7.0	m	4H	H9, H10, H11, H12
6.99, 6.94	s	1H	H1
6.50	s	1H	H2
5.30-5.05	ancho	2H	2 grupos OH- del anillo de azúcar
4.88	d	1H	H15
3.76	d	1H	H19
3.60-3.10	m	5H	H5, H16, H17, H18, H ₂ O
2.95	m	1H	H5'
2.87, 2.63	s	3H	H4
2.50	m		DMSO- d_5

2.17,2.16, 2.14	s	3H	H13
1.55-0.95	m	4H	H6, H7
0.91, 0.69	m	3H	H8
0.00	s		TMS

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Recipientes de inyección

5 Una solución de 100 g de la sustancia activa conforme a la invención y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

10 Una mezcla de 20 g de la sustancia activa conforme a la invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de la sustancia activa conforme a 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 doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8 y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

15 **Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de la sustancia activa conforme a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

20 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

25 2 kg de sustancia activa son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

30 Una solución de 1 kg de la sustancia activa conforme a la invención es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

Bibliografía complementaria:

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

- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.
- Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol 131(1), pp. 13-16.
- Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.
- Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ y Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691 -4699.
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L y 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, Huezio H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.
- Conroy SE y Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721. Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305 -3312.
- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615 -2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C y 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 y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytoskeleton and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003 -4009.
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC y Luqmani YA. 1992 "Clinical Jolly C y 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, y 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.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG y 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 and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.
- 5 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Beppele 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 y 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.
- 10 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M y 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 y 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.
- 15 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB y 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.
- 20 Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y 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.
- 25 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 y Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- 30 Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y 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 y 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.
- Rutherford SL y Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution", *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.
- 35 Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM y 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.
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D y 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.
- 40 Schulte TW y 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.
- 45 Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", en: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.

- Smith DF, Whitesell L y 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 y 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 y Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.
- Supko JG, Hickman RL, Grever MR y Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.
- 10 Tytell M y 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 y 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 y 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.
- Yorgin y otros 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.
- 20 Young JC, Moarefi I y Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, Vol. 154, pp. 267-273.
- Zhao JF, Nakano H y Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncoqene*, Vol. 11, pp. 161-173.

REIVINDICACIONES

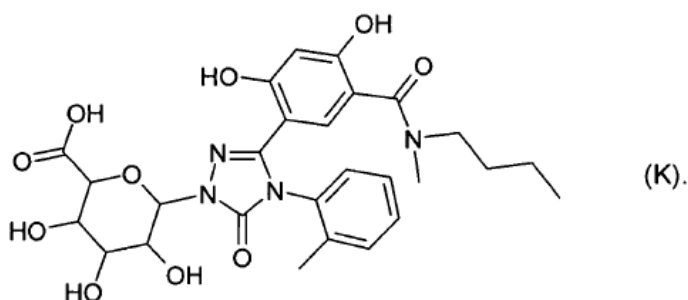
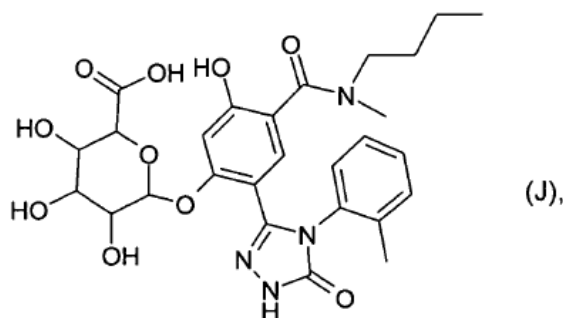
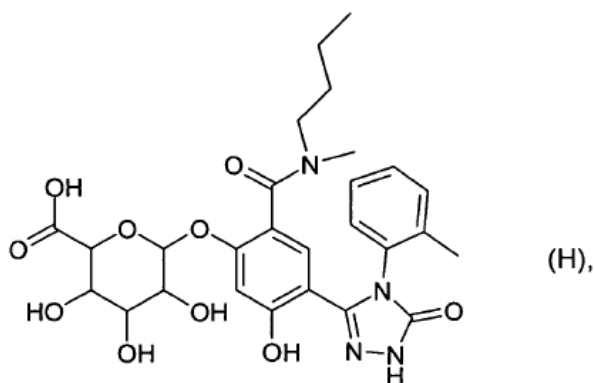
1. El compuesto

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

5 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

2. Compuestos seleccionados del grupo

10 ácido fosfórico-mono-[2-(butil-metil-carbamoilo)-5-hidroxi-4-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-éster, ácido fosfórico-mono-[4-(butil-metil-carbamoilo)-2-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fosfonooxi-fenil]-éster (E), ácido fosfórico-mono-[4-(butil-metil-carbamoilo)-5-hidroxi-2-(5-oxo-4-o-tolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-éster (F), N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-tioxo-4-otolilo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamidias (G),



15 3. Medicamentos que contienen 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

4. Utilización de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90 desempeñan un papel fundamental.
5. Utilización, según la reivindicación 4, de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas,
- para estimular la regeneración nerviosa,
- para inhibir el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral,
- para la protección de las células normales contra la toxicidad causada por quimioterapia,
- para el tratamiento de enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación.
6. Utilización según la reivindicación 5, donde las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, 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 enfermedad de las cadenas pesadas.
7. Utilización según la reivindicación 5, donde el patógeno viral de las enfermedades virales es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).
8. Utilización según la reivindicación 5, donde las enfermedades inducidas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.
9. Utilización según la reivindicación 5, donde las enfermedades asociadas a la angiogénesis son retinopatía diabética, hemangiomas, angiogénesis endometrial y tumoral.
10. Utilización según la reivindicación 5, donde las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.
11. Utilización según la reivindicación 5, donde las enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación son la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.
12. Medicamentos que contienen 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción y al menos otro componente activo del medicamento.
13. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de
- (a) una cantidad efectiva de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butilbenzamida y/o de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

Fig.1 XRD en polvo de las formas A1 y A2 de "C1"

