

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 521**

51 Int. Cl.:

C07D 249/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 11168642 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2368887**

54 Título: **Derivados de 1,2,3-triazol para uso como inhibidores de esteroil-coA desaturasa**

30 Prioridad:

09.11.2007 GB 0722077

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

28.04.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**BOUILLOT, ANNE MARIE JEANNE;
LAROZE, ALAIN y
TROTET, LIONEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 457 521 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,3-triazol para uso como inhibidores de estearoil-coA desaturasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una clase nueva de compuestos que se cree que son inhibidores de la estearoil-CoA desaturasa (SCD), a las composiciones que comprenden dicho compuestos, a los métodos de síntesis y a tales compuestos para el uso en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades, que incluyen aquellas que están mediadas por la enzima SCD, tales como las enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos cutáneos tales como acné, enfermedades o afecciones relacionadas con el cáncer y el tratamiento de síntomas asociados a la producción del péptido Aβ42 que forma placas amiloides, tales como la enfermedad de Alzheimer y similares.

Antecedentes de la invención

15 Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de enlaces dobles en los ácidos grasos derivados de fuentes alimentarias o de la síntesis *de novo* en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácidos grasos con diferentes longitudes de cadena que catalizan específicamente la adición de enlaces dobles en las posiciones delta-9, delta-6, y delta-5. Las estearoil-CoA desaturasas (SCDs) introducen un enlace doble en la posición C9-C10 de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos para las enzimas son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se convierten en palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos mono-insaturados resultantes se pueden emplear después en la preparación de fosfolípidos, triglicéridos, y ésteres de colesterilo, *in vivo*.

20 Se han clonado varios genes de SCD de mamíferos. Por ejemplo, se han clonado dos genes de ratas (SCD1, SCD2) y se han aislado cuatro genes de SCD de ratones (SCD1, 2, 3 y 4). Aunque el papel bioquímico básico de SCD se ha conocido en ratas y ratones desde la década de 1970 (Jeffcoat, R *et al.*, *Elsevier Science* (1984), Vol 4, págs. 85-112; de Antueno, RJ, *Lipids* (1993), Vol. 28, Nº 4, págs. 285-290), solo recientemente se ha implicado directamente en procesos patológicos humanos.

25 Se ha caracterizado un único gen de SCD, SCD1, en seres humanos. SCD1 se describe en Brownlie *et al.*, documento WO 01/62954. Se ha identificado una segunda isoforma de SCD humana, y debido a que alberga poca homología de secuencia respecto de las isoformas conocidas de ratón o rata, se ha nombrado SCD5 humana o hSCD5 (documento WO 02/26944).

30 Aunque no se desea limitarse por ninguna teoría, se cree que se puede usar la inhibición de la actividad de SCD *in vivo* para mejorar y/o tratar una o más enfermedades tales como dislipidemia, hipotalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome metabólico; otras enfermedades cardiovasculares, p.ej. enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, trombosis; esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado.

35 Una enfermedad o afección mediada por SCD incluye también un trastorno de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), o un trastorno cutáneo, que incluye, pero sin limitación, eccema, acné, psoriasis, formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o la secreción desde las membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de ceras, y similares (documentos US2006/0205713A1, WO2007/046868, WO2007/046867). Se ha demostrado que SCD desempeña un papel fisiológico en la homeostasis del colesterol y en la biosíntesis *de novo* de ésteres de colesterol, triglicéridos y ésteres de ceras necesarios para la función normal de la piel y de los párpados, y por lo tanto puede ser útil en el tratamiento del acné y de otras afecciones cutáneas (Makoto *et al.* J of Nutrition (2001), 131 (9), 2260-2268, Harrison *et al.* J of Investigative Dermatology (2007) 127(6), 1309-1317).

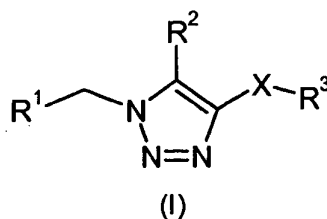
40 Una enfermedad o afección mediada por SCD incluye también, pero sin limitación, una enfermedad o afección que es o está relacionada con el cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares (documentos US2006/0205713A1, WO2007/046868, WO2007/046867). Recientemente se ha identificado que SCD-1 desempeña un papel en la supervivencia de las células tumorales humanas, y por lo tanto tiene capacidad como objetivo para la terapia anticáncer (Morgan-Lappe *et al.* 2007 Cancer Res. 67(9) 4390-4398).

45 Se ha demostrado que la sobreexpresión de la estearoil-CoA desaturasa (SCD) en células humanas en cultivo conduce al incremento específico en la producción del péptido Aβ42 que forma placas amiloides, y, a la inversa, que las reducciones de la actividad de SCD en las células humanas en cultivo conduce a una disminución específica de la producción de Aβ42. Por lo tanto, los inhibidores de SCD pueden ser útiles también para tratar, retrasar el inicio de los síntomas, o frenar la progresión de los síntomas del deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada al síndrome de Down (SD) y otras enfermedades

neurodegenerativas caracterizadas por la formación o acumulación de placas amiloides que comprenden Aβ42 (documento US2007/0087363A1; Myriad Genetics).

El documento WO2005/011657 describe ciertos derivados de piperazina útiles para inhibir la actividad de SCD.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para inhibir la actividad de SCD:



- 5 en la que:
- X representa -CONH-, -NHCO- o -CH₂NH-;
- R¹ representa:
- 10 arilo C₆₋₁₀ (tal como fenilo) sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:
- (a) -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃, o -CH(CH₃)₂), -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro);
 - (b) fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro);
- 15 R² representa -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃);
- R³ representa:
- arilo C₆₋₁₀ (tal como fenilo) sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:
- 20 (a) -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃), -alqueno C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃ o -OC₂H₄CH(CH₃)₂), -O(CH₂)_mR⁴, -(CH₂)_mOC(=O)R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -(CH₂)_nOC(=O)R⁵, -alquil C₀₋₆-OH (tal como -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH o -CH(CH₃)OH), -C(=O)NHR⁶, -(CH₂)_pNHC(=O)R⁷, -O(CH₂)_qNR⁸R⁹, -O-alquil C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro);
- (b) oxazol;
- 25 R⁴ representa -arilo C₆₋₁₀ (tal como fenilo);
- R⁵ representa -H o -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃);
- R⁶ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃) o -alquil C₁₋₃-OH;
- R⁷ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃);
- R⁸ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃);
- 30 R⁹ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃);
- m representa 1-3;
- n representa 0-3;
- p representa 0-3; y
- q representa 1-3;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha descubierto que dichos compuestos inhiben la actividad de SCD y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por SCD tales como enfermedades o afecciones provocadas por o

asociadas a un perfil anormal de lípidos plasmáticos que incluyen dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico; otras enfermedades cardiovasculares, p.ej. enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, trombosis, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado; trastornos cutáneos, p.ej. eccema, acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, formación o prevención de cicatrices queloides, y enfermedades relacionadas con la producción o la secreción desde las membranas mucosas; cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares; deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada al síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o la acumulación de placas amiloides que comprenden A β 42.

En un aspecto de la invención, X representa -CONH-. En otro aspecto de la invención, X representa -NHCO-. En otro aspecto de la invención, X representa -CH₂NH-. En otro aspecto de la invención, X representa -CONH- o -CH₂NH-.

En un aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

- (a) -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂), -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),
- (b) fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

- (a) -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂), -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),
- (b) fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂), -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro), o fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂), -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₃ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₃ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro), o fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂), -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₃ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₃ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro), o fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂) o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro) o fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂) o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro) o fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂) o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro) o fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂) o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro) o fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de: -CH₃, -CH(CH₃)₂ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluro) o fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

5 En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de: -CH₃, -CH(CH₃)₂ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluro) o fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de: halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido con dos grupos seleccionados independientemente de halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

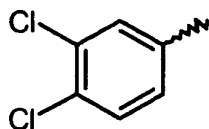
10 En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido con un grupo seleccionado independientemente de halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido con fenilo sustituido opcionalmente con halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

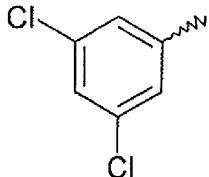
En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido con fenilo.

En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo sustituido con dos grupos cloro.

15 En otro aspecto de la invención, R¹ es fenilo sustituido en la posición meta, es decir, en la posición 3, y la posición para, es decir, en la posición 4, con halógeno, p.ej. cloro, es decir



En otro aspecto de la invención, R¹ es fenilo sustituido en la posición meta, es decir, en la posición 3 y la posición 5, con halógeno, p.ej. cloro, es decir



20 En otro aspecto de la invención, R¹ es fenilo.

En un aspecto de la invención, R² representa -alquilo C₁₋₃. En otro aspecto de la invención, R² representa -CH₃ (metilo).

25 En un aspecto de la invención, R³ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

30 (a) -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃), -alqueno C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃ o -OC₂H₄CH(CH₃)₂), -O(CH₂)_mR⁴, -(CH₂)_mOC(=O)R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -(CH₂)_nOC(=O)R⁵, -alquil C₀₋₆-OH (tal como -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH o -CH(CH₃)OH), -C(=O)NHR⁶, -(CH₂)_pNHC(=O)R⁷, -O(CH₂)_qNR⁸R⁹, -O-alquil C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluro),

(b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R³ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de:

35 (a) -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃), -alqueno C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃ o -OC₂H₄CH(CH₃)₂), -O(CH₂)_mR⁴, -(CH₂)_mOC(=O)R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -(CH₂)_nOC(=O)R⁵, -alquil C₀₋₆-OH (tal como -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH o -CH(CH₃)OH), -C(=O)NHR⁶, -(CH₂)_pNHC(=O)R⁷, -O(CH₂)_qNR⁸R⁹, -O-alquil C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-haloalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluro),

(b) oxazol.

40 En otro aspecto de la invención, R³ representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ y/o,

(ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

5 (a) -alquilo C_{1-6} (tal como $-\text{CH}_3$), -alqueno C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$, -alquil C_{0-6} -OH (tal como $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{R}^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-6} (tal como $-\text{CF}_3$), -O-haloalquilo C_{1-6} (tal como $-\text{OCF}_3$), -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),

(b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

10 (i) un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ y/o,

(ii) uno o dos grupos seleccionados independientemente de:

15 (a) -alquilo C_{1-6} (tal como $-\text{CH}_3$), -alqueno C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$, -alquil C_{0-6} -OH (tal como $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{R}^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-6} (tal como $-\text{CF}_3$), -O-haloalquilo C_{1-6} (tal como $-\text{OCF}_3$), -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),

(b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ y/o,

20 (ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

25 (a) -alquilo C_{1-3} (tal como $-\text{CH}_3$), -alqueno C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$, -alquil C_{0-3} -OH (tal como $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{R}^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-3} (tal como $-\text{CF}_3$), -O-haloalquilo C_{1-3} (tal como $-\text{OCF}_3$), -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),

(b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ y/o,

(ii) uno o dos grupos seleccionados independientemente de:

30 (a) -alquilo C_{1-3} (tal como $-\text{CH}_3$), -alqueno C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$, -alquil C_{0-3} -OH (tal como $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{R}^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-3} (tal como $-\text{CF}_3$), -O-haloalquilo C_{1-3} (tal como $-\text{OCF}_3$), -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),

35 (b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ y/o,

(ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

40 (a) -alquilo C_{1-3} (tal como $-\text{CH}_3$), -alqueno C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$, -alquil C_{0-3} -OH (tal como $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{R}^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),

(b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

45 (i) un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ y/o,

(ii) uno o dos grupos seleccionados independientemente de:

- 5 (a) -alquilo C_{1-3} (tal como $-CH_3$), -alquenilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-OCH_3$ o $-OC_2H_4CH(CH_3)_2$), $-O(CH_2)_mR^4$, $-(CH_2)_mOC(=O)R^4$, $-(CH_2)_nOC(=O)R^5$, -alquil C_{0-3} -OH (tal como $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH(CH_3)OH$), $-(CH_2)_pNHC(=O)R^7$, $-O(CH_2)_qNR^6R^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),
- (b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_nCO_2R^5$ o $-C(=O)NHR^6$ y/o,

(ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

- 10 (a) -alquilo C_{1-3} (tal como $-CH_3$), -alquenilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} (tal como $-OCH_3$ o $-OC_2H_4CH(CH_3)_2$), $-O(CH_2)_mR^4$, $-(CH_2)_mOC(=O)R^4$, $-(CH_2)_nOC(=O)R^5$, -alquil C_{0-3} -OH (tal como $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH(CH_3)OH$), $-(CH_2)_pNHC(=O)R^7$, $-O(CH_2)_qNR^6R^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),
- (b) oxazol.

15 En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2C_2H_5$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHC_2H_5$ o $-C(=O)NHC_2H_4OH$ y/o,

(ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

- 20 (a) $-CH_3$, $-C(=CH_2)CH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_4CH(CH_3)_2$, $-OCH_2R$, $-CH_2OC(=O)R^4$, $-CH_2OC(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OH$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-OC_2H_4N(CH_3)_2$, $-OC_2H_4OH$ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),
- (b) oxazol.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

25 (i) un grupo seleccionado independientemente de $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2C_2H_5$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHC_2H_5$ o $-C(=O)NHC_2H_4OH$ y/o,

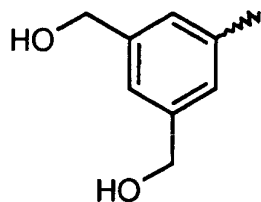
(ii) uno o dos grupos seleccionados independientemente de:

- 30 (a) $-CH_3$, $-C(=CH_2)CH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_4CH(CH_3)_2$, $-OCH_2R^4$, $-CH_2OC(=O)R^4$, $-CH_2OC(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OH$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $NHC(=O)CH_3$, $-OC_2H_4N(CH_3)_2$, $-OC_2H_4OH$ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro),
- (b) oxazol.

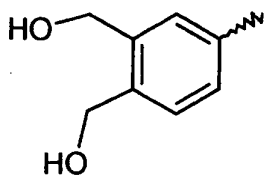
En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos $-CH_2OH$.

En otro aspecto de la invención, R^3 representa fenilo sustituido con uno o dos grupos $-CH_2OH$.

En otro aspecto de la invención, R^3 es fenilo sustituido en la posición meta, es decir, en la posición 3 y 5, con $-CH_2OH$, es decir



35 En otro aspecto de la invención, R^1 es fenilo sustituido en la posición meta, es decir, en la posición 3 y la posición para, es decir, en la posición 4, con $-CH_2OH$, es decir



En otro aspecto de la invención, R³ representa fenilo sustituido con -CH₂OH.

En un aspecto de la invención, R⁴ representa fenilo.

En un aspecto de la invención, R⁵ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R⁵ representa -alquilo C₁₋₆.

5 En otro aspecto de la invención, R⁵ representa -alquilo C₁₋₃. En otro aspecto de la invención, R⁵ representa -C₂H₅ (etilo). En otro aspecto de la invención, R⁵ representa -CH₃ (metilo).

En un aspecto de la invención, R⁶ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -alquilo C₁₋₃.

10 En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -C₂H₅ (etilo). En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -CH₃ (metilo). En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -alquil C₁₋₃-OH. En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -C₂H₄OH.

En un aspecto de la invención, R⁷ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R⁷ representa -alquilo C₁₋₃.

En otro aspecto de la invención, R⁷ representa -CH₃ (metilo).

En un aspecto de la invención, R⁸ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R⁸ representa -alquilo C₁₋₃.

En otro aspecto de la invención, R⁸ representa -CH₃ (metilo).

15 En un aspecto de la invención, R⁹ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R⁹ representa -alquilo C₁₋₃.

En otro aspecto de la invención, R⁹ representa -CH₃ (metilo).

En un aspecto de la invención, m representa 1 ó 2. En otro aspecto de la invención, m representa 2. En otro aspecto de la invención, m representa 1.

20 En un aspecto de la invención, n representa 0, 1 ó 2. En otro aspecto de la invención, n representa 3. En otro aspecto de la invención, n representa 2. En otro aspecto de la invención, n representa 1. En otro aspecto de la invención, n representa 0.

En un aspecto de la invención, p representa 0, 1 ó 2. En otro aspecto de la invención, p representa 2. En otro aspecto de la invención, p representa 1. En otro aspecto de la invención, p representa 0.

25 En un aspecto de la invención, q representa 1 ó 2. En otro aspecto de la invención, q representa 2. En otro aspecto de la invención, q representa 1.

30 Cada uno de los aspectos de la invención es independiente a menos que se indique de otra manera. Sin embargo la persona experta entenderá que todas las permutaciones de los aspectos descritos se hallan dentro del alcance de la invención. Así, se debe entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos adecuados, convenientes y ejemplificados descritos en la presente memoria. Por ejemplo, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que X representa -CONH- y R² representa -CH₃.

35 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La invención también incluye los isómeros conformacionales de los compuestos de fórmula (I) y cualquier isómero geométrico (*cis* y/o *trans*) de dichos compuestos. Análogamente, debe apreciarse que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

40 Se apreciará que los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden resolver opcionalmente en sus enantiómeros individuales. Tales resoluciones pueden realizarse convenientemente por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto racémico de fórmula (I) se puede resolver mediante HPLC preparativa quiral.

También se apreciará que los compuestos de la invención que existen en forma de polimorfos, y las mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo. Sin embargo, cuando un resto se define de forma que el

alquilo alberga un sustituyente, será evidente para la persona experta a partir del contexto que el alquilo puede incluir alquileno, por ejemplo metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquil-OH" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y un grupo hidroxilo. Por ejemplo, -alquil C_{1-6} -OH significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono y OH.

10 En un aspecto de la invención, el término "alquil-OH" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales que contienen el número especificado de átomos de carbono y un grupo hidroxilo. Por ejemplo, -alquil C_{1-6} -OH significa un alquilo lineal que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono y OH. En un aspecto de la invención, la cadena alquilo en -alquil C_{1-6} -OH es una cadena de hidrocarburo lineal que contiene el número especificado de átomos de carbono y un grupo hidroxilo.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a cadenas de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces dobles. Por ejemplo, -alqueno C_{1-6} significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono y al menos un enlace doble. Los ejemplos de "alqueno" tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-metiletlenilo, propil-2-eno, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C_{1-6} significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. El punto de unión puede estar en el átomo de oxígeno o carbono.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" o "halo" se refiere a un átomo de flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo un grupo trifluorometilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado que contiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo C_{5-10} " se refiere a un grupo cíclico aromático que contiene 5 a 10 átomos en el anillo 1, 2, 3 ó 4 de los cuales son heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y los átomos restantes del anillo son carbono, p.ej. benzotiofenilo, indolilo o tienilo. Esta definición incluye los sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos, y las estructuras bicíclicas en las que al menos una porción es aromática y la otra parte está saturada, parcialmente o completamente insaturada.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "arilo" significa un resto carbocíclico aromático. La definición incluye los sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos, y las estructuras bicíclicas en las que al menos una porción es aromática y la otra parte está saturada, parcialmente o completamente insaturada. Los ejemplos de grupos arilo aromáticos incluyen naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, azulenilo, azulanilo, fluorenilo, fenilo y naftilo, y de manera más específica fenilo.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, y se permiten múltiples grados de sustitución a menos que se indique de otra manera.

Para evitar dudas, el término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente a partir de una serie de sustituyentes posibles, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para el uso farmacéutico.

45 Las sales de los compuestos de fórmula (I) que son adecuadas para el uso en medicina son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen contraiones que no son farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para el uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p.ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, p.ej., ácido succínico, maleico, málico, mandélico, acético, fumárico, glutámico, láctico, cítrico, tartárico, benzoico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico o naftalenosulfónico. Se pueden usar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, p. ej., oxalatos, por ejemplo para aislar los compuestos de fórmula (I), y están incluidas en el alcance de esta invención. Se hace

referencia a Berge et al. J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas sus formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

- 5 Dentro del alcance de la presente invención se incluyen los solvatos de los compuestos de fórmula (I) y los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

10 Tal como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o su sal) y un disolvente. Tales disolventes, para los fines de la invención, no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. En un aspecto de la invención, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de la invención, el disolvente usado es agua y el solvato se puede denominar también hidrato.

15 Los solvatos de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para el uso en medicina son aquellos en los que el disolvente es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, los solvatos que tienen disolventes que no son farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para el uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporcionan profármacos de los compuestos de fórmula (I).

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, p.ej. mediante hidrólisis en la sangre, en la forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 y en D. Fleishner, S. Ramon y H. Barba "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130. Los profármacos son cualquier vehículo unido de manera covalente que libera un compuesto de estructura (I) in vivo cuando se administra tal profármaco a un paciente. Los profármacos se preparan en general modificando grupos funcionales de tal manera que la modificación se escinde in vivo proporcionando el compuesto original. Los profármacos pueden incluir, por ejemplo, los compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxilo o amina están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo o amina. Así, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero sin limitación) los derivados de fosfonato, carbamato, acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales hidroxilo y amina de los compuestos de fórmula (I).

35 Los fosfonatos, acetatos, benzoatos y carbamatos pueden ser activos por sí mismos y/o ser hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para proporcionar el ácido original o su sal. Se forma un fosfonato mediante reacción con ácido fosforoso (fosfónico), mediante métodos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, los fosfonatos pueden ser derivados tales como RP(O)(OR)₂ y similares. Un acetato es un éster de ácido acético. Un benzoato es un éster de ácido bencenoicarboxílico. Un carbamato es un éster de ácido carbámico.

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 40 N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 45 1-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5-Metil-1-(fenilmetil)-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(2'-Cloro-4-bifenilil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 50 5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

- N-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-(2-Bifenililmetil)-N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 4-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-3-(metiloxi)benzoato de metilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[3-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 3-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de etilo,
 10 N-[3-(acetilamino)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[4-(acetilamino)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 3-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo,
 15 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 4-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]fenil]acetato de etilo,
 4-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-2-(metiloxi)benzoato de metilo,
 5-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,
 3-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]fenil]acetato de metilo,
 20 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(3-hidroxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-2-fluorobenzoato de metilo,
 N-[5-(Aminocarbonil)-2-(metiloxi)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 4-Cloro-3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de metilo,
 3-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)fenil]acetato de metilo,
 25 3-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-fluorobenzoato de metilo,
 N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 30 3-[[1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo,
 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3-[(Acetilamino)metil]fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(1-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 35 4-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo,
 5-[[1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-2-fluorobenzoato de metilo,
 4-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de etilo,

- 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(2-hidroxietil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-Bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 10 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(2-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 Ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]benzoico,
 15 Ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoico,
 Ácido 5-[(5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxílico,
 Ácido 4-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]benzoico,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-[(etilamino)carbonil]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 20 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 Acetato de {3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]fenil}metilo,
 Acetato de {3-[(1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]fenil}metilo,
 Benzoato de {3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]fenil}metilo,
 Benzoato de {3-[(1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]fenil}metilo,
 25 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-[(2-hidroxietil)oxi]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-(1-metiletenil)-2-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-[(2-dimetilamino)etil]oxi]-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-[(2-hidroxietil)oxi]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, o
 30 {5-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amino]benceno-1,3-diil}dimetanol.
- En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[4-fluorofenil]metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 35 N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-1-[4-fluorofenil]metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(3-clorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(3-clorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

5 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(3-fluorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-5-[(metilamino)carbonil]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, o

N-[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-4-(hidroximetil)benzamida.

10 Se ha descubierto que los compuestos de la invención inhiben la actividad de SCD y por lo tanto pueden ser útiles en la regulación de los niveles de lípidos, p.ej. los niveles de lípidos plasmáticos. Las enfermedades o las afecciones provocadas por o asociadas a un perfil anormal de lípidos plasmáticos y para cuyo tratamiento pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen; dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, 15 ictus, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico. Otras enfermedades cardiovasculares para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención incluyen enfermedad vascular periférica, daños por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes y trombosis. Otras enfermedades o afecciones incluyen la esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y otras enfermedades relacionadas con la 20 acumulación de lípidos en el hígado.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento de trastornos cutáneos, p.ej. eccema, acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, formación o prevención de cicatrices queloides, y enfermedades relacionadas con la producción o la secreción desde membranas mucosas.

25 Los compuestos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento del cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento del deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada al síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o la acumulación de placas amiloides que comprenden A β 42.

30 Dentro del contexto de la presente invención, las expresiones que describen las indicaciones usadas en la presente memoria están clasificadas en el Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17^a edición, y/o en la International Classification of Diseases, 10^a edición (ICD-10). Los diversos subtipos de trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención.

35 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la terapia médica.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o una afección susceptible de mejorar mediante un inhibidor de SCD.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, cáncer, dislipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, cáncer, dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes tipo II y/o esteatosis hepática.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del acné.

50 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o una afección susceptible de mejorar

mediante un inhibidor de SCD en un mamífero, lo que incluye un ser humano.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención del acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, cáncer, dislipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención del acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, cáncer, dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes tipo II y/o esteatosis hepática.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención del acné.

Se apreciará que la referencia al "tratamiento" y a la "terapia" incluye el tratamiento agudo o la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos.

15 Como los compuestos de fórmula I están destinados a utilizarse en composiciones farmacéuticas, será fácil de entender que se proporcionan todos ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos 60%, más adecuadamente al menos 75% de pureza y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% de pureza (los porcentajes se dan en peso para la base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; Estas preparaciones menos puras de los compuestos deberían contener al menos 1%, de manera más adecuada al menos el 5% y preferentemente del 10 al 59% de un compuesto de la invención.

20 Los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) forman aspectos adicionales de la invención. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se definieron anteriormente a menos que se especifique de otra manera. En toda la memoria descriptiva, las fórmulas generales se denominan mediante números romanos (I), (II), (III), (IV) etc.

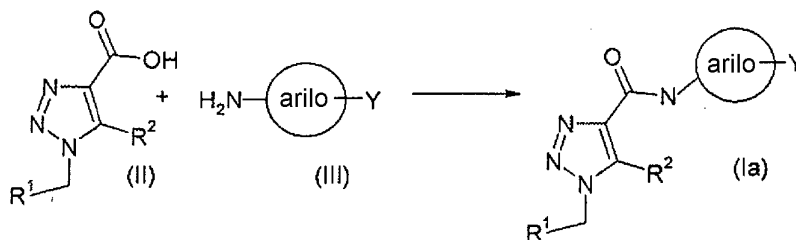
25 En ciertos casos, los compuestos finales de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) mediante técnicas conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo, los sustituyentes de ácido carboxílico se pueden convertir en ésteres o amidas mediante técnicas rutinarias.

En un proceso general, los compuestos de fórmula (I), en la que X representa -CONH- y R³ representa



30 en el que representa -arilo C₆₋₁₀ e Y representa -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -O(CH₂)_mR⁴, -alquil C₀₋₆-OH, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -(C=O)NHR⁶, -(CH₂)_oNHC(=O)R⁷, -O(CH₂)_qNR⁸R⁹, -haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, halógeno u oxazol, (fórmula (Ia)), se pueden preparar según el esquema de reacción 1 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III). La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU o EDCI y HOBt y una base tal como DIPEA o NEt₃ en un disolvente adecuado tal como DMF (de manera adecuada a temperatura ambiente hasta 40 °C).

Esquema 1



35 Por lo tanto, en un aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (Ia) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que R¹ y R² se definen anteriormente, con un

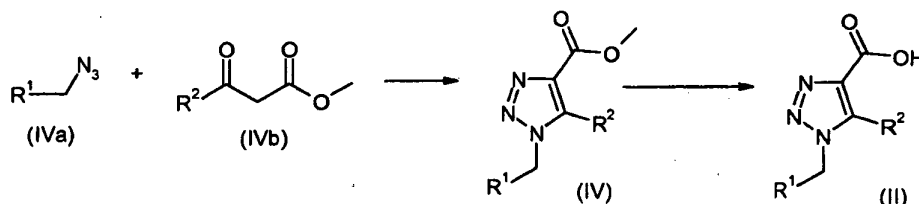


compuesto de fórmula (III) en la que Y y se definen anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento.

40 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según el esquema de reacción 2 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IVa) y compuestos de fórmula (IVb). La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en

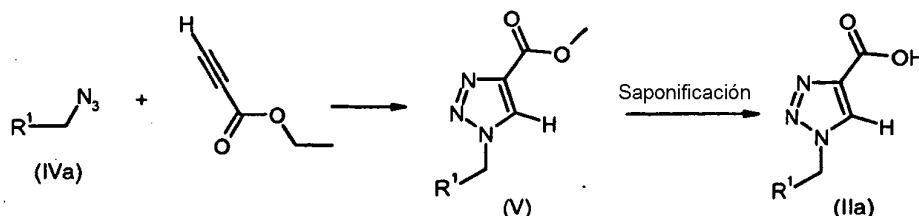
presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como DMF o DMSO (de manera adecuada a 40-80 °C), y va seguida por la saponificación de los compuestos de fórmula (IV) en condiciones básicas tales como hidróxido sódico en un disolvente adecuado, tal como etanol o metanol (a reflujo).

Esquema 2



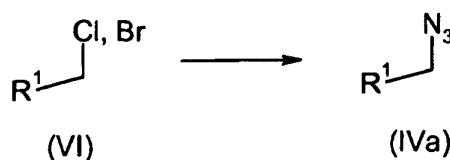
Los compuestos de fórmula (II), en la que R^2 representa H (fórmula (IIa)), se pueden preparar según el esquema de reacción 3 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IVa) y 2-propinoato de etilo en un disolvente adecuado tal como etanol a reflujo, y va seguido por la saponificación de los compuestos de fórmula (V) en condiciones básicas tales como hidróxido sódico en un disolvente adecuado, tal como etanol o metanol (de manera adecuada a reflujo).

Esquema 3



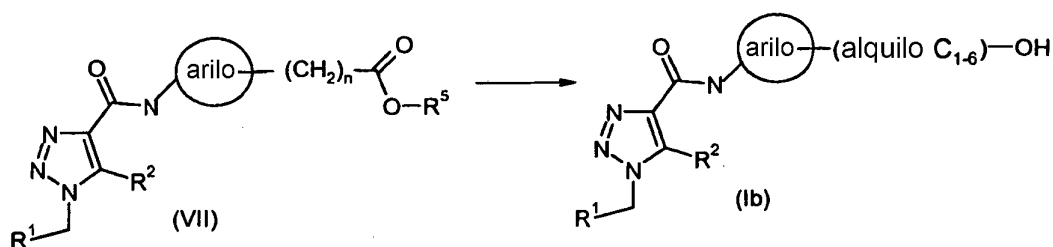
Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden preparar según el esquema de reacción 4 mediante la reacción del haluro de bencilo de cloro o bromo (VI) con azida sódica en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMF (de manera adecuada a temperatura ambiente hasta 80 °C).

Esquema 4




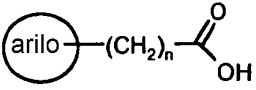

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa $\text{arilo}-(\text{alquilo } C_{1-6})-\text{OH}$ y arilo se define anteriormente (fórmula (Ib)), también se pueden preparar según el esquema de reacción 5 mediante la reducción de la función éster ($Y = -(CH_2)_nCOOR^5$) de los compuestos de fórmula (VII) en presencia de DIBAL-H en disolución en tolueno. La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un disolvente adecuado tal como THF a temperatura ambiente.

Esquema 5

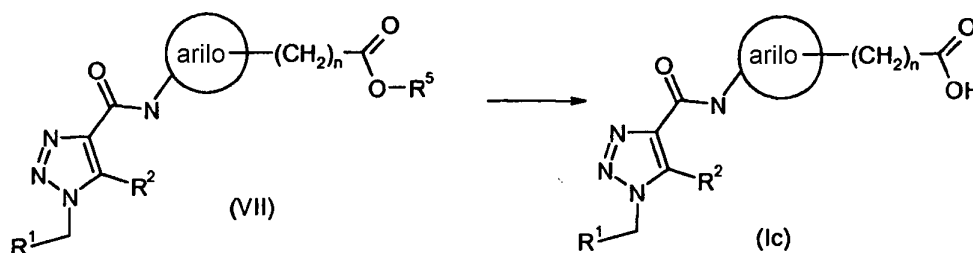


Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (Ib) mediante la reducción de la función éster ($Y = -(CH_2)_nCOOR^5$) de los compuestos de fórmula (VII), en la que R^1 ,


R² y  se definen anteriormente.

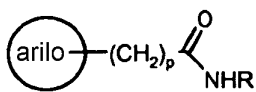

Los compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa  y  se define anteriormente (fórmula (Ic)), se pueden preparar según el esquema de reacción 6 mediante la saponificación de la función éster (Y = -(CH₂)_nCOOR⁵) de los compuestos de fórmula (VII) en condiciones básicas en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, de manera adecuada a reflujo.

Esquema 6

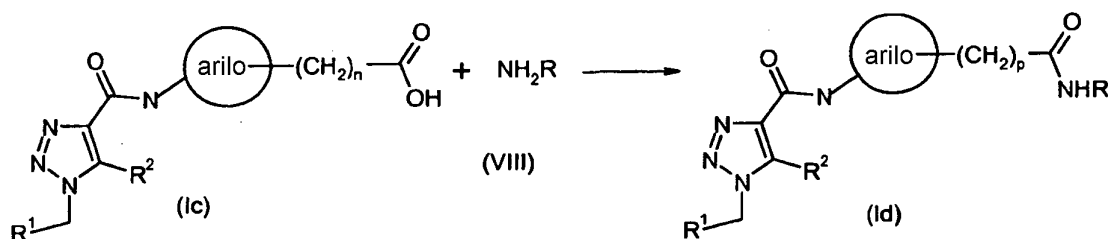


Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (Ic) mediante la saponificación de la función éster (Y = -(CH₂)_nCOOR⁵) de los compuestos de fórmula (VII), en la que


R¹, R² y  se definen anteriormente, en condiciones básicas.

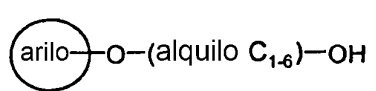

Los compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa  y  se define anteriormente (fórmula (Id)), se pueden preparar según el esquema de reacción 7 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (Ic) y los compuestos de fórmula (VIII), en la que R representa R⁶ o R⁷, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU, HOBT o EDCI, y una base tal como DIPEA o NEt₃ en un disolvente adecuado tal como DMF (de manera adecuada a temperatura ambiente hasta 40 °C).

Esquema 7

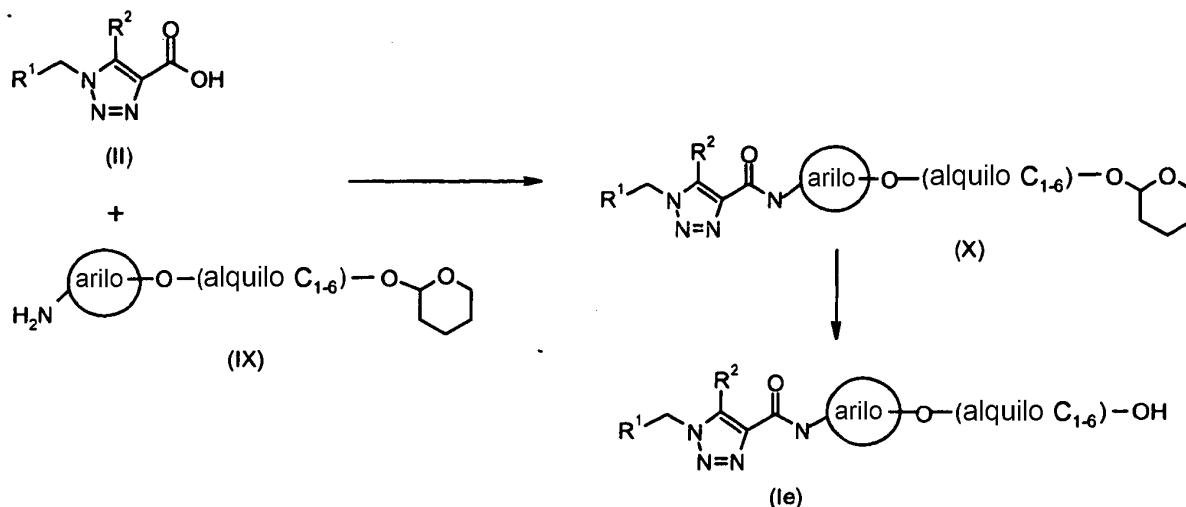


Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula

(Id) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (Ic), en la que R¹, R² y  se definen anteriormente, con los compuestos de fórmula (VIII) en la que R se define anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa  y  se define anteriormente (fórmula (Ie)), se pueden preparar según el esquema de reacción 8 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IX) y los compuestos de fórmula (II). La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU y una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DMF (de manera adecuada a temperatura ambiente o a 40 °C), y va seguida por la desprotección de los compuestos de fórmula (X) con una disolución concentrada de HCl en AcOEt.

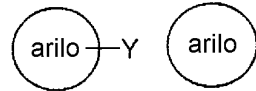
Esquema 8



Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (Ie) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II), en la que R^1 y R^2 se definen anteriormente, con los



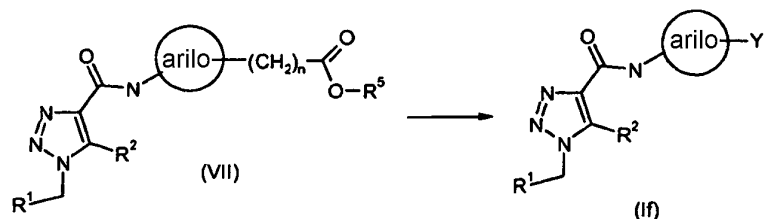
5 compuestos de fórmula (IX), en la que se define anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento, seguido de la desprotección de los compuestos de fórmula (X).



Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa se define anteriormente y Y representa -alquil C_{0-6} -OH ramificado (tal como $-C(CH_3)_3OH$) (fórmula (If)), se pueden preparar según el esquema de reacción 9 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII) en presencia de una disolución de bromuro de metil magnesio en THF (de manera adecuada a temperatura ambiente o a 60 °C).

10

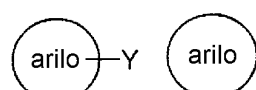
Esquema 9



Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula



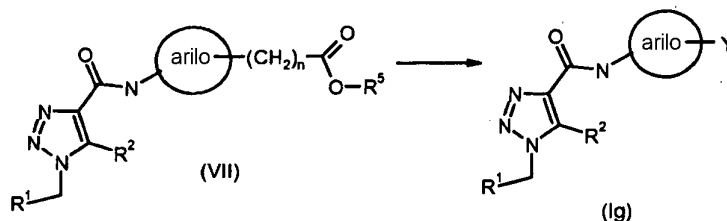
15 (If), en la que e Y se definen anteriormente, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII), en la que R^1 y R^2 se definen anteriormente, en presencia de bromuro de metil magnesio.



Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa se define anteriormente e Y representa -alqueno C_{1-6} (fórmula (Ig)), se pueden preparar según el esquema de reacción 10 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII) en presencia de una disolución de bromuro de metil magnesio en THF (de manera adecuada a temperatura ambiente o a 60 °C).

20

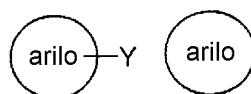
Esquema 10



Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula

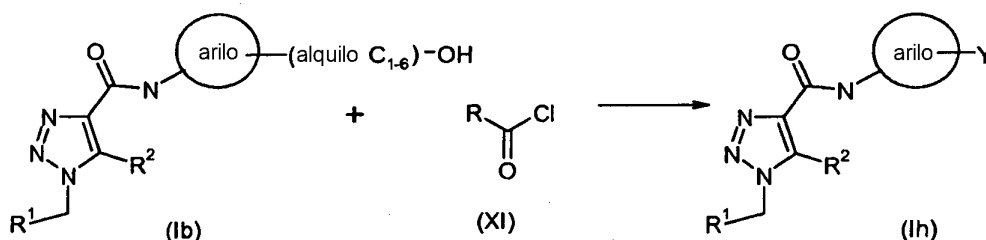


(Ig), en la que e Y se definen anteriormente, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII), en la que R¹ y R² se definen anteriormente, en presencia de bromuro de metil magnesio.



Los compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa , se define anteriormente e Y representa -(CH₂)_mOC(=O)R⁴ o -(CH₂)_nOC(=O)R⁵ (fórmula (Ih)), se pueden preparar según el esquema de reacción 11 mediante la reacción de los compuestos de fórmula (Ib) con los compuestos de fórmula (XI), en la que R representa R⁴ o R⁵, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de DCM y THF (de manera adecuada a temperatura ambiente).

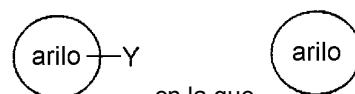
Esquema 11



Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula

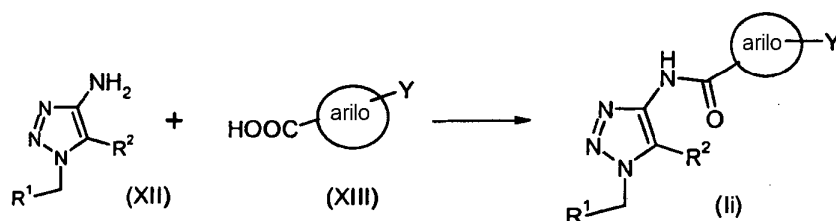


(Ih), en la que e Y se definen anteriormente, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (Ib), en la que R¹ y R² se definen anteriormente, con los compuestos de fórmula (XI), en la que R se define anteriormente.






Los compuestos de fórmula (I), en la que X representa -NHCO- y R³ representa , en la que e Y se definen como anteriormente (fórmula (Ii)), se pueden preparar según el esquema de reacción 12 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XII) y los compuestos de fórmula (XIII). La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU y una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DCM o DMF (de manera adecuada a temperatura ambiente hasta 40 °C).

Esquema 12

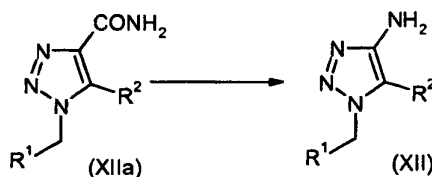


Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula

(li) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XII), en la que R¹ y R² y R³ representan , en la que  e Y se definen como anteriormente, con los compuestos de fórmula (XIII) en la que  e Y se definen anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento.

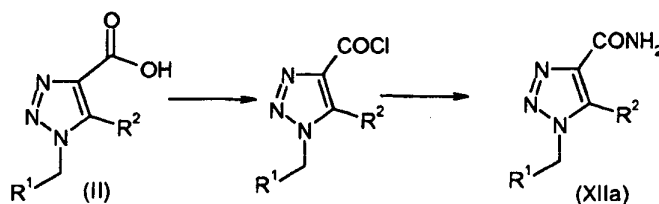
5 Los compuestos de fórmula (XII), en la que R¹ y R² se definen anteriormente, se pueden preparar según el esquema de reacción 13 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XIIa) en presencia de bromo y una base tal como hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como agua (de manera adecuada a 40 °C hasta 80 °C).

Esquema 13



10 Los compuestos de fórmula (XIIa), en la que R¹ y R² se definen anteriormente, se pueden preparar según el esquema de reacción 14 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II) en presencia de cloruro de tionilo en cloroformo a temperatura ambiente, seguido de reacción con amoníaco acuoso en acetonitrilo sobre hielo (p.ej. -5 a 5 °C).

Esquema 14



15 Los compuestos de fórmula (III) (IVb), (VI), (VIII), (IX), (XI) y (XIII) son compuestos disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la bibliografía o mediante procesos conocidos para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar según el esquema de reacción general 1.

En la sección de ejemplos más adelante se encuentran otros detalles para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

20 Los compuestos de la invención se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, y más preferiblemente de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante un método combinatorio de "separación y mezcla" o por síntesis paralelas múltiples utilizando la química en fase de disolución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. De este modo, según otro aspecto se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la invención.

25 Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y/o los solvatos de los mismos puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula o el intermedio apropiado para prevenir reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para el uso según la presente invención son muy conocidos para los expertos en la técnica y se pueden usar de manera convencional.

30 Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Entre los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados, se incluyen los grupos protectores de tipo acilo (p.ej. formilo, trifluoroacetilo, acetilo), los grupos protectores de tipo uretano aromático (p.ej. benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), los grupos protectores de tipo uretano alifático (p.ej. 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo o aralquilo (p.ej. bencilo, tritilo, clorotritilo).

Los diversos compuestos intermedios usados en el proceso anteriormente mencionado, que incluyen, pero sin limitación, ciertos compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (X), constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) o la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos se pueden usar también en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo junto con uno o más agente(s) terapéutico(s) adicional(es).

- 5 Los compuestos de la invención pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos preferidos se seleccionan de la lista: un inhibidor de la colesteryl-éster-transferasa (inhibidores CETP), un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsómica, un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), un inhibidor de la recaptación de ácido biliar, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de AcilCoA: colesterol aciltransferasa (inhibidor ACAT), un antagonista cannabinoide 1, un agente secuestrante de ácidos biliares. Otros agentes terapéuticos preferidos se seleccionan de la lista: un corticosteroide, un derivado de la vitamina D3, un retinoide, un inmunomodulador, un anti-andrógeno, un agente queratolítico, un anti-microbiano, un agente quimioterápico de platino, un antimetabolito, hidroxurea, un taxano, un agente de interrupción de la mitosis, una antraciclina, dactinomicina, un agente alquilante
- 10
- 15 y un inhibidor de la colinesterasa.

20 Cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usarla en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando y de la edad y la afección del paciente, y en última instancia dependerá del criterio del médico o veterinario que aplica el tratamiento.

25 Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para el uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como la anteriormente definida junto con al menos un vehículo y/o excipiente adecuado comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, por cualquier vía adecuada.

30 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el inhibidor de SCD o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

35 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de una manera conocida en la técnica para tales compuestos.

40 La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) en combinación con uno o más excipientes.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de un compuesto de la invención con vehículos o diluyentes farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado para la preparación deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para la administración mediante cualquier vía, y comprenden las que están en una forma adaptada para la administración oral, tópica o parenteral a mamíferos, incluyendo seres humanos.

50 Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como disoluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar por ejemplo, como pomadas, cremas o lociones, pomadas para los ojos y colirios o gotas para el oído, vendas impregnadas y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar en la penetración del fármaco y emolientes en las pomadas y cremas.

55 Se pueden preparar cremas, lociones o pomadas en forma de productos aclarables o permanentes, así como productos de tratamiento en dos etapas para el uso con otras composiciones limpiadoras o de cuidado de la piel. Las composiciones se pueden administrar en forma de un producto aclarable en una forma con una concentración superior, tal como un gel, y después en forma de un producto permanente a una concentración menor para evitar la irritación de la piel. Las personas de experiencia habitual en la técnica entienden bien cada una de estas formas, de manera que se pueden preparar fácilmente las dosis para incorporar la composición farmacéutica de la invención.

Las pomadas son formulaciones semisólidas basadas en hidrocarburos que contienen fármacos disueltos o

suspendidos. Las cremas y las lociones son sistemas de emulsiones semi-sólidas, y la expresión se aplica tanto a agua/aceite como a aceite/agua. Las formulaciones en gel son sistemas semi-sólidos en los que una fase líquida está atrapada en una matriz polimérica.

5 A modo de ejemplo no limitante, las pomadas pueden contener uno o más vehículos hidrófobos seleccionados, por ejemplo, de parafina blanda blanca u otras ceras minerales, parafina líquida, ceras no minerales, alcoholes de cadena larga, ácidos de cadena larga y siliconas. La pomada puede contener además de los vehículos hidrófobos algunos vehículos hidrófilos seleccionados, por ejemplo, de propilen glicol y polietilen glicol en combinación con un sistema tensioactivo/co-tensioactivo adecuado. Las composiciones portadoras de las cremas o las lociones se basan en general en agua, parafina blanda blanca y un sistema tensioactivo/co-tensioactivo adecuado, en combinación con otros vehículos/componentes seleccionados, por ejemplo, de propilen glicol, butilen glicol-monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina, ésteres tales como benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, parafina líquida, ceras no minerales, alcoholes de cadena larga, ácidos de cadena larga, siliconas, polímeros que no son siliconas. Los geles se pueden formular, a modo de ejemplo, mediante el uso de alcohol isopropílico o alcohol etílico, propilen glicol y agua con un agente de gelificación tal como hidroxietil celulosa, de manera adecuada en combinación con componentes menores, por ejemplo uno o más de butilen glicol y un agente humectante tal como un poloxámero.

Una pomada, crema, loción, gel, y similares, puede comprender además un agente humectante. El agente humectante puede ser un agente humectante hidrófobo tal como ceramida, aceite de borraja, tocoferol, linoleato de tocoferol, dimeticona o una mezcla de los mismos o un agente humectante hidrófilo tal como glicerina, ácido hialurónico, ácido peroxilincarbólico de sodio, proteína de trigo, aminoácidos de queratina de pelo, o una mezcla de los mismos.

Las composiciones según la invención pueden comprender también aditivos y adyuvantes convencionales para las aplicaciones dermatológicas, tales como conservantes, ácidos o bases usados como excipientes tamponadores del pH y antioxidantes.

La presente invención abarca la administración por medio de un parche transdérmico u otras formas de administración transdérmica. Se conocen en la técnica formulaciones adecuadas para la administración transdérmica, y se pueden emplear en los métodos de la presente invención. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para parches transdérmicos para la administración de un compuesto farmacéutico se describen, por ejemplo, en la pat. de EE.UU. n° 4.460.372 de Campbell et al., pat. de EE.UU. n° 4.573.996 de Kwiatek et al., pat. de EE.UU. n° 4.624.665 de Nuwayser, pat. de EE.UU. n° 4.722.941 de Eckert et al., y pat. de EE.UU. n° 5.223.261 de Nelson et al.

Un tipo adecuado de parche transdérmico para el uso en los métodos de la presente invención abarca un parche transdérmico adecuado que incluye una capa de soporte que no es permeable, una capa superficial permeable, una capa adhesiva que reviste de manera sustancialmente continua la capa superficial permeable, y un depósito localizado o intercalado entre la capa de soporte y la capa superficial permeable, de tal manera que la capa de soporte se prolonga alrededor de los lados del depósito y se une a la capa superficial permeable en los bordes de la capa superficial permeable. El depósito contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación, y está en contacto fluido con la capa superficial permeable. El parche transdérmico se adhiere a la piel mediante la capa adhesiva sobre la capa superficial permeable, de tal manera que la capa superficial permeable está en contacto sustancialmente continuo con la piel cuando la capa transdérmica está adherida a la piel. Mientras la capa transdérmica está adherida a la piel del sujeto, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo contenido en el depósito del parche transdérmico se transfiere a través de la capa superficial permeable, desde el depósito, a través de la capa adhesiva, y hasta la piel del paciente. El parche transdérmico puede incluir opcionalmente también uno o más agentes potenciadores de la penetración en el depósito, que potencian la penetración del compuesto de fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de la piel.

Los ejemplos de materiales adecuados que puede comprender la capa de soporte se conocen bien en la técnica de la administración mediante parches transdérmicos, y se puede emplear cualquier material convencional para la capa de soporte en el parche transdérmico de la presente invención.

Los agentes potenciadores de la penetración adecuados también se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de agentes potenciadores de la penetración convencionales incluyen alcanoles tales como etanol, hexanol, ciclohexanol, y similares, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, isopropilbenceno; aldehídos y cetonas tales como ciclohexanona, acetamida, N,N-di(alquilo inferior)acetamidas tales como N,N-dietilacetamida, N,N-dimetil acetamida, N-(2-hidroxietil) acetamida, ésteres tales como sulfóxidos de N,N-di-alquilo inferior; aceites esenciales tales como propilen glicol, glicerina, monolaurato de glicerol, miristato de isopropilo, y oleato de etilo, salicilatos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en una forma farmacéutica de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de

magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada/prolongada del compuesto activo.

Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitarias fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril, preferiblemente agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, se puede suspender o disolver en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y se puede esterilizar por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

De forma ventajosa, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponadores. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducirla en el vial, y se puede eliminar el agua a vacío. El polvo liofilizado seco se sella a continuación en el vial y se puede proporcionar adjunto un vial de agua para inyección, para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se pone en suspensión en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede realizarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener a partir de 0,1% en peso, preferiblemente 10-60% en peso, del ingrediente activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 50 a 500 mg del ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de un ser humano adulto se encontrará preferiblemente dentro del intervalo de 100 a 3000 mg diarios, por ejemplo 1500 mg diarios dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración. Tal dosis corresponde a 1,5-50 mg/kg por día. De forma adecuada, la dosificación es de 5 mg/kg a 20 mg/kg diarios.

Un especialista en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y el espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de la invención vendrá determinado por la naturaleza y grado del trastorno que se está tratando, la forma, vía y sitio de administración, y el mamífero concreto que se está tratando, y estas cantidades óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista en la técnica también reconocerá que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la invención administradas al día durante un número definido de días, puede determinarse por los especialistas en la técnica usando el curso convencional de los ensayos de determinación del tratamiento.

La invención también se amplía a los intermedios nuevos descritos en la presente memoria, usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos.

Lo siguiente es una lista de las definiciones utilizadas:

45 Definiciones

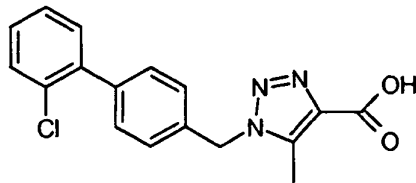
APTS	ácido para-toluensulfónico
AcOEt	acetato de etilo
DCM	diclorometano
DIBAL-H	disolución de hidruro de diisobutilaluminio
50 DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxi etano
DMF	dimetilformamida

- | | | |
|----|--------------------|--|
| | DMSO | sulfóxido de dimetilo |
| | EDCI | 1,3-Propanodiamina, N3-(etilcarbonimidol)-N1,N1-dimetil-, hidrocloreto |
| | NEt ₃ | triethylamina |
| | EtOH | etanol |
| 5 | HATU | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| | HCl | ácido clorhídrico |
| | HOBt | 1-hidroxi benzotriazol |
| | NaOH | hidróxido sódico |
| | NH ₄ Cl | cloruro amónico |
| 10 | PBr ₃ | tribromuro de fósforo |
| | Pd tetrakis | tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) |
| | Pd/C | paladio (0) sobre carbono |
| | TA | temperatura ambiente |
| | THF | tetrahidrofurano |
- 15 Independientemente de cómo esté representada la preparación de los compuestos en la presente memoria descriptiva, no se pueden extraer conclusiones sobre qué lotes particulares (o mezclas de dos o más lotes) de intermedios se usaron en la siguiente etapa de la preparación. Los ejemplos y los intermedios pretenden ilustrar las rutas sintéticas adecuadas para la preparación de los mismos, para ayudar a las personas expertas a entender la presente invención.
- 20 Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar", como apreciarán los expertos en la técnica, dicho procedimiento puede implicar una variación mínima, por ejemplo la temperatura de la reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de tratamiento, o las condiciones de purificación cromatográfica.
- Métodos analíticos de LC-MS
- 25 La HPLC analítica se realizó en una columna X-terra MS C18 (2,5 µm 3 * 30 mm de di) eluyendo con acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100% usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 4 minutos, 5 a 100% de B; 4 a 5 minutos, 100% de B a un caudal de 1,1 mL/min con una temperatura de 40 °C.
- Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ-LC usando modos de ionización por electronebulización positiva [ES pos. para dar el ión molecular MH⁺] o ionización por electronebulización negativa [ES neg. para dar el ión molecular (M-H)].
- 30
- Métodos analíticos de LC-HRMS
- La HPLC analítica se realizó en una columna Uptisphere-hsc (3 µm 30 * 3 mm de di) eluyendo con acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100% (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,5 minutos, 5% de B; 0,5 a 3,5 minutos, 5 a 100% de B; 3,5 a 4 minutos, 100% de B; 4 a 4,5 minutos, 100 a 5% de B; 4,5 a 5,5 minutos, 5% de B a un caudal de 1,3 mL/min con una temperatura de 40 °C.
- 35
- Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT, usando modos de ionización por electronebulización positiva [ES+ve para dar el ión molecular MH⁺] o ionización por electronebulización negativa [ES-ve para dar el ión molecular (M-H)].
- Método analítico de GC-MS
- 40 Se llevó a cabo la GC analítica en una columna DB-1ms (Agilent Technologies), 0,1 µm 10 m * 0,1 mm de di) eluyendo con un caudal de helio de 0,5 ml/min y una presión de 3,4 bar y con un gradiente de temperatura: 0 a 0,35 min, 100 °C; 0,35 min a 6 min, 100 °C a 250 °C (rampa de 80 °C/min).
- Se registraron los espectros de masas (MS) en un espectrómetro de masas Agilent Technologies G5973 mediante el uso de ionización por impacto electrónico.

Ejemplos de Apoyo e Intermedios

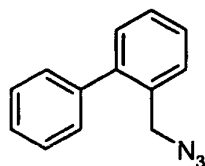
La invención se ilustra mediante los ejemplos no limitantes descritos más adelante.

Intermedio 1: Ácido 1-[(2'-cloro-4-bifenilil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



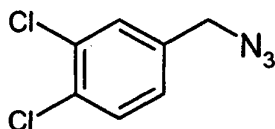
- 5 A una disolución de ácido 1-[(4-bromofenil)metil]-5-triazol-4-carboxílico (0,2 g, 0,67 mmol) en DME (10 mL) se le añadió ácido (2-clorofenil)borónico, (0,137 g, 0,88 mmol), Pd tetrakis (20 mg, 10% mol/mol) y una disolución 2 M de carbonato sódico (1,34 mL, 4 eq). La reacción se calentó a 85 °C durante 48 horas. Tras la evaporación del DME, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La fase acuosa se ajustó a pH = 7 mediante la adición de una disolución de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (117 mg, 40%). HRMS calculado para C₁₇H₁₄ClN₃O₂ (M+H)⁺ 328,0853, hallado: 328,0865, Rt: 2,04 min.

Intermedio 2: 2-Bifenililmetil azida



- 15 A una disolución de 2-(bromometil)bifenilo (1,5 g, 6 mmol) en DMSO (15 mL) se le añadió azida sódica (0,59 g, 9 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Tras la concentración a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 60 mL), se secó sobre sulfato sódico y tras la filtración se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,1 g, 87%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 7,56-7,38 (m, 9H), 4,37 (s, 2H).

Intermedio 3: (3,4-Diclorofenil)metil azida



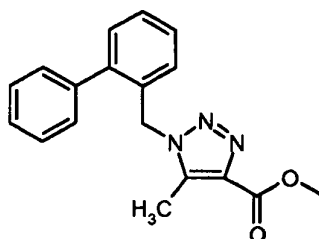
- 20 Una mezcla de cloruro de 3,4-diclorobencilo (10 g, 0,05 mol), azida sódica (5 g, 0,08 mol) en DMSO (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (150 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante destilación para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (14 g, rendimiento cuantitativo). LC/MS: m/z 203 (M+H)⁺, Rt: 2,26 min.

25 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 3:

Tabla 1

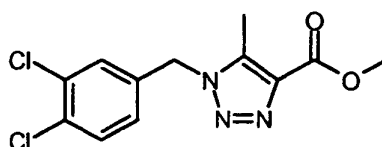
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 4 (3,5-Diclorofenil)metil azida		cloruro de 3,4-diclorobencilo	No aislado
Intermedio 5 (3-Clorofenil)metil azida		bromuro de 3-clorobencilo	LC/MS: m/z 168 (M+H) ⁺ , Rt: 2,54 min

Intermedio 6: 1-(2-Bifenililmetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



5 A una disolución de 2-bifenililmetil azida (Intermedio 2) (1,1 g, 5,2 mmol) y acetoacetato de metilo (0,9 g, 7,8 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió carbonato potásico (2,9 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 48 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y tras la filtración se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con DCM y DCM/MeOH: 98/2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,1 g, 68,7%). LC/MS: m/z 308 (M+H)⁺, Rt: 3,14 min.

Intermedio 7: 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



10 A una suspensión de carbonato potásico pulverizado (38,7 g, 0,28 mol) en DMSO (100 mL) se le añadió (3,4-diclorofenil)metil azida (Intermedio 3) (14 g, 0,07 mol) y acetoacetato de metilo (12,1 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 48 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo y agua (100 mL). El agua se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante destilación para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales sólidos blancos (14 g, 67%). LC/MS: m/z 301 (M+H)⁺, Rt: 1,97 min.

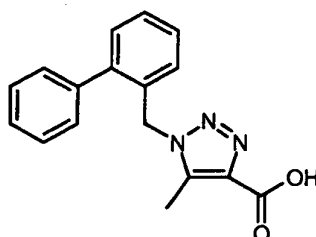
15 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 7:

Tabla 2

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 8 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo		(3,5-diclorofenil)metil azida (Intermedio 4)	LC/MS: m/z 300 (M+H) ⁺ , Rt: 3,01 min
Intermedio 9 1-[(3-Clorofenil)metil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo		(3-clorofenil)metil azida (Intermedio 5)	¹ H RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ: 7,39 (dd, 2H), 7,3 (s, 1H) 5,65 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

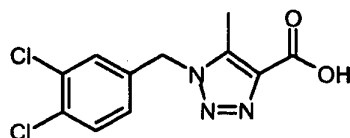
20

Intermedio 10: Ácido 1-(2-bifenililmetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



5 A una disolución de 1-(2-bifenililmetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 6) (1,1 g, 3,58 mmol) en metanol se le añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (7,2 mL, 6 mmol). La disolución se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras la concentración a presión reducida, se añadió una disolución de HCl 1 N (8 mL). El material sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (810 mg, 77%). LC/MS: *m/z* 294 (M+H)⁺, Rt: 2,23 min.

Intermedio 11: Ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



10 A una mezcla de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 7) (9 g, 0,03 mol) en metanol (200 mL) se le añadió NaOH (2,4 g) y agua. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con DCM (dos veces). La fase acuosa se ajustó a pH=2 con una disolución de HCl 2 N. El precipitado formado se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,29 g, 84%). LC/MS: *m/z* 287 (M+H)⁺, Rt: 2,52 min.

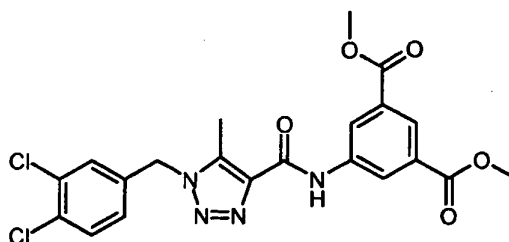
Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 11:

15

Tabla 3

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 12 Ácido 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxílico		1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 8)	LC/MS: <i>m/z</i> 286 (M+H) ⁺ , Rt: 2,22 min
Intermedio 13 Ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxílico		1-[(3-Clorofenil)metil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 9)	¹ H RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ: 7,37-7,27 (dd, 2H), 7,11 (s, 1H) 5,63 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Intermedio 14: 5-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo



20 Una mezcla de ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) (0,4 g, 1,3 mmol), 5-amino-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo (0,29 g, 1 eq), HATU (0,69 g, 1,3 eq) y DIPEA (0,34 mL, 1,3 eq) en DMF (10 mL) se agitó a 45 °C durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (650 mg, 95%) tras la recristalización a partir de acetonitrilo. LC/MS: *m/z* 477 (M+H)⁺, Rt: 3,81 min.

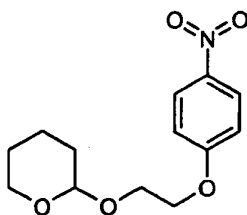
25

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 14:

Tabla 4

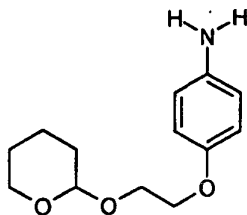
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 15 5-([5-Metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino)-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo		Ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 5-amino-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 409 (M+H) ⁺ , Rt: 3,34 min
Intermedio 16 5-([1-(3-Clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino)-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo		Ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 13) y 5-amino-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 443 (M+H) ⁺ , Rt: 3,54 min

Intermedio 17: 2-({2-[(4-Nitrofenil)oxi]etil}oxi)tetrahidro-2H-pirano



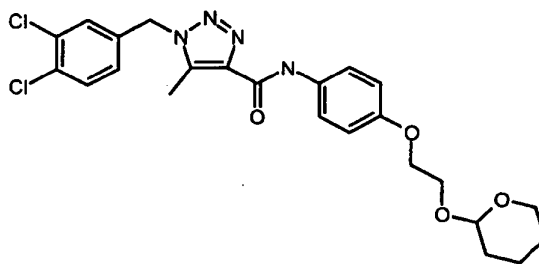
- 5 A una disolución de 2-[(4-Nitrofenil)oxi]etanol (1 g, 5,4 mmol), en tolueno (50 mL) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,5 mL) y APTS (cantidad catalítica). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después la disolución oscura se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida con el uso de DCM/ciclohexano 30/70 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (1,33 g, 92%). LC: Rt: 3,12 min.

Intermedio 18: 4-{{2-[(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]oxi}anilina



- 10 A una disolución de 2-({2-[(4-nitrofenil)oxi]etil}oxi)tetrahidro-2H-pirano (Intermedio 17) (1,33 g, 5 mmol) en EtOH (50 mL) se le añadió Pd/C (cantidad catalítica) y formiato amónico (0,9 g, 10 eq). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. Tras la filtración con Celite, el disolvente se evaporó y el residuo se vertió en agua, se extrajo con éter y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite oscuro (0,8 g, 68%).
- 15 LC/MS: m/z 238 (M+H)⁺, Rt: 2,38 min.

Intermedio 19: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]oxi]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5 Una mezcla de ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) (0,3 g, 1 mmol), 4-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]oxi]anilina (Intermedio 18) (0,28 g, 1,2 eq), HATU (0,8 g, 2 eq), y NEt_3 (440 μL , 3 eq) en DMF se agitó a 45 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con agua y se extrajo con una mezcla de éter y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título y se usó en la siguiente etapa sin purificación y aislamiento.

10 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 14:

Tabla 5

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 20 4-([5-Metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino)-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo		ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-amino-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 407 (M-H) ⁺ , Rt: 2,74 min
Intermedio 21 5-([1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo		ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 5-amino-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 427 (M+H) ⁺ , Rt: 3,44 min
Intermedio 22 4-([1-[(3-Clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino)-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo		ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 13) y 4-amino-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 443 (M+H) ⁺ , Rt: 3,36 min
Intermedio 23 4-([1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino)-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo		Ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-amino-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 427 (M+H) ⁺ , Rt: 3,22 min

El compuesto siguiente se preparó de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 3:

Tabla 6

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 24 (3-fluorofenil)metil azida		bromuro de 3-fluorobencilo	No aislado

El compuesto siguiente se preparó de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 7:

Tabla 7

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 25 1-[(3-Fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo		(3-fluorofenil)metil azida (Intermedio 24)	LC/MS: m/z 250 (M+H) ⁺ , Rt: 2,61 min

5

El compuesto siguiente se preparó de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 11:

Tabla 8

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 26 Ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico		1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 25)	LC/MS: m/z 236 (M+H) ⁺ , Rt: 1,56 min

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 14:

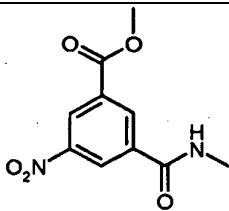
10

Tabla 9

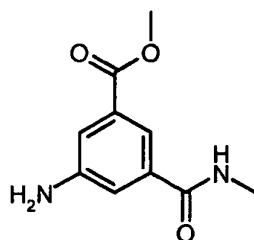
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 27 5-[[1-[(3-Fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo		ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 26) y 5-amino-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 427 (M+H) ⁺ , Rt: 3,35 min
Intermedio 28 4-[[1-[(3-Fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo		ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 26) y 5-amino-1,2-benzenodicarboxilato de dimetilo	LC/MS: m/z 427 (M+H) ⁺ , Rt: 3,21 min

El compuesto siguiente se preparó de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 19:

Tabla 10

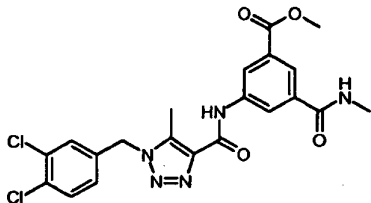
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 29 3-[(Metilamino)carbonil]-5-nitrobenzoato de metilo		ácido 3-[(metiloxi)carbonil]-5-nitrobenzoico y metilamina	LC/MS: m/z 239 (M+H) ⁺ , Rt: 2,26 min

Intermedio 30: 3-Amino-5-[(metilamino)carbonil]benzoato de metilo

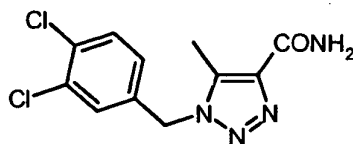


- 5 A una disolución de 3-[(metilamino)carbonil]-5-nitrobenzoato de metilo (Intermedio 29) (1,33 g, 5,59 mmol) en etanol (30 mL) se le añadió formiato amónico (3,52 g, 1 eq.) y Pd/C (cantidad catalítica). La reacción se agitó a 40 °C durante una noche. Tras la filtración sobre Celite, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,56 g, 48,3%). LC/MS: m/z 209 (M+H)⁺, Rt: 1,50 min.
- 10 El compuesto siguiente se preparó de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 14:

Tabla 11

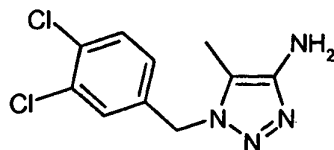
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 31 3-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-5-[(metilamino)carbonil]benzoato de metilo		Ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-amino-5-[(metilamino)carbonil]benzoato de metilo (Intermedio 30)	LC/MS: m/z 476 (M+H) ⁺ , Rt: 3,15 min

Intermedio 32: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 15 A una disolución de ácido (1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico) (Intermedio 11) (14 g, 48,93 mmol) en cloroformo (200 mL) se le añadió cloruro de tionilo (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas y se concentró a vacío. Después la mezcla se disolvió en acetonitrilo (50 mL) y se añadió amoniaco acuoso (50 mL) a 0 °C durante 30 min. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blancos (12,7 g, 91,1%). LC/MS: m/z 285 (M+H)⁺, Rt: 2,53 min.
- 20

Intermedio 33: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina



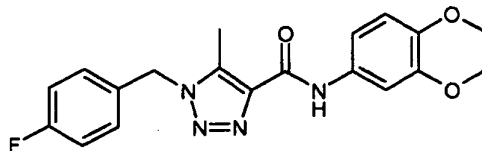
5 A una disolución de hidróxido potásico (10,96 g, 195,8 mmol) en agua (50 mL), enfiada en un baño de hielo-sal, se le añadió bromo (6,3 g, 32,16 mmol) y, a 0 °C, se le añadió 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Intermedio 32) (9,3 g, 32,63 mmol) durante 4 horas con agitación enérgica. Después la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido resultante se filtró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (3,45 g, 41,14%). LC/MS: m/z 257 (M+H)⁺. Rt: 2,25 min.

10 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 14:

Tabla 12

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Intermedio 34 4-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]amino]carbonil]benzoato de metilo		1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (Intermedio 33) y ácido 4-[(metiloxi)carbonil]benzoico	LC/MS: m/z 419 (M+H) ⁺ , Rt: 3,11 min

Ejemplo 1: N-[3,4-bis(Metiloxi)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



15 Una mezcla de ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,2 g, 0,85 mmol), 3,4-bis(metiloxi)anilina (0,156 g, 1,2 eq), HATU (0,485 g, 1,5 eq) y DIPEA (240 µL, 1,5 eq) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con DCM para proporcionar, tras la precipitación en éter, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (180 mg, 57%). HRMS calculado para C₁₉H₁₉FN₄O₃ (M+H)⁺ 371,1519, hallado: 371,1500, Rt: 2,78 min. PF: 119,7 °C.

20

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 1:

Tabla 13

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 2 N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 3,4-bis(metiloxi)anilina	HRMS calculado para $C_{19}H_{19}BrN_4O_3$ Teo.: 431,0719 Hallado: 431,0684 Rt: 2,93 min. PF: 173 °C
Ejemplo 3 1-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(fenilmetil)oxi]anilina	HRMS calculado para $C_{24}H_{21}BrN_4O_2$ Teo.: 477,0926 Hallado: 477,0963 Rt: 3,49 min. PF: 168,7 °C
Ejemplo 4 1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(fenilmetil)oxi]anilina	HRMS calculado para $C_{24}H_{21}FN_4O_2$ Teo.: 417,1727 Hallado: 417,1768 Rt: 3,32 min. PF: 139,4 °C
Ejemplo 5 1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(3-metilbutil)oxi]anilina	HRMS calculado para $C_{22}H_{25}FN_4O_2$ Teo.: 397,2040 Hallado: 397,2061 Rt: 3,58 min PF: 114 °C
Ejemplo 6 1-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(3-metilbutil)oxi]anilina	HRMS calculado para $C_{22}H_{25}BrN_4O_2$ Teo.: 457,1239 Hallado: 457,1256 Rt: 3,76 min PF: 137 °C
Ejemplo 7 5-Metil-1-(fenilmetil)-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(fenilmetil)oxi]anilina	HRMS calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_2$ Teo.: 399,,1821 Hallado: 399,1819 Rt: 3,34 min PF: 125 °C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 8</p> <p>5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(3-metilbutil)oxi]anilina	<p>HRMS calculado para C₂₂H₂₆N₄O₂</p> <p>Teo.: 379,2134</p> <p>Hallado: 379,2165</p> <p>Rt: 3,55 min</p> <p>PF: 124 °C</p>
<p>Ejemplo 9</p> <p>1-[(2'-Cloro-4-bifenilil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		ácido 1-[(2'-cloro-4-bifenilil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 1) y 4-[(3-metilbutil)oxi]anilina	<p>HRMS calculado para C₂₈H₂₉ClN₄O₂</p> <p>Teo.: 489,2057</p> <p>Hallado: 489,2104</p> <p>Rt: 3,99 min</p> <p>PF: 125 °C (descomposición)</p>
<p>Ejemplo 10</p> <p>5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		ácido 5-metil-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(3-metilbutil)oxi]anilina	<p>HRMS calculado para C₂₃H₂₈N₄O₂</p> <p>Teo.: 393,2290</p> <p>Hallado: 393,2285</p> <p>Rt: 3,70 min</p> <p>PF: 105 °C</p>
<p>Ejemplo 11</p> <p>5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		ácido 5-metil-1-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-[(3-metilbutil)oxi]anilina	<p>HRMS calculado para C₂₆H₃₂N₄O₂</p> <p>Teo.: 421,2603</p> <p>Hallado: 421,2585</p> <p>Rt: 3,93 min</p> <p>PF: 114 °C (descomposición)</p>
<p>Ejemplo 12</p> <p>N-[3,4-bis(Metiloxi)fenil]-5-metil-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		ácido 5-metil-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 3,4-bis(metiloxi)anilina	<p>HRMS calculado para C₂₀H₂₂N₄O₃</p> <p>Teo.: 367,1770</p> <p>Hallado: 367,1751</p> <p>Rt: 2,88 min</p> <p>PF: 156 °C (descomposición)</p>
<p>Ejemplo 13</p> <p>1-(2-bifenililmetil)-N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		ácido 1-(2-bifenililmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 10) y 3,4-bis(metiloxi)anilina	<p>HRMS calculado para C₂₅H₂₄N₄O₃</p> <p>Teo.: 429,1927</p> <p>Hallado: 429,1937</p> <p>Rt: 3,2 min</p> <p>PF: 121 °C</p>

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 14 (comparativo) N-[3,4-bis(Metiloxi)fenil]-1- [(4-fluorofenil)metil]-1H- 1,2,3-triazol-4- carboxamida		ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico 3,4-bis(metiloxi)anilina	HRMS calculado para C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ₃ Teo.: 357,1363 Hallado: 357,1355 Rt: 2,55 min PF: 197,8 °C
Ejemplo 15 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]- 5-metil-N-[4-(1,3-oxazol-2- il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4- carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-(1,3-oxazol-2-il)anilina	HRMS calculado para C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₂ Teo.: 428,0681 Hallado: 428,0716 Rt: 3,14 min. PF: 218 °C
Ejemplo 16 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]- N-[4-(hidroximetil)fenil]-5- metil-1H-1,2,3-triazol-4- carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-(4-aminofenil)metanol	HRMS calculado para C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ Teo.: 391,0728 Hallado: 391,0755 Rt: 2,77 min PF: 183 °C
Ejemplo 17 4-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-3-(metiloxi)benzoato de metilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-amino-3-(metiloxi)benzoato de metilo	HRMS calculado para C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₄ Teo.: 449,0783 Hallado: 449,0813 Rt: 3,42 min PF: 212 °C
Ejemplo 18 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]- 5-metil-N-[3-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		1-(2-bifenililmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 6) y 3-amino-N-metilbenzamida	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ Teo.: 418,0837 Hallado: 418,0851 Rt: 2,74 min PF: 203,9 °C
Ejemplo 19 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]- 5-metil-N-[4-[(metilamino)carbonil]fenil]- 1H-1,2,3-triazol-4- carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-amino-N-metilbenzamida	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ Teo.: 418,0837 Hallado: 418,0839 Rt: 2,71 min PF: 183,7 °C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 20</p> <p>3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de etilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-aminobenzoato de etilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_3$</p> <p>Teo.: 433,0834</p> <p>Hallado: 433,0797</p> <p>Rt: 3,38 min</p> <p>PF: 131,8 °C</p>
<p>Ejemplo 21</p> <p>N-[3-(Acetilamino)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y N-(3-aminofenil)acetamida</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_2$</p> <p>Teo.: 418,0837</p> <p>Hallado: 418,0830</p> <p>Rt: 2,78 min</p> <p>PF: 203,4 °C</p>
<p>Ejemplo 22</p> <p>N-[4-(Acetilamino)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y N-(4-aminofenil)acetamida</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_2$</p> <p>Teo.: 418,0837</p> <p>Hallado: 418,0840</p> <p>Rt: 2,72 min</p> <p>PF: 202,4 °C</p>
<p>Ejemplo 23</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y (3-amino-2-metilfenil)metanol</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_2$</p> <p>Teo.: 405,0885</p> <p>Hallado: 405,0878</p> <p>Rt: 2,78 min</p> <p>PF: 174,3 °C</p>
<p>Ejemplo 24</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y (3-aminofenil)metanol</p>	<p>HRMS calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_2$</p> <p>Teo.: 391,0728</p> <p>Hallado: 391,0695</p> <p>Rt: 2,78 min</p> <p>PF: 185,2 °C</p>
<p>Ejemplo 25</p> <p>3-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-amino-4-(metiloxi)benzoato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_4$</p> <p>Teo.: 449,0783</p> <p>Hallado: 449,0802</p> <p>Rt: 3,36 min</p> <p>PF: 203 °C</p>

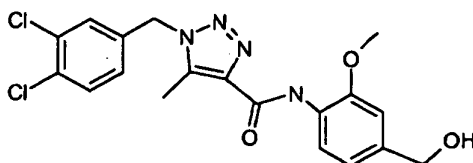
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 26</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-amino-2-(hidroximetil)fenol</p>	<p>HRMS calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 407,0677 Hallado: 407,0683 Rt: 2,57 min PF: 175,6 °C</p>
<p>Ejemplo 27</p> <p>{4-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]fenil}acetato de etilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y (4-aminofenil)acetato de etilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 447,0990 Hallado: 447,0975 Rt: 3,25 min PF: 139 °C</p>
<p>Ejemplo 28</p> <p>4-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-2-(metiloxi)benzoato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-amino-2-(metiloxi)benzoato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_4$ Teo.: 449,0783 Hallado: 449,0787 Rt: 3,1 min PF: 175,9 °C</p>
<p>Ejemplo 29</p> <p>5-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_4$ Teo.: 435,0627 Hallado: 435,0638 Rt: 3,2 min PF: 180 °C</p>
<p>Ejemplo 30</p> <p>{3-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]fenil}acetato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y (3-aminofenil)acetato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 433,0834 Hallado: 433,0825 Rt: 3,14 min PF: 116 °C</p>
<p>Ejemplo 31</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(3-hidroxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-aminofenol</p>	<p>HRMS calculado para $C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$ Teo.: 377,0572 Hallado: 377,0593 Rt: 2,86 min PF: 192,5 °C</p>

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 32</p> <p>5-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-2-fluorobenzoato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 5-amino-2-fluorobenzoato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{15}Cl_2FN_4O_3$ Teo.: 437,0583 Hallado: 437,0544 Rt: 3,22 min PF: 169,8 °C</p>
<p>Ejemplo 33</p> <p>N-[5-(Aminocarbonil)-2-(metiloxi)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-amino-4-(metiloxi)benzamida</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_3$ Teo.: 434,0786 Hallado: 434,0773 Rt: 2,77 min PF: 218,2 °C</p>
<p>Ejemplo 34</p> <p>4-Cloro-3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]benzoato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-amino-4-clorobenzoato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{15}Cl_3N_4O_3$ Teo.: 453,0288 Hallado: 453,0330 Rt: 3,59 min PF: 206,4 °C</p>
<p>Ejemplo 35</p> <p>[3-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-(metiloxi)fenil]acetato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y [3-amino-4-(metiloxi)fenil]acetato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_4$ Teo.: 463,0940 Hallado: 463,0985 Rt: 3,29 min PF: 133 °C</p>
<p>Ejemplo 36</p> <p>3-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-fluorobenzoato de metilo</p>		<p>ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{15}Cl_2FN_4O_3$ Teo.: 437,0583 Hallado: 437,0624 Rt: 3,37 min PF: 195,7 °C</p>
<p>Ejemplo 37</p> <p>N-[3-(Hidroxi)metil]fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (disponible comercialmente) y (3-aminofenil)metanol</p>	<p>HRMS calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_2$ Teo.: 323,1508 Hallado: 323,1529 Rt: 2,45 min PF: 105,8 °C</p>

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 38 N-[4-(Hidroxietil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (disponible comercialmente) y (4-aminofenil)metanol	HRMS calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ Teo.: 323,1508 Hallado: 323,1504 Rt: 2,42 min PF: 149,1 °C
Ejemplo 39 N-[3-(Hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (disponible comercialmente) y (3-amino-2-metilfenil)metanol	HRMS calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ Teo.: 337,1664 Hallado: 337,1654 Rt: 2,44 min PF: 157 °C
Ejemplo 40 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 12) y (3-aminofenil)metanol	HRMS calculado para C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ Teo.: 391,0728 Hallado: 391,0726 Rt: 2,84 min PF: 159 °C
Ejemplo 41 3-[[1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo		ácido 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 12) y 3-amino-4-(metiloxi)benzoato de metilo	HRMS calculado para C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ Teo.: 449,0783 Hallado: 449,0783 Rt: 3,44 min PF: 213 °C
Ejemplo 42 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 12) y (3-amino-2-metilfenil)metanol	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ Teo.: 405,0885 Hallado: 405,0860 Rt: 2,83 min PF: 185 °C
Ejemplo 43 N-{3-[(Acetilamino)metil]fenil}-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y N-{3-aminofenil}metil]acetamida	HRMS calculado para C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₂ Teo.: 432,0994 Hallado: 432,1003 Rt: 2,83 min PF: 188,4 °C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 44 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(1-hidroxi)etil]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 1-(3-aminofenil)etanol	HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_2$ Teo.: 405,0885 Hallado: 405,0869 Rt: 2,97 min PF: 145 °C
Ejemplo 45 N-[4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y (5-amino-2-clorofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_3N_4O_2$ Teo.: 425,0339 Hallado: 425,0315 Rt: 3,12 min PF: 190,3 °C
Ejemplo 46 4-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-amino-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo	HRMS calculado para $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_5$ Teo.: 477,0732 Hallado: 477,0703 Rt: 3,23 min PF: 148 °C
Ejemplo 47 5-[(1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-2-fluorobenzoato de metilo		ácido 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 12) y 5-amino-2-fluorobenzoato de metilo	HRMS calculado para $C_{19}H_{15}Cl_2FN_4O_3$ Teo.: 437,0583 Hallado: 437,0562 Rt: 3,29 min PF: 191 °C
Ejemplo 48 4-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]benzoato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 11) y 4-aminobenzoato de etilo	HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 433,0834 Hallado: 433,0830 Rt: 3,37 min PF: 167 °C

Ejemplo 49: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5 A una disolución de 4-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-3-(metiloxi)benzoato de metilo (Ejemplo 17) (0,1 g, 0,2 mmol) en THF se le añadió una disolución 1 M de DIBAL-H en THF (800 μ L, 4 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NH_4Cl sólido seguido de agua y una disolución de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con éter y AcOEt, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Tras la

recristalización a partir de acetonitrilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 35%). HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺ 421,0834, hallado: 421,0834, Rt: 2,94 min. PF: 136 °C.

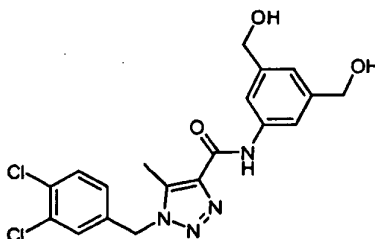
Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 49:

5

Tabla 14

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 50 1-[(3,4-Diclorofenil) metil]- N-[4-(2-hidroxietil)fenil]-5- metil-1H-1,2,3-triazol-4- carboxamida		{4-[(1-[(3,4-Diclorofenil) metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]fenil} acetato de etilo (Ejemplo 27)	HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_2$ Teo.: 405,0885 Hallado: 405,0885 Rt: 2,79 min. PF: 144 °C
Ejemplo 51 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]- N-[5-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H- 1,2,3-triazol-4- carboxamida		3-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo (Ejemplo 25)	HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 421,0834 Hallado: 421,0794 Rt: 2,91 min. PF: 198 °C

Ejemplo 52: N-[3,5-bis(Hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



A una disolución de 5-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 14) (0,65 g, 1,3 mmol) en THF (40 mL), se le añadió una disolución 1 M de DIBAL-H en tolueno (10 mL, 7 eq), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NH_4Cl sólido y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con éter y AcOEt, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Tras la recristalización a partir de acetonitrilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (240 mg, 44%). HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺ 421,0834, hallado: 421,0833, Rt: 2,51 min. PF: 194,5°C.

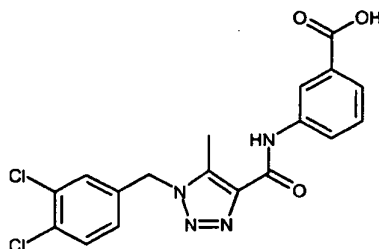
Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 49:

Tabla 15

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 53 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]-2-fluorobenzoato de metilo (Ejemplo 32)	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_2FN_4O_2$ Teo.: 409,0634 Hallado: 409,0617 Rt: 2,87 min. PF: 189,7 °C
Ejemplo 54 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(2-hidroxi-etil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		[3-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]-4-(metiloxi)fenil]acetato de metilo (Ejemplo 35)	HRMS calculado para $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 435,0991 Hallado: 435,0975 Rt: 3,01 min. PF: 138 °C
Ejemplo 55 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		3-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]-4-fluorobenzoato de metilo (Ejemplo 36)	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_2FN_4O_2$ Teo.: 409,0634 Hallado: 409,0624 Rt: 2,92 min. PF: 210,5 °C
Ejemplo 56 N-[2-Cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		4-cloro-3-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino] benzoato de metilo (Ejemplo 34)	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_3N_4O_2$ Teo.: 425,0339 Hallado: 425,0339 Rt: 3,11 min. PF: 220 °C
Ejemplo 57 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[5-(2-hidroxi-etil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		3-[[{1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]-4-(metiloxi) benzoato de metilo (Ejemplo 41)	HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 421,0834 Hallado: 421,0807 Rt: 2,99 min. PF: 214 °C
Ejemplo 58 N-[3,4-bis(Hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		4-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo (Ejemplo 46)	HRMS calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 421,0834 Hallado: 421,0875 Rt: 2,60 min. PF: 203 °C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 59 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[(1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-2-fluorobenzoato de metilo (Ejemplo 47)	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_2FN_4O_2$ Teo.: 409,0634 hallado: 409,0630 Rt: 2,92 min. PF: 178 °C
Ejemplo 60 N-[3,5-bis(Hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[(5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 15)	HRMS calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_3$ Teo.: 353,1613 Hallado: 353,1628 Rt: 2,21 min. PF: 148,2 °C
Ejemplo 61 -[3,5-bis(Hidroximetil)fenil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[(1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 16)	HRMS calculado para $C_{19}H_{19}ClN_4O_3$ Teo.: 387,1224 Hallado: 387,1198 Rt: 2,37 min. PF: 192,7 °C
Ejemplo 62 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(2-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		{3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]fenil}acetato de metilo (Ejemplo 30)	HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_4O_2$ Teo.: 405,0885 Hallado: 405,0869 Rt: 2,84 min. PF: 142 °C

Ejemplo 63: Ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]benzoico



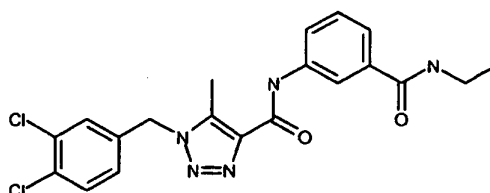
5 Una mezcla de 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]benzoato de etilo (Ejemplo 20) (0,06 g, 0,138 mmol) y una disolución de NaOH 1 N (2 mL, 2 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a 40 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1 N. El precipitado formado se filtró y se secó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (53 mg, 96%). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O_5$ (M+H)⁺: 405,0521, hallado: 405,0520, Rt: 2,23 min. PF: 267,6 °C.

10 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 63:

Tabla 16

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 64</p> <p>Ácido 3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoico</p>		<p>3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo (Ejemplo 25)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_4$ Teo.: 435,0627 Hallado: 435,0630 Rt: 2,41 min PF: 243,9 °C</p>
<p>Ejemplo 65</p> <p>Ácido 5-[[5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-benzenodicarboxílico</p>		<p>5-[[5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-benzenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 15)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_4O_5$ Teo.: 381,1199 Hallado: 381,1231 Rt: 1,59 min PF: 307,2 °C</p>
<p>Ejemplo 66</p> <p>Ácido 4-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoico</p>		<p>4-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de etilo (Ejemplo 48)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 405,0521 Hallado: 405,0531 Rt: 2,33 min PF>260 °C</p>

Ejemplo 67: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-[(etilamino)carbonil]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



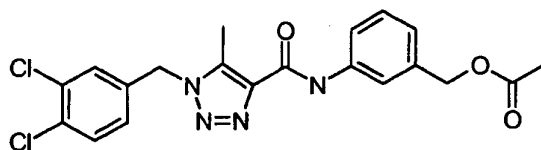
- 5 Una mezcla de ácido 3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoico (Ejemplo 63) (0,143 g, 0,35 mmol), etilamina en THF, disolución 2 M (1,75 mL, 0,35 mmol), HATU (0,199 g, 0,52 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,52 mmol) en DMF se agitó a 40 °C durante 1 semana. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo tras la recrystalización a partir de acetonitrilo en forma de un sólido blanco (49 mg, 32%). HRMS calculado para $C_{20}H_{19}Cl_2N_5O_2$ (M+H)⁺ 432,0994, hallado: 432,0957, Rt: 2,82 min. PF: 192,2 °C.
- 10

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 67:

Tabla 17

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 68 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(3-[(2-hidroxi)etil]amino)carbonil}fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]benzoico (Ejemplo 63) y 2-aminoetanol	HRMS calculado para $C_{20}H_{19}Cl_2N_5O_3$ Teo.: 448,0943 Hallado: 448,0940 Rt: 2,57 min. PF: 190,7 °C
Ejemplo 69 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]-4-(metiloxi)benzoico (Ejemplo 64) y metil amina	HRMS calculado para $C_{20}H_{19}Cl_2N_5O_3$ Teo.: 448,0943 Hallado: 448,0935 Rt: 2,87 min. PF: 222,2 °C

Ejemplo 70: Acetato de {3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]fenil}metilo



- 5 A una disolución de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 24) (0,1 g, 0,25 mmol) en una mezcla de DCM/THF se le añadió NEt_3 (75 μL , 2 eq) y cloruro de acetilo (25 μL , 1,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con éter, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de éter isopropílico (dos gotas de DCM) (60 mg, 54,5%). HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺ 433,0834, hallado: 433,0812, Rt: 3,14 min. PF: >70 °C (pegajoso).
- 10

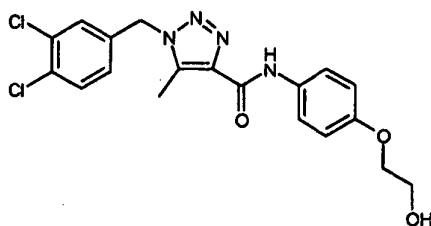
Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 70:

Tabla 18

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 71 Acetato de {3-[(1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]fenil}metilo		1-[(3,5-diclorofenil) metil]-N-[3-(hidroximetil) fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 40)	HRMS calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 433,0834 Hallado: 433,0801 Rt: 3,24 min. PF: 124 °C
Ejemplo 72 Benzoato de {3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil)amino]fenil}metilo		1-[(3,4-diclorofenil) metil]-N-[3-(hidroximetil) fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 24) y cloruro de benzoilo	HRMS calculado para $C_{25}H_{20}Cl_2N_4O_3$ Teo.: 495,0991 Hallado: 495,0982 Rt: 3,58 min. PF: 140 °C

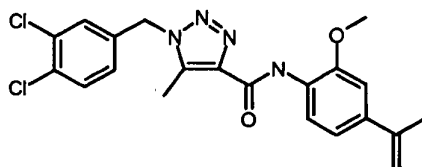
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 73</p> <p>Benzoato de {3-[[1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]fenil}metilo</p>		<p>1-[(3,5-diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 40) y cloruro de benzoilo</p>	<p>HRMS calculado para $C_{25}H_{20}Cl_2N_4O_3$</p> <p>Teo.: 495,0991</p> <p>Hallado: 495,1003</p> <p>Rt: 3,71 min.</p> <p>PF: 85-95 °C</p>

Ejemplo 74: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-[(2-hidroxi)etil]oxi]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5 A una disolución de la 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-[(2-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]oxi]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida bruta (Intermedio 19) en metanol se le añadió una disolución saturada de HCl en acetato de etilo. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. Tras la evaporación, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color crema tras la recristalización a partir de metanol (0,23 g, 54% a partir del intermedio 6). HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺ 421,0834, hallado: 421,0837, Rt: 2,76 min. PF: 140 °C.

Ejemplo 75: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-(1-metiletenil)-2-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



10 A una disolución de 4-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-3-(metiloxi)benzoato de metilo (Ejemplo 17) (0,2 g, 0,45 mmol) en THF (30 mL) se le añadió una disolución 1 M de bromuro de metil magnesio en THF (5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió agua seguido de una disolución de HCl 1 N, y el compuesto se extrajo con éter, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Tras la purificación mediante cromatografía rápida eluyendo con DCM y DCM/MeOH 92/8, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,02 g, 10%). HRMS calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_2$ (M+H)⁺ 431,1042, hallado: 431,1028, Rt: 3,69 min. PF: 170 °C.

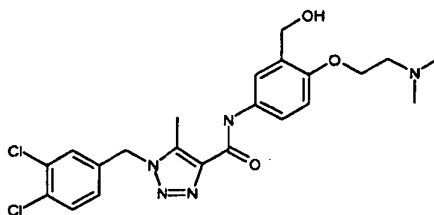
Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 75:

20

Tabla 19

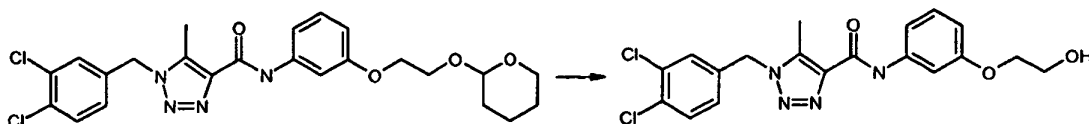
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 76</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de etilo (Ejemplo 20)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2$</p> <p>Teo.: 417,0885</p> <p>Hallado: 417,0886</p> <p>Rt: 2,95 min.</p> <p>PF: 58 °C</p>

Ejemplo 77: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



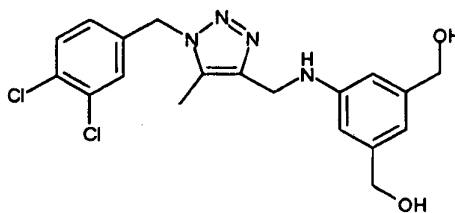
5 A una disolución de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 26) (0,1 g, 0,245 mmol) en DMF (10 mL), se le añadió carbonato potásico (0,07 g, 2 eq) e hidrocloreto de (2-cloroetil)dimetilamina (0,07 g, 2 eq). La reacción se calentó a 40 °C durante 3 días. Tras la evaporación, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras la purificación mediante cromatografía rápida eluyendo con DCM/MeOH (90/10) y la recristalización a partir de metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 16%). HRMS calculado para $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ 478,1413, hallado: 478,1435, Rt: 2,47 min. PF: 163,1 °C.

Ejemplo 78: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-[(2-hidroxietil)oxi]fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



15 A una disolución de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-(3-hidroxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 31) (0,1 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y dos gotas de DMF, se le añadió 2-[(2-bromoetil)oxi]tetrahidro-2H-pirano (0,09 µl, 2 eq) y carbonato potásico (0,08 g, 2 eq). La reacción se calentó a 40 °C durante 1 semana. Tras la evaporación, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras la purificación mediante cromatografía rápida eluyendo con DCM/MeOH, 98/2, el compuesto bruto se disolvió en MeOH y se añadieron algunas gotas de una disolución concentrada de HCl en AcOEt, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la evaporación, el compuesto se recristalizó (dos veces) a partir de metanol y se lavó con una mezcla de éter y pentano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido verde (45 mg, 36%). HRMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺ 421,0834, hallado: 421,0804, Rt: 2,87 min. PF: 144,9 °C.

Ejemplo 79: {5-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]amino]benceno-1,3-diil}dimetanol



25 El compuesto seco se obtuvo en forma de un subproducto de la reducción de 5-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 14) en la preparación de N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 52). Se obtuvo en forma de un sólido blanco (5%) por medio de la recristalización a partir de acetonitrilo. HRMS calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_4O_2$ ($M+H$)⁺ 407,1042, hallado: 407,1022, Rt: 2,40 min. PF: 120 °C.

30 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 49:

Tabla 20

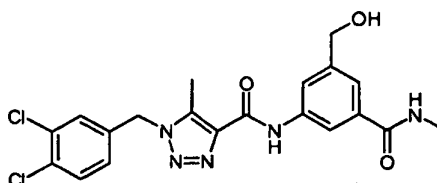
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 80 N-[3,4-bis(Hidroxiometil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		4-([5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino)-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 20)	HRMS calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ Teo.: 353,1613 Hallado: 353,1593 Rt: 2,23 min. PF: 171,4 °C
Ejemplo 81 N-[3,5-bis(Hidroxiometil)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[[1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 21)	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₃ Teo.: 371,1519 Hallado: 371,1537 Rt: 2,22 min. PF: 180,3 °C
Ejemplo 82 N-[3,4-bis(Hidroxiometil)fenil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		4-[[1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino)-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 22)	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ Teo.: 387,1224 Hallado: 387,1223 Rt: 2,41 min. PF: 157 °C
Ejemplo 83 N-[3,4-bis(Hidroxiometil)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		4-[[1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino)-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 23)	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₃ Teo.: 371,1519 Hallado: 371,1544 Rt: 2,29 min. PF: 175,5 °C
Ejemplo 84 N-[3,5-bis(Hidroxiometil)fenil]-1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[[1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino)-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 27)	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₃ Teo.: 369,1363 Hallado: 369,1342 Rt: 2,20 min. PF: 173,1 °C
Ejemplo 85 N-[3,4-bis(Hidroxiometil)fenil]-1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		5-[[1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino)-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo (Intermedio 28)	HRMS calculado para C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₃ Teo.: 371,1519 Hallado: 371,1533 Rt: 2,15 min. PF: 157,2 °C

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 1:

Tabla 21

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 86 1-[(3-Clorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 13) y (3-aminofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{17}ClN_4O_2$ Teo.: 355,0962 Hallado: 355,0927 Rt: 2,64 min PF: 151,9 °C
Ejemplo 87 1-[(4-Fluorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y (3-aminofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{17}FN_4O_2$ Teo.: 339,1257 Hallado: 339,1264 Rt: 2,67 min PF: 142,1 °C
Ejemplo 88 1-[(3-Clorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 13) y (4-aminofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{17}ClN_4O_2$ Teo.: 357,1118 Hallado: 357,1109 Rt: 2,74 min PF: 136,2 °C
Ejemplo 89 1-[(3-Fluorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 26) y (3-aminofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{17}FN_4O_2$ (M-H) ⁺ Teo.: 339,1257 Hallado: 339,1272 Rt: 2,64 min PF: 124,7 °C
Ejemplo 90 1-[(4-Fluorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y (4-aminofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{17}FN_4O_2$ Teo.: 341,1414 Hallado: 341,1434 Rt: 2,61 min PF: 145,6 °C
Ejemplo 91 1-[(3-Fluorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Intermedio 26) y (4-aminofenil)metanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{17}FN_4O_2$ Teo.: 341,1414 Hallado: 341,1427 Rt: 2,57 min PF: 134,3 °C

Ejemplo 92: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(3-(hidroximetil)-5-[(metilamino)carbonil]fenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 5 A una disolución de 3-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-5-[(metilamino)carbonil]benzoato de metilo (intermedio 31) (0,206 g, 0,43 mmol) en THF (5 mL), se le añadió una disolución 1 M de LiAlH₄ en THF (0,65 mL, 1,5 eq.). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua y el compuesto se extrajo con AcOEt, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. Tras la trituración a partir de metanol caliente, filtración y secado, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,03 g, 15,8%). HRMS calculado para C₂₀H₁₉Cl₂N₅O₃ (M+H)⁺ 448,0943, hallado: 448,0910, Rt: 2,66 min. PF: 223-225 °C.
- 10 El compuesto siguiente se preparó de forma similar mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 49:

Tabla 22

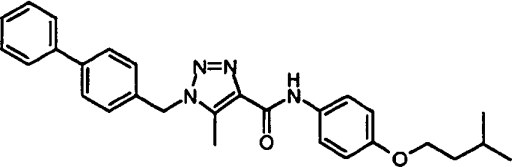
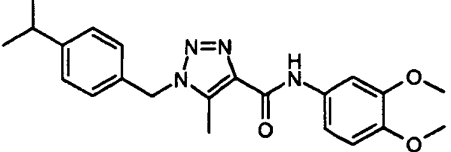
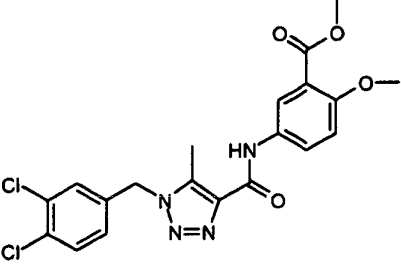
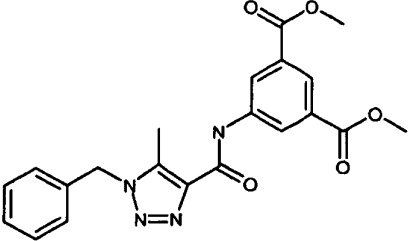
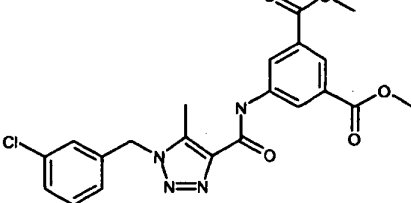
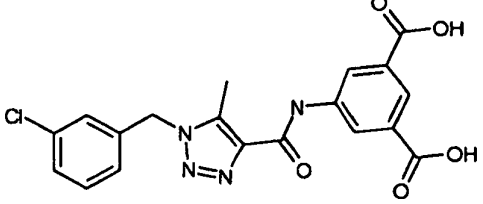
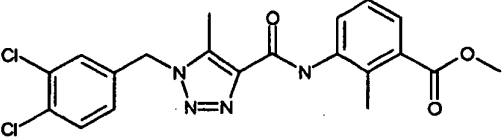
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 93 N-{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-4-(hidroximetil)benzamida		4-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]amino]carbonil]benzoato de metilo (Intermedio 34)	HRMS calculado para C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ Teo.: 391,0728 Hallado: 391,0740 Rt: 2,47 min. PF: 160 °C

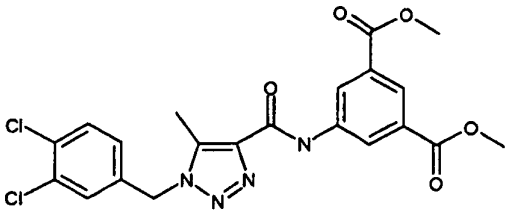
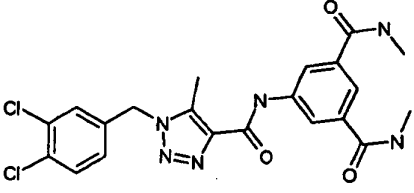
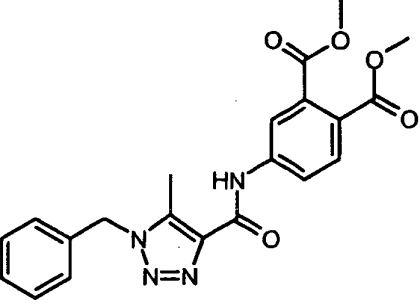
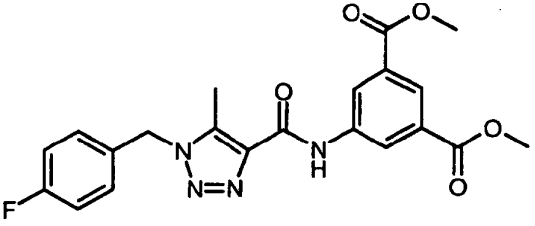
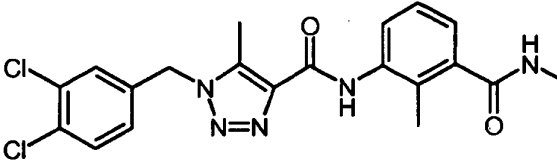
Ensayo biológico

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden analizar *in vitro* con respecto a la actividad de SCD mediante el uso de un ensayo basado en la producción de [³H]H₂O, que se libera durante la generación catalizada por la enzima del producto de acilo graso monoinsaturado-CoA. El ensayo se lleva a cabo en placas de filtración de 96 pocillos. El sustrato titulado usado en el ensayo es [9,10-³H] estearoil Coenzima A. Después de una incubación durante 6 minutos de microsomas de rata que contienen SCD (2 µg de proteína) y sustrato (1 µM), la especie marcada de acilo de ácido graso-CoA y los microsomas se absorben con carbón y se separan del [³H]H₂O mediante centrifugación.
- 20 La formación de [³H]H₂O se usa como medida de la actividad de SCD. Se preincuban los compuestos a concentraciones que comienzan a 10 µM hasta 0,1 nM o vehículo (DMSO) durante 5 minutos con los microsomas antes de la adición del sustrato. La concentración-respuesta se ajusta con curvas sigmoideas para obtener los valores de CI₅₀.

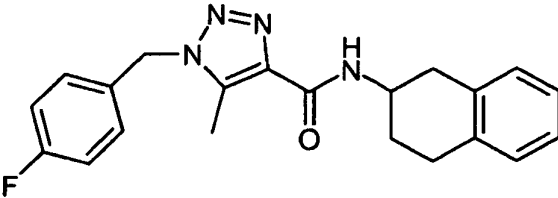
- 25 Se descubrió que todos los compuestos 1-93 de los Ejemplos sintéticos ensayados mediante el ensayo *in vitro* anteriormente descrito de actividad de SCD exhibieron un valor medio de pCI₅₀ mayor de 5,5.

Los compuestos siguientes también se prepararon, y cuando se ensayaron mediante el ensayo *in vitro* anteriormente descrito de actividad de SCD se descubrió que exhibían un valor medio de pCI₅₀ menor de 5.

Nombre	Estructura
1-(4-Bifenilimetil)-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	
N-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-1-{[4-(1-metiletil)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	
5-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-2-(metiloxi)benzoato de metilo	
5-[[{5-Metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo	
5-[[{1-[(3-Clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo	
Ácido 5-[[{1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxílico	
3-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-2-metilbenzoato de metilo	

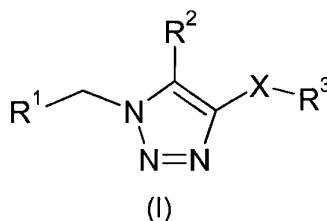
Nombre	Estructura
5-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo	
5-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-N,N'-dimetil-1,3-bencenodicarboxamida	
4-[[{5-Metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino)-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo	
5-[[{1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo	
1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-N-{2-metil-3-[(metilamino)carbonil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	

Los compuestos siguientes también se prepararon, y cuando se ensayaron mediante el ensayo *in vitro* anteriormente descrito de actividad de SCD se descubrió que exhibían un valor medio de pCl_{50} de entre 5 y 5,5.

Nombre	Estructura
1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 X representa -CONH-, -NHCO- o -CH₂NH-;

R¹ representa:

-arilo C₆₋₁₀ sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

(a) -alquilo C₁₋₆, -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno;

10 (b) fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de: halógeno;

R² representa -alquilo C₁₋₆;

R³ representa:

-arilo C₆₋₁₀ sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

15 (a) -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -O(CH₂)_mR⁴, -(CH₂)_mOC(=O)R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -(CH₂)_nOC(=O)R⁵, -alquil C₀₋₆-OH, -C(=O)NHR⁶, -(CH₂)_pNHC(=O)R⁷, -O(CH₂)_qNR⁸R⁹, -O-alquil C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno;

(b) oxazol;

R⁴ representa -arilo C₆₋₁₀;

R⁵ representa -H o -alquilo C₁₋₆;

20 R⁶ representa -H o -alquilo C₁₋₃ o -alquil C₁₋₃-OH;

R⁷ representa -H o -alquilo C₁₋₃;

R⁸ representa -H o -alquilo C₁₋₃;

R⁹ representa -H o -alquilo C₁₋₃;

m representa 1-3;

25 n representa 0-3;

p representa 0-3; y

q representa 1-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que X representa -CONH- o -CH₂NH-.

3. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

35 (a) -alquilo C₁₋₆, -OCH₃, -haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, o halógeno;

(b) fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

halógeno.

4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 representa -alquilo C_{1-3} .

5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

(a) -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_mR^4$, $-(CH_2)_mOC(=O)R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-(CH_2)_nOC(=O)R^5$, -alquil C_{0-6} -OH, $-C(=O)NHR^6$, $-(CH_2)_pNHC(=O)R^7$, $-O(CH_2)_qNR^8R^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} o halógeno;

10 (b) oxazol.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_nCO_2R^5$ o $-C(=O)NHR^6$ y/o,

(ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

15 (a) -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_mR^4$, $-(CH_2)_mOC(=O)R^4$, $(CH_2)_nOC(=O)R^5$, -alquil C_{0-6} -OH, $-(CH_2)_pNHC(=O)R^7$, $-O(CH_2)_qNR^8R^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} o halógeno;

(b) oxazol.

20 7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 representa fenilo sustituido opcionalmente con:

(i) un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_nCO_2R^5$ o $-C(=O)NHR^6$ y/o,

(ii) uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de:

25 (a) -alquilo C_{1-3} , -alqueno C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_mR^4$, $-(CH_2)_mOC(=O)R^4$, $(CH_2)_nOC(=O)R^5$, -alquil C_{0-3} -OH, $-(CH_2)_pNHC(=O)R^7$, $-O(CH_2)_qNR^8R^9$, -O-alquil C_{1-6} -OH o halógeno;

(b) oxazol.

8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado de:

N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

30 1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

5-Metil-1-(fenilmetil)-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

35 1-[(2'-Cloro-4-bifenilil)metil]-5-metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

5-Metil-N-{4-[(3-metilbutil)oxi]fenil}-1-[(4-(1-metiletil)fenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

N-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-1-[(4-metilfenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-(2-Bifenililmetil)-N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

40 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{4-(1,3-oxazol-2-il)fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

4-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-3-(metiloxi)benzoato de metilo,

- 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{3-[(metilamino)carbonil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 3-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]benzoato de etilo,
 N-[3-(acetilamino)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5 N-[4-(acetilamino)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 3-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 10 {4-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]fenil]acetato de etilo,
 4-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-2-(metiloxi)benzoato de metilo,
 5-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,
 {3-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]fenil]acetato de metilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(3-hidroxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 15 5-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-2-fluorobenzoato de metilo,
 N-[5-(Aminocarbonil)-2-(metiloxi)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 4-Cloro-3-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]benzoato de metilo,
 [3-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-(metiloxi)fenil]acetato de metilo,
 3-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-fluorobenzoato de metilo,
 20 N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 3-[[{1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoato de metilo,
 25 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-{3-[(Acetilamino)metil]fenil}-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(1-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 4-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo,
 30 5-[[{1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-2-fluorobenzoato de metilo,
 4-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]benzoato de etilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 35 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(2-hidroxietil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

- N-[2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-Bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(2-hidroxietil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 Ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]benzoico,
 Ácido 3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-4-(metiloxi)benzoico,
 Ácido 5-[(5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-1,3-bencenodicarboxílico,
 10 Ácido 4-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]benzoico,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{3-[(etilamino)carbonil]fenil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)fenil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 Acetato de {3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}fenil}metilo,
 15 Acetato de {3-[(1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}fenil}metilo,
 Benzoato de {3-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}fenil}metilo,
 Benzoato de {3-[(1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}fenil}metilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{4-[(2-hidroxietil)oxi]fenil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-(1-metiletenil)-2-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 20 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[3-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-[(2-dimetilamino)etil]oxi]-3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{3-[(2-hidroxietil)oxi]fenil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, y
 {5-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amino]benceno-1,3-dil}dimetanol,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado de:
 N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 30 N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-1-[(3-fluorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3-clorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3-clorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 35 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-{3-(hidroximetil)-5-[(metilamino)carbonil]fenil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, y
 N-{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-4-(hidroximetil)benzamida
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es N-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-5-metil-1-(fenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.
12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 1-[3,4-diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 13. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 1-[3,4-diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 junto con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéutico.
- 15 15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en terapia.
16. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones provocadas por o asociadas a un perfil anormal de lípidos plasmáticos que incluyen dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico; enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, trombosis, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado; eccema, acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, formación o prevención de cicatrices queloides, y enfermedades relacionadas con la producción o la secreción desde las membranas mucosas; cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares; deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada al síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o la acumulación de placas amiloides que comprenden Aβ42.
- 20 25 30 17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o una afección susceptible de mejorar mediante un inhibidor de SCD.
- 35 18. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 17 para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones provocadas por o asociadas a un perfil anormal de lípidos plasmáticos que incluyen dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico; enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, trombosis, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado; eccema, acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, formación o prevención de cicatrices queloides, y enfermedades relacionadas con la producción o la secreción desde las membranas mucosas; cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares; deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada al síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o la acumulación de placas amiloides que comprenden Aβ42.
- 40 45 50 19. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 17 para el uso en el tratamiento y/o la prevención del acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo, dislipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
20. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 17 para el uso en el tratamiento y/o la prevención del acné.

21. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 17 para el uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

5 22. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con uno o más agente(s) activo(s) seleccionado(s) de un inhibidor de la colesteryl-éster-transferasa (inhibidores CETP), un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsómica, un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), un inhibidor de la recaptación de ácido biliar, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de AcilCoA: colesterol aciltransferasa (inhibidor ACAT), un antagonista cannabinoide 1, y un agente secuestrante de ácidos biliares.

10 23. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con uno o más agente(s) activo(s) seleccionado(s) de un corticosteroide, un derivado de la vitamina D3, un retinoide, un inmunomodulador, un anti-andrógeno, un agente queratolítico, un anti-microbiano, un agente quimioterápico de platino, un antimetabolito, hidroxiurea, un taxano, un agente de interrupción de la mitosis, una antraciclina, dactinomicina, un agente alquilante y un inhibidor de la colinesterasa.

15