

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 310**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11823545 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2614824**

54 Título: **Derivado de triazol para uso en el tratamiento del dolor neuropático y de la fibromialgia**

30 Prioridad:

07.09.2010 JP 2010200305

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

09.04.2015

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KISO, TETSUO y
TSUKAMOTO, MINA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 533 310 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de triazol para uso en el tratamiento del dolor neuropático y de la fibromialgia

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que es útil como agente terapéutico para el dolor, en particular, para el dolor neuropático o la fibromialgia.

10 **Técnica anterior**

Existen diversas clasificaciones del dolor, pero, en términos de duración o naturaleza, éste puede ser clasificado en dolor agudo, que tiene una función como sistema de alarma biológica, y dolor crónico, en el que normalmente se sobrepasa el tiempo necesario para la curación de las enfermedades, pero continúa habiendo quejas de dolor. Según las causas, el dolor puede ser clasificado en tres tipos principales, es decir, dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicogénico. El dolor neuropático se refiere a un dolor crónico no tratable que se produce como resultado de una disfunción del sistema nervioso periférico o central. Como ejemplos típicos de dolor neuropático, se incluyen el dolor asociado a la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética, el dolor de la región lumbar y el dolor de piernas, la neuralgia del trigémino, el dolor del cáncer, el dolor prolongado posoperatorio o postraumático, el dolor inducido por lesión de la médula espinal, el dolor talámico, el dolor derivado de la esclerosis múltiple, un síndrome de dolor regional complejo (SDRC), el dolor de miembros fantasma, el dolor neuropático relacionado con el VIH y similares. Existen muchos puntos confusos acerca del mecanismo de aparición de la enfermedad, pero se cree que está inducida por un disparo anormal persistente de los nervios sensoriales o similar. Como ejemplos típicos de dolor neuropático, se incluyen alodinia, hiperalgesia, hiperestesia y similares. Estos síntomas exhiben un dolor característico, que se expresa por "quemazón", "cosquilleo", "sensación de descarga eléctrica" o similares.

Se sabe que los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, que son efectivos para el dolor nociceptivo común, son ineficaces para el dolor neuropático, e incluso analgésicos narcóticos, tales como la morfina y similares, no funcionan bien para el dolor neuropático (Documento no de patente 1). Como método de tratamiento para el dolor neuropático, se han usado tratamientos neuroquirúrgicos, tales como el bloqueo de nervios, la estimulación eléctrica epidural espinal y similares, un antidepresivo (Documento no de patente 2), un antiepiléptico (Documento no de patente 3) y similares, pero no se ha establecido un método de tratamiento seguro y efectivo. En los últimos años, se han lanzado al mercado nuevos fármacos, tales como la pregabalina, que es un ligando para una subunidad $\alpha 2\delta$ de un canal de calcio dependiente del voltaje, pero sus índices de eficacia no son tan altos y aparecen problemas de efectos colaterales, tales como somnolencia, mareos y similares. Dado que aún no se ha establecido un método de tratamiento seguro y efectivo para el dolor neuropático, existe una gran demanda de desarrollo de un agente terapéutico superior que tenga menos efectos colaterales y una eficacia suficiente.

La fibromialgia tiene un síntoma central de dolor crónico insoportable por todo el cuerpo y es una enfermedad de dolor crónico que va acompañada de una variedad de síntomas asociados, tales como insomnio, fatiga sistémica, síntomas depresivos y similares. Los síntomas de la fibromialgia son muy variados. Los síntomas de dolor de la fibromialgia se caracterizan por ir acompañados de dolor crónico en tejidos profundos, tales como los tejidos musculares, y dolor durante el masaje de presión con los dedos. Además, la fibromialgia va con frecuencia asociada a alodinia, tal como alodinia al tacto y alodinia fría, o a hiperalgesia térmica. Además, en comparación con pacientes con otras enfermedades que cursan con dolor (dolor neuropático, artritis reumatoide, osteoartritis, dolor agudo tras una operación y similares), los pacientes con fibromialgia tienen mayores índices de asociación con síntomas acompañantes, incluyendo trastornos afectivos, tales como depresión, ansiedad y similares, sensación de fatiga, trastornos del sueño, síndrome del intestino irritable y similares. Para otras enfermedades que cursan con dolor, el trastorno orgánico o el trastorno funcional que causa dolor está claro en cierto grado, mientras que, para los pacientes con fibromialgia, las causas responsables del dolor no están claras. Según el American College of Rheumatology, se definen los criterios diagnósticos para la fibromialgia como historia de dolor generalizado con una duración de al menos tres meses y dolor presente en al menos 11 de 18 puntos sensibles en todo el organismo (ligamentos, tendones, músculos y similares en contacto con los huesos) (Documento no de patente 4). Estos criterios diagnósticos son claramente diferentes de los de otras enfermedades que cursan con dolor. Es decir, la fibromialgia es una enfermedad crónica que está presente independientemente y que es claramente diferente de otras enfermedades que cursan con dolor desde los puntos de vista de los síntomas, las causas del dolor, los criterios diagnósticos y similares.

En los últimos años, se ha indicado que, agentes entre los que se incluyen la pregabalina (Documento no de patente 5), la duloxetine, que es un IRSN (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) (Documento no de patente 6), el pramipexol, que es un agonista de la dopamina (Documento no de patente 7) y similares, reducen significativamente desde el punto de vista estadístico las puntuaciones de los síntomas de dolor de pacientes con fibromialgia en comparación con un grupo de placebo, pero los efectos de estos agentes son limitados. Aún hay que establecer un método de tratamiento seguro y efectivo para la fibromialgia y, por lo tanto, existe una gran demanda de desarrollo de un agente terapéutico superior que tenga menos efectos colaterales y una eficacia suficiente.

El glucocorticoide es una hormona que causa trastornos metabólicos, tales como hiperglucemia, resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipemia, hipertensión y similares, y no sólo es producida por las glándulas adrenales, sino que también se convierte a partir de la forma inactiva en la forma activa a nivel tisular y actúa a través de su receptor.

5 La 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) es una enzima que cataliza esta conversión, y se conoce la presencia de dos subtipos de la misma. La 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) es una enzima que convierte la forma inactiva en la forma activa y tiene una gran expresión en el hígado, y la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11 β -HSD2) es una enzima que convierte la forma activa en la forma inactiva y tiene una gran expresión en el riñón. La 11 β -HSD1 tiene un amplio espectro de especificidad de sustrato (Documento no de patente 8), pero su relación con glucocorticoides es bien conocida. Como se ha indicado, por ejemplo, que un ratón con gen eliminado para la 11 β -HSD1 exhibe una mejor tolerancia a la glucosa, un menor nivel de triglicéridos en sangre y un mayor nivel de HDL-colesterol (Documento no de patente 9), y que un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD, la carbenoxolona, mejora la disminución de la secreción de insulina en células β pancreáticas de ratón causada por la adición de glucocorticoide en forma inactiva (Documento no de patente 10), se espera que un inhibidor selectivo de la 11 β -HSD1 inhiba la conversión en la forma activa del glucocorticoide, y por lo tanto inhiba la acción del glucocorticoide en los tejidos, y, como resultado de ello, se curen anomalías metabólicas, tales como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hiperlipemia, la hipertensión y similares, inducidas por glucocorticoides (Documento de patente 1).

20 La 11 β -HSD1 se expresa también en el sistema nervioso central, tal como el cerebro y la médula espinal (Documentos no de patente 11 y 12). Dado que se han indicado una acción de mejora de la memoria del lenguaje mediante administración de un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD a un paciente con diabetes de tipo II (Documento no de patente 12) y una acción de mejoramiento de trastornos de la cognición en ratones viejos con gen eliminado para la 11 β -HSD1 (Documento no de patente 13) y similares, se espera que el inhibidor selectivo de la 11 β -HSD1 inhiba la acción de los glucocorticoides en el cerebro a través de la inhibición de la conversión en una forma activa de los glucocorticoides, y, como resultado de ello, se curen los trastornos de la cognición inducidos por glucocorticoides (Documento de patente 1). También se espera que el inhibidor de la 11 β -HSD1 tenga un efecto de mejoramiento de, además de la demencia, enfermedades del sistema nervioso central, tales como la esquizofrenia, la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), el trastorno del pánico, la somnolencia y similares, que están muy relacionados con el estrés y en los que se reconoce un trastorno del eje HPA, un aumento en los niveles de cortisol en el plasma sanguíneo o similares.

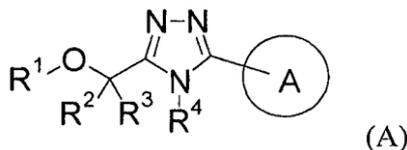
35 En cuanto a otras enfermedades en las cuales se halla implicada la 11 β -HSD1, se conocen la osteoporosis y el glaucoma, y se esperan efectos de mejoramiento de estas enfermedades mediante el inhibidor de la 11 β -HSD1.

Aunque se conoce la implicación de la 11 β -HSD1 en una serie de estas enfermedades, no se conoce claramente la implicación de la 11 β -HSD en el dolor, y además no se ha explicado hasta la fecha el efecto terapéutico del inhibidor de la 11 β -HSD1 para el dolor.

Como inhibidor de la 11 β -HSD1, por ejemplo, existen los informes de los Documentos de patente 1 a 11.

45 En el Documento de patente 1, se describe que un compuesto de triazol representado por la siguiente fórmula general (A) tiene una acción inhibitoria de 11 β -HSD1 y es útil para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hiperlipemia, la hipertensión, la osteoporosis, el glaucoma, la demencia, la esquizofrenia, la depresión y similares. Sin embargo, no se da ninguna descripción de utilidad para el tratamiento del dolor.

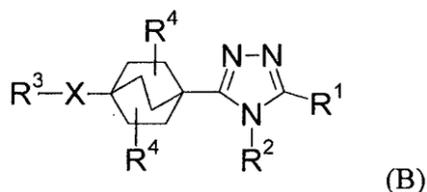
[Quím. 1]



50 (Hágase referencia a esta publicación para los símbolos de la fórmula).

55 En el Documento de patente 2, se describe que un compuesto de triazol representado por la siguiente fórmula general (B) tiene una acción inhibitoria de 11 β -HSD1 y es útil para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la hiperglucemia, la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hiperlipemia, la hipertensión, un síndrome metabólico y similares. Sin embargo, no se da ninguna descripción de utilidad para el tratamiento del dolor.

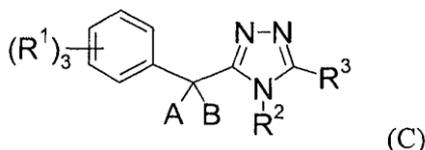
[Quím. 2]



(Hágase referencia a esta publicación para los símbolos de la fórmula).

5 En los Documentos de patente 3 y 4, se describe que un compuesto de triazol representado por la siguiente fórmula general (C) tiene una acción inhibitoria de 11β-HSD1 y es útil para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la hiperglucemia, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hiperlipemia, la hipertensión, un síndrome X y similares. Sin embargo, no se da ninguna descripción de utilidad para el tratamiento del dolor.

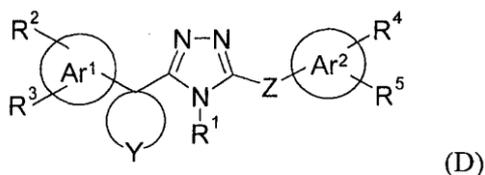
[Quím. 3]



(Hágase referencia a esta publicación para los símbolos de la fórmula).

15 En el Documento de patente 5, se describe que un compuesto de triazol representado por la siguiente fórmula general (D) tiene una acción inhibitoria de 11β-HSD1 y es útil para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la obesidad y un síndrome metabólico. Sin embargo, no se da ninguna descripción de utilidad para el tratamiento del dolor.

[Quím. 4]



(Z en la fórmula representa $-(CH(R^{14}))_p-$, $-(CH(R^{14}))_p-N(R^{16})-(CH(R^{15}))_q-$ o

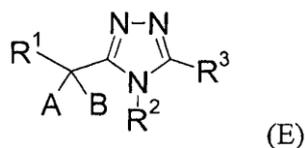
[Quím. 5]



Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos).

30 En el Documento de patente 6, se describe que un compuesto de triazol representado por la siguiente fórmula general (E) tiene una acción inhibitoria de 11β-HSD1 y es útil para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hiperlipemia, la hipertensión, la osteoporosis, el glaucoma, la disminución de la función cognitiva y similares. Sin embargo, no se da ninguna descripción de utilidad para el tratamiento del dolor.

[Quím. 6]

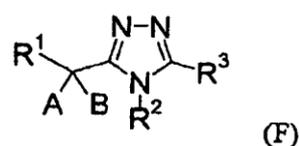


(Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos de la fórmula).

5 En el Documento de patente 7, se describe que un compuesto de triazol representado por la siguiente fórmula general (F) tiene una acción inhibitoria de 11 β -HSD1 y es útil para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hiperlipemia, la hipertensión, la osteoporosis, el glaucoma, la disminución de la función cognitiva y similares. Sin embargo, no se da ninguna descripción de utilidad para el tratamiento del dolor.

10

[Quím. 7]

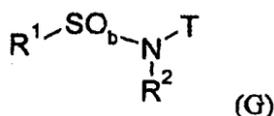


(En la fórmula, R¹ representa un grupo heterocíclico o -N(R⁰)-R⁴ y A y B representan alquilo inferior o un anillo de cicloalquilo formado por la combinación con los átomos de carbono a los que se unen. Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos).

15

20 En el Documento de patente 8, se describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (G) tiene una acción inhibitoria de 11 β -HSD1 y es útil para el tratamiento de la diabetes, del síndrome metabólico, de la resistencia a la insulina, de la obesidad, del glaucoma, de la hiperglucemia, de la hiperinsulinemia, de la osteoporosis, de la tuberculosis, de la aterosclerosis, de la demencia, de la depresión, de enfermedades víricas, de la enfermedad inflamatoria y de enfermedades en las que el hígado es un órgano diana. Además, se da una descripción del dolor para grupos de enfermedades ejemplificadas como enfermedad inflamatoria, pero no se da ninguna descripción del dolor neuropático.

[Quím. 8]



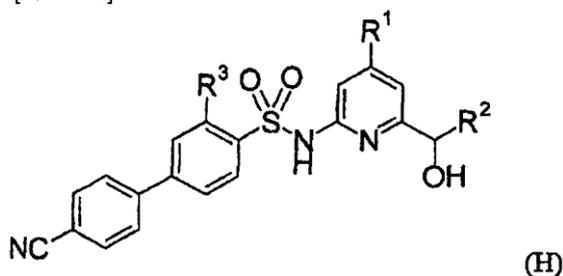
25

(Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos de la fórmula).

30 En el Documento de patente 9, se describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (H) tiene una acción inhibitoria de 11 β -HSD1 y es útil para el tratamiento de la diabetes, del síndrome metabólico, de la resistencia a la insulina, de la obesidad, del glaucoma, de la hiperglucemia, de la hiperinsulinemia, de la osteoporosis, de la aterosclerosis, de la demencia, de la depresión, de la enfermedad vírica, de la enfermedad inflamatoria y de enfermedades en las cuales el hígado es un órgano diana. Además, se da una descripción del dolor para grupos de enfermedades ejemplificadas como enfermedad inflamatoria, pero no se da ninguna descripción del dolor neuropático.

35

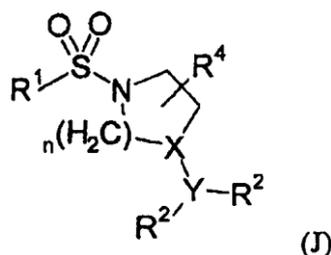
[Quím. 9]



(Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos de la fórmula).

- 5 En el Documento de patente 10, se describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (J) tiene una acción inhibitoria de 11 β -HSD1 y es útil para el tratamiento de la diabetes, del síndrome metabólico, de la resistencia a la insulina, de la obesidad, del glaucoma, de la hiperglucemia, de la hiperinsulinemia, de la osteoporosis, de la aterosclerosis, de la demencia, de la depresión, de la enfermedad vírica, de la enfermedad inflamatoria y de enfermedades en las cuales el hígado es un órgano diana. Además, se da una descripción del dolor para grupos de enfermedades ejemplificadas como enfermedad inflamatoria, pero no se da ninguna descripción del dolor neuropático.
- 10

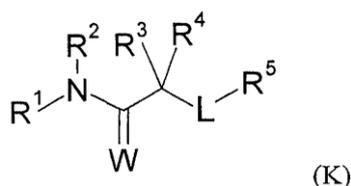
[Quím. 10]



- 15 (Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos de la fórmula).

- En el Documento de patente 11, que fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, se describe que un inhibidor de 11 β -HSD1, tal como un compuesto representado por la siguiente fórmula general (K) y similares, es útil para el tratamiento de la inflamación, de la inflamación crónica, del dolor, de la artritis reumatoide (AR) o de la osteoartritis (OA), y como ejemplos específicos del dolor, se describen el dolor asociado al dolor neuropático y a la fibromialgia y similares. Sin embargo, en el Documento de patente 11, se describe un método de ensayo para el dolor neuropático, pero no hay divulgación alguna de cualesquiera resultados de ensayo para el dolor neuropático y sólo se describe el dolor acompañado de fibromialgia en una línea.
- 20

[Quím. 11]



- 25 (Hágase referencia a esta publicación para otros símbolos de la fórmula).

Técnica relacionada

- 30 Documentos de patente

- Documento de patente 1: Folleto de la Publicación Internacional WO 2010/001946
 Documento de patente 2: Memoria descriptiva de la Publicación Estadounidense N° 2004/0133011
 Documento de patente 3: Folleto de la Publicación Internacional WO 03/104207
 Documento de patente 4: Folleto de la Publicación Internacional WO 03/104208
 Documento de patente 5: Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/044192
- 35

Documento de patente 6: Folleto de la Publicación Internacional WO 2006/030805
 Documento de patente 7: Folleto de la Publicación Internacional WO 2007/105753
 Documento de patente 8: Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/060963
 Documento de patente 9: Folleto de la Publicación Internacional WO 2006/134467
 Documento de patente 10: Folleto de la Publicación Internacional WO 2006/134481
 Documento de patente 11: Folleto de la Publicación Internacional WO 2011/068927

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Lancet, 1999, Vol. 353, pp. 1959-1966
 Documento no de patente 2: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2005, Vol. 96, pp. 399-409
 Documento no de patente 3: Clinical Therapeutics, 2003, Vol. 25, pp. 2506-2538
 Documento no de patente 4: Arthritis & Rheumatism, 1990, Vol. 33, pp. 160-172
 Documento no de patente 5: Journal of Rheumatology, 2008, Vol. 35, pp. 502-514
 Documento no de patente 6: Pain, 2008, Vol. 136, pp. 432-444
 Documento no de patente 7: Arthritis & Rheumatism, 2005, Vol. 52, pp. 2495-2505
 Documento no de patente 8: Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2010, 119, pp. 1-13
 Documento no de patente 9: Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol. 276, pp. 41293-41300
 Documento no de patente 10: Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol. 275, pp. 34841-34844
 Documento no de patente 11: Endocrinology, 1990, Vol. 127, pp. 1450-1455
 Documento no de patente 12: Proceeding of the National Academy of Science, 2004, Vol. 101, pp. 6734-6739
 Documento no de patente 13: Proceeding of the National Academy of Science, 2001, Vol. 98, pp. 4716-4721

Divulgación de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento que es útil para el tratamiento del dolor (en particular, del dolor neuropático o de la fibromialgia).

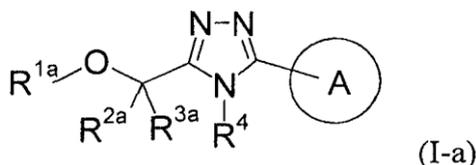
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado amplios estudios usando modelos animales para el dolor con el fin de obtener un agente terapéutico para el dolor. Como resultado de ellos, han visto que un compuesto que tiene actividad inhibitoria de 11 β -HSD1, en particular un compuesto de triazol que tiene un grupo cíclico en la posición 3 (o en la posición 5) de un anillo de triazol, tiene un buen efecto mejorador del dolor crónico, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención describe:

(1) un agente terapéutico para el dolor que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo:

[Quím. 12]



[los símbolos de la fórmula tienen los siguientes significados:

Anillo A: arilo, grupo heterocíclico o cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido;
 R^{1a}: arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido, o alquileo inferior-cicloalquilo;
 R^{2a}: alquilo inferior;
 R^{3a}: -H o alquilo inferior; o
 R^{2a} y R^{3a} se combinan entre sí para formar alquileo C₂₋₆, y
 R⁴: alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquileo inferior-O-alquilo inferior, cicloalquilo, alquileo inferior-S-alquilo inferior, alquileo inferior-S(O)-alquilo inferior, alquileo inferior-S(O)₂-alquilo inferior o alquileo inferior-cicloalquilo (esto mismo será aplicable de aquí en adelante);

(2) el agente terapéutico para el dolor según se indica en (1), donde el dolor es dolor neuropático; y

(3) el agente terapéutico para el dolor según se indica en (1), donde el dolor es fibromialgia.

La presente invención describe además el uso del compuesto de fórmula (I-a) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar el dolor (en particular, el dolor neuropático o la fibromialgia), el compuesto de fórmula (I-a) o una sal del mismo usado para el tratamiento del dolor (en particular, del dolor neuropático o de la fibromialgia) y un método de tratamiento del dolor, incluyendo una etapa de administración de una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I-a) o de una sal del mismo a un sujeto.

Es decir, la presente invención describe:

(4) el uso del compuesto representado por la fórmula (I-a) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el dolor;

(5) el uso del compuesto representado por la fórmula (I-a) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del dolor;

(6) el compuesto representado por la fórmula (I-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del dolor; y

(7) un método de tratamiento del dolor, que comprende una etapa de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto representado por la fórmula (I-a) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente.

La presente invención describe además:

(8) un agente terapéutico para la fibromialgia que tiene un inhibidor de 11 β -HSD1 como principio activo.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, se describirá la presente invención con detalle.

El "alquilo inferior" es preferiblemente alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (de aquí en adelante abreviado como C₁₋₆), específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo o similares, más preferiblemente alquilo C₁₋₄ y en particular preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El "alquileo inferior" es preferiblemente alquileo C₁₋₆ lineal o ramificado, específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno o similares, más preferiblemente alquileo C₁₋₄ y en particular preferiblemente metileno, etileno o trimetileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El "halógeno-alquilo inferior" es alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente alquilo inferior sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno, más preferiblemente alquilo inferior sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno y aún más preferiblemente fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

El "halógeno-alquileo inferior" es alquileo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente alquileo inferior sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno y más preferiblemente fluorometileno, difluorometileno, trifluorometilmetileno o bistrifluorometilmetileno.

El "cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado C₃₋₁₀, que puede tener un puente, específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares, preferiblemente cicloalquilo C₃₋₈ y más preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El "cicloalqueno" es cicloalqueno C₃₋₁₅, que puede tener un puente e incluye un grupo cíclico fusionado con un anillo de benceno en un resto con un doble enlace, específicamente un ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, 1-tetrahidronaftilo, 1-indenilo, 9-fluorenilo o similares, más preferiblemente cicloalqueno C₅₋₁₀ y en particular preferiblemente ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El "arilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático de monocíclico a tricíclico C₆₋₁₄, preferiblemente fenilo o naftilo y más preferiblemente fenilo.

El grupo "heterocíclico" significa un grupo cíclico de i) un heterociclo de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 7 miembros) monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o ii) un heterociclo de 8 a 14 miembros (preferiblemente de 9 a 11 miembros) bicíclico o un heterociclo de 11 a 20 miembros (preferiblemente de 12 a 15 miembros) tricíclico que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, que se forma por la fusión de anillos del heterociclo monocíclico con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo consistente en un

heterociclo monocíclico, un anillo de benceno, un cicloalcano C₅₋₈ y un cicloalqueno C₅₋₈. El átomo de anillo, S o N, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido. El grupo "heterocíclico" es preferiblemente aziridinilo, azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tetrahidrotiopianilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, cinonilo, ftalazilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, carbazolilo o quinuclidinilo, más preferiblemente un grupo heterocíclico monocíclico y aún más preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperadinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o tiazolilo.

El "heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático entre los grupos "heterocíclicos" anteriores, específicamente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinonilo, ftalazilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo o carbazolilo, y preferiblemente heteroarilo monocíclico, más preferiblemente piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo.

La expresión "que puede estar sustituido" significa "no sustituido" o "que tiene de 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí". El término "sustituido" significa "que tiene de 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí". Además, en caso de que estén presentes una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El sustituyente en el "arilo" y en el "grupo heterocíclico", cada uno de los cuales puede estar sustituido, en R^{1a} es preferiblemente un grupo seleccionado entre el siguiente Grupo G¹ (en donde R⁰ significa -H o alquilo inferior, y esto mismo será aplicable de aquí en adelante), y más preferiblemente halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, -C(O)NH₂ o heteroarilo, y aún más preferiblemente halógeno, halógeno-alquilo inferior o -C(O)NH₂.

Grupo G¹: halógeno, ciano, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquileo inferior-OR⁰, alquileo inferior-N(R⁰)₂, alquileo inferior-N(R⁰)C(O)R⁰, alquileo inferior-N(R⁰)S(O)₂-alquilo inferior, -OR⁰, -O-halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-grupo heterocíclico, -C(O)R⁰, -CO₂R⁰, -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁰)-(alquilo inferior que puede estar sustituido con -OR⁰ o -CO₂R⁰), -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-OR⁰, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-S-alquilo inferior, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-S(O)-alquilo inferior, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-C(O)N(R⁰)-cicloalquilo, -C(O)N(R⁰)-alquileo inferior-grupo heterocíclico, -C(O)N(R⁰)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)N(R⁰)C(O)R⁰, -C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)-grupo heterocíclico, -C(=NOR⁰)-N(R⁰)₂, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, oxo y un grupo heterocíclico.

En este caso, el arilo y el grupo heterocíclico en el Grupo G¹ pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre el siguiente Grupo G².

Grupo G²: halógeno, ciano, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OR⁰, -O-halógeno-alquilo inferior, -CO₂R⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)N(R⁰)S(O)₂N(R⁰)₂, cicloalquilo y un grupo heterocíclico.

El sustituyente en el "arilo", el "grupo heterocíclico" y el "cicloalquilo", cada uno de los cuales puede estar sustituido, en el Anillo A es preferiblemente un grupo seleccionado entre el siguiente Grupo G³, más preferiblemente halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior o -C(O)NH₂, y aún más preferiblemente halógeno, halógeno-alquilo inferior o -C(O)NH₂.

Grupo G³: halógeno, ciano, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquileo inferior-OR⁰, halógeno-alquileo inferior-OR⁰, alquileo inferior-N(R⁰)₂, alquileo inferior-arilo, -OR⁰, -O-halógeno-alquilo inferior, -O-alquileo inferior-OR⁰, -O-alquileo inferior-N(R⁰)₂, -O-alquileo inferior-CO₂R⁰, -O-alquileo inferior-C(O)N(R⁰)₂, -O-alquileo inferior-arilo, -O-arilo, -C(O)R⁰, -CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -CON(R⁰)-alquileo inferior-OR⁰, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, -S(O)₂-arilo, oxo, cicloalquilo, arilo y un grupo heterocíclico.

En este caso, el arilo y el grupo heterocíclico en el Grupo G³ pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OR⁰, -O-halógeno-alquilo inferior, -CO₂R⁰ o -CON(R⁰)₂.

El sustituyente en el "arilo" que puede estar sustituido en R^{1b} es preferiblemente halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior u -O-halógeno-alquilo inferior, y más preferiblemente halógeno.

El sustituyente en el "arilo" y en el "heteroarilo", cada uno de los cuales puede estar sustituido, en el Anillo A^b es preferiblemente halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior o -C(O)NH₂, y aún más preferiblemente halógeno, halógeno-alquilo inferior o -C(O)NH₂.

El "inhibidor de 11 β -HSD1" es un compuesto que inhibe la actividad enzimática de una 11 β -HSD1, y no está particularmente limitado en la medida en que sea efectivo para los dolores. Preferiblemente, el inhibidor de 11 β -HSD1 es un compuesto que tiene un valor de CI₅₀ de 10 μ M o menos, más preferiblemente de 3 μ M o menos y aún más preferiblemente de 1 μ M o menos, en la prueba de medición sobre la actividad inhibitoria de 11 β -HSD1 de rata según el método de ensayo descrito en el Ejemplo 1 que se describirá más adelante.

El "dolor" es preferiblemente dolor neuropático. Además, en otras realizaciones, es preferiblemente fibromialgia.

A continuación se muestran realizaciones preferidas del compuesto representado por la fórmula (I-a), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención.

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I-b):

[Quím. 13]



[los símbolos de la fórmula indican los siguientes significados:

R^{1b}: arilo que puede estar sustituido,

R^{2b}: alquilo C₁₋₆,

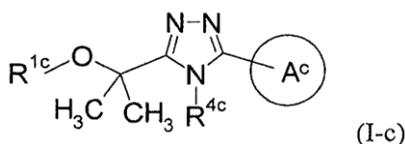
R^{3b}: alquilo C₁₋₆,

R^{4b}: alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo,

Anillo A^b: arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, y los otros símbolos tienen los mismos significados].

(2) Un compuesto representado por la fórmula (I-c):

[Quím. 14]



[los símbolos de la fórmula indican los siguientes significados:

R^{1c}: fenilo sustituido con halógeno,

R^{4c}: metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo, y

Anillo A^c: fenilo sustituido con halógeno o -C(O)NH₂].

(3) El compuesto indicado en (2), donde el Anillo A^c es fenilo, que está sustituido con -C(O)NH₂ en la posición 4 y puede además estar sustituido con halógeno.

(4) El compuesto indicado en (2), donde el Anillo A^c es fenilo sustituido con halógeno.

(5) Un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en:

- 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
- 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
- 3-(2-clorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
- 3-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-5-(2-clorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol,
- 3-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol,
- 3-(2-fluorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
- 4-metil-3-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol,
- 4-[5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzamida,
- 4-[4-isopropil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzamida,
- 4-[5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-fluorobenzamida,
- 4-[4-ciclopropil-5-[1-(2,4-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-fluorobenzamida,
- 3-fluoro-4-[4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzamida,
- 4-5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzamida,

3-cloro-4-{4-ciclopropil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida y
3-fluoro-4-{4-isopropil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida.

A continuación se muestran otras realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (I-a), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención.

(a) R^{1a} es preferiblemente arilo que puede estar sustituido, más preferiblemente fenilo que puede estar sustituido, aún más preferiblemente fenilo sustituido con halógeno, e incluso aún más preferiblemente fenilo sustituido con halógenos en las posiciones 2 y 4, o fenilo sustituido con halógenos en las posiciones 2, 4 y 6.

(b) R^{2a} es preferiblemente alquilo inferior, y más preferiblemente metilo.

(c) R^{3a} es preferiblemente alquilo inferior, y más preferiblemente metilo.

(d) R⁴ es preferiblemente alquilo inferior o cicloalquilo, y más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo.

(e) El Anillo A es preferiblemente arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, más preferiblemente arilo que puede estar sustituido, aún más preferiblemente fenilo que puede estar sustituido, incluso aún más preferiblemente fenilo sustituido con halógeno o -C(O)NH₂, incluso aún más preferiblemente fenilo sustituido con halógeno, en particular preferiblemente fenilo sustituido con halógeno en la posición 2, o fenilo sustituido con halógenos en las posiciones 2 y 4. En otra realización, el Anillo A es preferiblemente fenilo que está sustituido con -C(O)NH₂ y puede además estar sustituido con halógeno, más preferiblemente fenilo que está sustituido con -C(O)NH₂ en la posición 4 y puede además estar sustituido con halógeno. Además, en otra realización, el Anillo A es preferiblemente fenilo o pirrol, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, halógeno-alquilo inferior y -C(O)NH₂.

(f) El compuesto formado por una combinación de dos o más de los grupos descritos anteriormente en (a) a (e).

El compuesto de fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, puede existir en forma de tautómeros o de isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I-b) será descrito en sólo una forma de isómero, pero el principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial en algunos casos, y por consiguiente puede existir en forma de isómeros ópticos. El principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos como una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares por solvolisis o en condiciones fisiológicas. Como ejemplos del grupo que forma el profármaco, se incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), y en "Iyakuhiin no Kaihatsu (Pharmaceutical Research and Development)" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Bunshi Sekkei (Molecular Design), 163-198.

Más aún, el compuesto de fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes. Como ejemplos específicos de las mismas, se incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, y sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares, o con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos, tales como acetilileucina y similares, sales de amonio, etc.

Más aún, el compuesto de fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, también incluye diversos hidratos o solvatos y polimorfos cristalinos. Además, el compuesto de fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Métodos de preparación)

El compuesto de fórmula (I-a) y una sal del mismo pueden ser preparados usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del grupo funcional relevante con un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la fase que va del material de partida a un intermediario

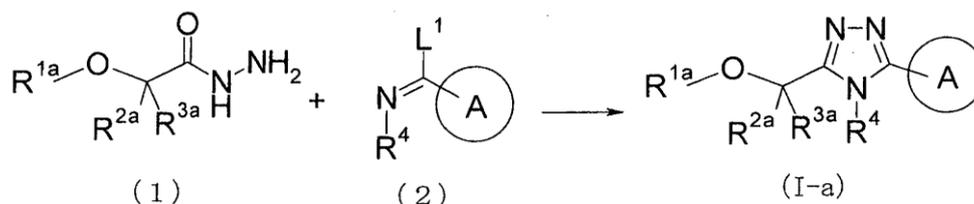
puede ser efectiva dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para dicho grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª Ed., 2006)", escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de éstos sólo debería ser seleccionado y utilizado según fuera necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En dicho método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo una reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, se puede producir el profármaco del compuesto de fórmula (I-a) introduciendo un grupo específico en la etapa que va de un material de partida a un intermediario o llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I-a), justamente como en el caso del grupo protector antes mencionado. La reacción puede ser llevada a cabo usando métodos conocidos para los expertos en la técnica, tales como esterificación ordinaria, amidación, deshidratación y similares.

A continuación, se describirán métodos típicos de preparación para el compuesto de fórmula (I-a). Cada uno de los procedimientos de producción puede ser también llevado a cabo en relación a las Referencias anexas a la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

(Procedimiento de preparación 1)

[Quím. 15]

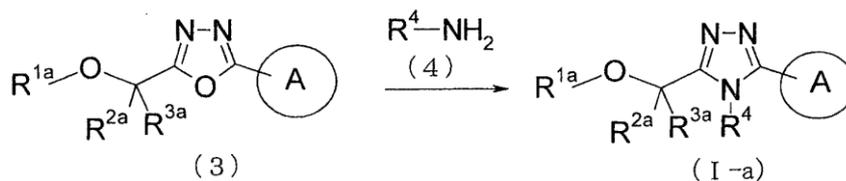


(En la fórmula, L^1 representa un grupo saliente. Esto mismo será aplicable de aquí en adelante).

El presente procedimiento de producción es un método de preparación del compuesto (I-a) por ciclación de un compuesto (1) con un compuesto (2). Como ejemplos del grupo saliente de L^1 , se incluyen cloro, bromo, metoxi, metilsulfanilo y similares. La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente, por ejemplo éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, diglime y similares; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares; solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), dimetilimidazolidinona, dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO) y similares; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; etc., a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento. Dependiendo del compuesto, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico y similares; un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y similares, etc.; o en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares; o de una base inorgánica, tal como hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares. Dependiendo del compuesto, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como yoduro de tetra-n-butilamonio y similares.

(Procedimiento de preparación 2)

[Quím. 16]



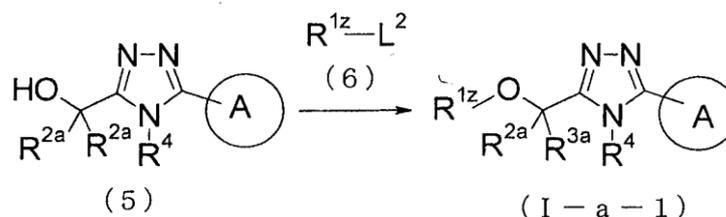
El presente procedimiento de preparación es un método para obtener el compuesto (I-a) por reacción de un compuesto (3) con un compuesto (4).

La reacción puede ser llevada a cabo usando el compuesto (3) y el compuesto (4) en cantidades equivalentes, o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso en un solvente inerte a la reacción, por ejemplo, alcoholes, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, ácido acético o similares, o en ausencia

de solvente, a temperatura ambiente o con calentamiento, preferiblemente con calentamiento. Dependiendo del compuesto, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético y similares; un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y similares; etc. También es ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción usando un microondas.

(Procedimiento de preparación 3)

[Quím. 17]



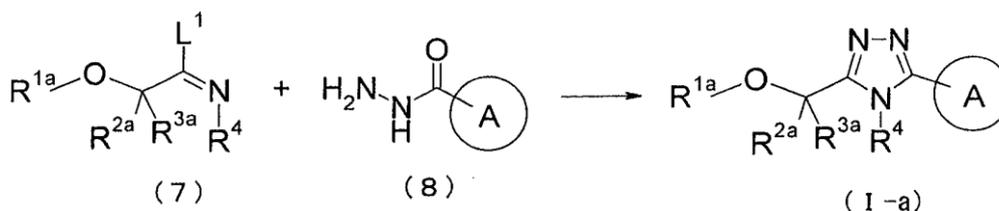
(En la fórmula, R^{1z} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, y L^2 representa un grupo saliente. Esto mismo será aplicable de aquí en adelante).

El presente procedimiento de preparación es un método para obtener el compuesto (I-a-1) por O-arilación de un compuesto (5). Como ejemplos del grupo saliente de L^2 , se incluyen halógenos, tales como fluoro, cloro, bromo y similares.

La reacción de arilación puede ser llevada a cabo usando un compuesto (5) y un compuesto (6) en cantidades equivalentes, o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, enfriando o calentando a reflujo, en presencia de una base, en un solvente inerte para la reacción, tal como un solvente polar aprótico, como DMF, DMSO y similares, éteres, etc. Como ejemplos de la base, se incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, butil-litio, carbonato de potasio y similares.

(Procedimiento de preparación 4)

[Quím. 18]

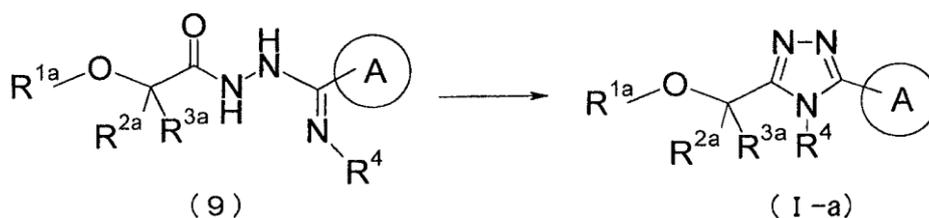


El presente procedimiento de preparación es un método para preparar el compuesto (I-a) mediante una reacción de ciclación de un compuesto (7) con un compuesto (8).

La reacción de ciclación puede ser llevada a cabo del mismo modo que en el Procedimiento de producción 1.

(Procedimiento de preparación 5)

[Quím. 19]



El presente procedimiento de preparación es un método para obtener el compuesto (I-a) por ciclación de un

compuesto (9).

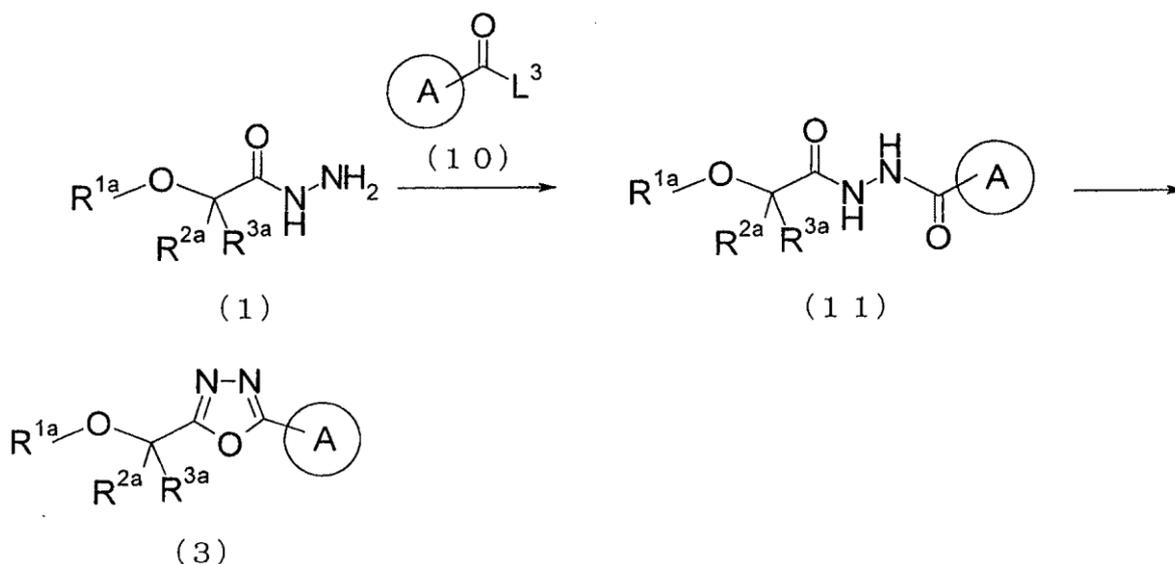
La reacción de ciclación puede ser llevada a cabo en un solvente, tal como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados y similares, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento. Dependiendo del compuesto, puede ser ventajoso en algunos casos para el progreso de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico, como ácido acético, ácido p-toluensulfónico y similares, o un ácido mineral, como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y similares, etc.

Además, también se pueden preparar varios compuestos representados por la fórmula (I-a) a partir del compuesto (I-a) obtenido como antes combinando eventualmente procedimientos comúnmente adoptables por los expertos en la técnica, tales como las conocidas alquilación, acilación, reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis y similares.

Los materiales de partida para uso en la preparación del compuesto (I-a) pueden ser preparados aplicando los métodos que se describen a continuación, los métodos descritos en los Ejemplos de preparación que se mencionarán más adelante, métodos conocidos o métodos obvios para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis de materiales de partida 1)

[Quím. 20]



(En la fórmula, L^3 representa un grupo saliente. Esto mismo será aplicable de aquí en adelante).

El compuesto (3) puede ser preparado por ciclación del compuesto (11) obtenido por amidación del compuesto (1) y un compuesto (10). Como ejemplos del grupo saliente de L^3 , se incluyen aquí cloro, bromo, hidroxilo y similares.

La reacción de amidación puede ser llevada a cabo usando el compuesto (1) y el compuesto (10) en cantidades equivalentes, o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, en un solvente, tal como hidrocarburos halogenados, solventes polares apróticos y similares, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento. Dependiendo de los compuestos, es ventajoso para el progreso uniforme de la reacción en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, piridina y similares, o de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares.

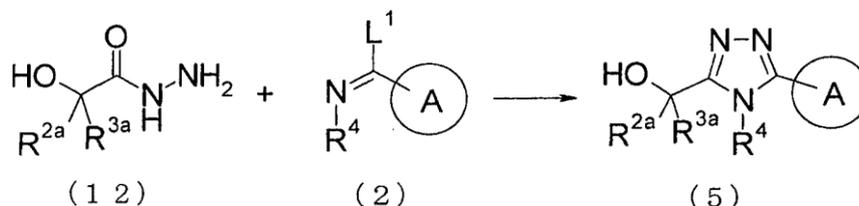
En caso de que el grupo saliente de L^3 sea hidroxilo, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de un agente condensante, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), dicitohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y similares. Además, es preferible en algunos casos usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxio-7-azabenzotriazol (HOAt) y similares).

La reacción de ciclación puede ser llevada a cabo por reacción del compuesto (11) con un agente deshidratante, tal como oxicluro de fósforo, anhídrido trifluorometanosulfónico, un reactivo preparado a partir de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono y similares, en un solvente, tal como un solvente polar aprótico, como hidrocarburos halogenados y similares. Dependiendo del compuesto, es ventajoso para el progreso uniforme de la reacción en

algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y similares, o de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares.

5 (Síntesis de materiales de partida 2)

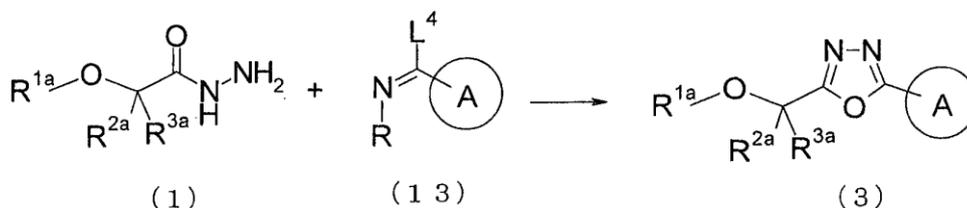
[Quím. 21]



10 El compuesto (5) puede ser preparado a partir de un compuesto (12) y del compuesto (2) del mismo modo que en el Procedimiento de preparación 1.

(Síntesis de materiales de partida 3)

[Quím. 22]



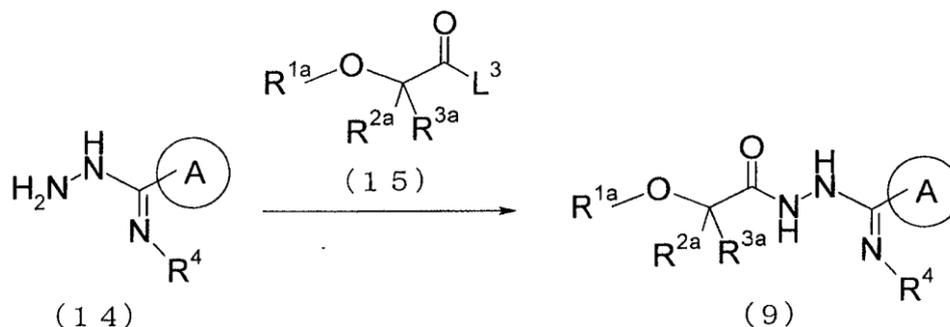
15 (En la fórmula, R representa alquilo inferior y L⁴ representa un grupo saliente. Esto mismo será aplicable de aquí en adelante).

20 Además, el compuesto (3) puede ser también preparado por ciclación del compuesto (1) con un compuesto (13). Como ejemplos del grupo saliente de L⁴, se incluyen aquí cloro, bromo y similares.

La reacción puede ser llevada a cabo del mismo modo que en el Procedimiento de preparación 1.

25 (Síntesis de materiales de partida 4)

[Quím. 23]



30 El compuesto (9) puede ser preparado mediante la reacción de amidación de un compuesto (14) y un compuesto (15).

La reacción de amidación puede ser llevada a cabo en las mismas condiciones que en la amidación de la primera etapa de la síntesis de materiales de partida 1.

El compuesto de fórmula (I-a) es aislado y purificado como un compuesto libre o como una sal, un hidrato, un

solvato o un polimorfo cristalino del mismo. La sal del compuesto de fórmula (I-a) puede ser también preparada usando una reacción de formación de sal convencional.

5 Se realizan el aislamiento y la purificación aplicando operaciones químicas comunes, tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

10 Se puede preparar una variedad de isómeros seleccionando compuestos de partida adecuados, o se pueden separar usando las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se obtienen isómeros ópticos mediante un método de resolución óptica general de formas racémicas (por ejemplo, cristalización fraccionada, en donde la forma racémica se convierte en sales diastereoméricas con una base o un ácido ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral y similares, y similares), o se pueden preparar también a partir de compuestos de partida adecuados que sean ópticamente activos.

15 Se puede preparar una composición farmacéutica para tratar el dolor de la presente invención, que incluya uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I-b) como principio activo, usando excipientes normalmente utilizados en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, soportes para preparaciones farmacéuticas y similares, según los métodos habitualmente utilizados.

20 Se puede realizar la administración por vía oral mediante tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o por vía parenteral mediante inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares y similares, supositorios, colirios, ungüentos oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

25 Como composición sólida para administración oral, se usan tabletas, polvos, gránulos y similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o dos más tipos de principio(s) activo(s) con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente desintegrante, un estabilizador o un agente de ayuda a la solubilización. Si es necesario, las tabletas o las píldoras pueden ir revestidas de azúcar o de una película de una sustancia de revestimiento gástrico o entérico.

30 La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y también incluye diluyentes inertes de uso general, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede incluir también agentes auxiliares, tales como un agente de ayuda a la solubilización, un agente humectante y un agente suspensor, edulcorantes, 35 saborizantes, aromas y antisépticos.

40 Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones de soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones estériles. El solvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero fisiológico. Como ejemplos del solvente no acuoso, se incluyen alcoholes, tales como etanol. Dicha composición puede además incluir un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente de ayuda a la solubilización. Éstos son esterilizados, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por mezcla con un bactericida o por irradiación. Además, éstos pueden ser también utilizados preparando una composición sólida estéril y disolviéndola o 45 suspendiéndola en agua estéril o en un solvente estéril para inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye ungüentos, emplastos, cremas, gelatinas, parches, sprays, lociones, colirios, ungüentos oculares y similares. Los agentes incluyen bases de ungüento, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares de uso general.

50 Los agentes transmucosales, tales como un inhalador, un agente transnasal y similares, que están en estado sólido, líquido o semisólido, pueden ser preparados según un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, se puede añadir apropiadamente un excipiente conocido, y también un agente para el ajuste del pH, un antiséptico, un surfactante, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante o similares. Para su administración, se puede usar un dispositivo apropiado para inhalación o insuflación. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o como un polvo de una mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de 55 inhalación de administración calibrada y similares, o un pulverizador. Un inhalador de polvo seco o similares puede estar destinado a uso para administración única o múltiple, y se puede usar un polvo seco o una cápsula que contenga un polvo. De manera alternativa, puede estar en una forma tal como un spray aerosol presurizado, que utiliza un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares, u otras formas.

60 Normalmente, en el caso de la administración oral, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, de peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria es 65 adecuadamente administrada a razón de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día o

dos o más veces al día. Además, un agente transmucosal es administrado a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, una o varias veces al día. La dosis es apropiadamente decidida en respuesta al caso individual considerando los síntomas, la edad y el sexo y similares.

- 5 Se puede usar un agente terapéutico para el dolor que incluya el compuesto de fórmula (I-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en combinación con otros agentes terapéuticos para el dolor. Dichas preparaciones combinadas pueden ser administradas simultáneamente o por separado y de forma continua o con un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que han de ser coadministradas pueden constituir una mezcla o pueden ser preparadas individualmente.

10

Ejemplos

Se describirá ahora la presente invención con detalle en relación a Ejemplos.

15 **Ejemplo 1:** Prueba de medición para la actividad inhibitoria de la 11 β -HSD1 de rata

El procedimiento para la medición de la actividad inhibitoria de la 11 β -HSD1 es como sigue. Se llevaron a cabo la reacción enzimática y la medición usando una placa de 384 pocillos. Se preparó la enzima según Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol. 276, pp. 21343-21350. Se llevó a cabo la reacción añadiendo un compuesto de ensayo a diversas concentraciones a un líquido de reacción consistente en un tampón fosfato 5 mM (pH 6,6), cortisona 200 nM, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) 40 μ M y 11 β -HSD1 recombinante de rata, seguido de incubación a temperatura ambiente durante una hora (10 μ l/pocillo). Se preparó el compuesto de ensayo disolviendo en sulfóxido de dimetilo (DMSO) de tal forma que la concentración de DMSO alcanzó un 1% en el líquido de reacción. Tras completarse la reacción enzimática, se midió la acción inhibitoria de la enzima detectando el cortisol mediante un método de fluorescencia de resolución temporal homogéneo (HTRF). Se añadieron un cortisol marcado con d2 que contenía 400 μ M de carbenoxolona y un anticuerpo para el cortisol marcado con criptato (CIS Bio International Co., Ltd.) a razón de 5 μ l/pocillo, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, y se midió luego la intensidad de la fluorescencia usando un fluorofotómetro (denominación comercial: ARVO HTS 1420, Perkin Elmer/Wallac) y se calculó la actividad inhibitoria de la enzima a partir del índice de intensidad de fluorescencia de dos longitudes de onda (665 nm/620 nm).

Se calcularon los resultados de la medición hallando la media de los valores de 3 pocillos de las mismas condiciones. Se tomó la razón cuando se añadió DMSO en lugar del compuesto de ensayo como el 0% y se tomó la razón cuando no se añadió 11 β -HSD1 como el 100%, calculando así la concentración que da el 50% de inhibición del compuesto de ensayo como CI_{50} de la actividad inhibitoria del compuesto.

En la siguiente Tabla 1 se muestran los valores de la CI_{50} de los compuestos típicos con respecto a los principios activos para el producto farmacéutico de la presente invención. Además, Comp. representa el N° del Compuesto (esto mismo será aplicable de aquí en adelante).

40

[Tabla 1]

Comp.	CI_{50} (nM)
1	35
2	52
3	24
4	32
5	263
6	322
7	32
8	70
9	26
10	135
11	64
12	182
13	68
14	16
15	23

45 **Ejemplo 2:** Prueba del modelo de ligadura de nervios espinales

Se realizó la prueba según Pain, 1992, Vol. 50, pp. 355-363. Se hizo una incisión en la piel y el músculo lumbar de una rata (SD, macho, de 5 a 6 semanas de edad) bajo anestesia con pentobarbital y se retiraron los procesos transversos de la lumbar L6 para exponer los nervios lumbares. Se ligaron los nervios espinales L5 y L6 con hilo de seda y se suturó después la herida. Se realizó el tratamiento en el lado izquierdo. Sin embargo, en un caso de

pseudooperación, se suturó la herida sin realizar la ligadura de los nervios.

Se realizó la evaluación de la eficacia del fármaco mediante una prueba de pelo de von Frey de 7 a 20 días después de la operación. Se calculó el umbral de la respuesta de retirada según Journal of Neuroscience Methods, 1994, Vol. 53, pp. 55-63. Se estimuló la zona plantar del miembro posterior utilizando 8 tipos de filamentos de von Frey (de 0,41 a 15,14 g) y se determinaron los umbrales de respuesta de retirada del 50% mediante un método de arriba y abajo. Se inició la prueba a partir del filamento de 2,04 g, y se consideró que había presencia de respuesta cuando se observaba una respuesta de retirada del miembro.

El día previo a la evaluación de la eficacia del fármaco, los animales que mostraban reducción en los umbrales según una prueba de pelo de von Frey fueron preliminarmente seleccionados y agrupados de tal forma que se redujera la diferencia en los valores medios de los umbrales entre los grupos respectivos.

Se suspendió la substancia de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral 2 horas antes de la evaluación de la eficacia del fármaco. Se realizó la evaluación de la substancia de ensayo determinando el índice de mejoramiento del grupo al que se administró la substancia de ensayo cuando se consideró el umbral del miembro en el lado tratado en el grupo de animales pseudooperados como el 100% y se consideró el umbral del miembro en el lado tratado en un grupo de animales operados a los que se administró un solvente como el 0%.

En la siguiente Tabla 2 se muestran los índices de mejoramiento de los compuestos típicos con respecto a los principios activos para los productos farmacéuticos de la presente invención.

[Tabla 2]

Comp.	% Índice de mejoramiento (dosis)
1	71 (0,3 mg/kg)
2	88 (0,3 mg/kg)
3	62 (0,3 mg/kg)
4	85 (0,3 mg/kg)
5	65 (0,3 mg/kg)
6	52 (0,3 mg/kg)
7	73 (0,3 mg/kg)
8	87 (0,3 mg/kg)
9	78 (0,3 mg/kg)
10	81 (0,3 mg/kg)
11	82 (0,3 mg/kg)
12	54 (0,3 mg/kg)
13	53 (0,3 mg/kg)
14	73 (0,3 mg/kg)
15	86 (0,3 mg/kg)

Ejemplo 3: Prueba del modelo de fibromialgia inducida por administración repetida de reserpina

Se llevó a cabo la prueba según Pain, 2009, Vol. 146, pp. 26-33. Se usaron ratas (SD, machos, 7 semanas de edad).

Se realizó la medición del umbral para el dolor por presión muscular según el método de Schafers *et al.* (Pain, 2003, Vol. 104, pp. 579-588). Se aplicó un estímulo de presión gradualmente creciente hasta 250 g al músculo gastronemio del miembro posterior derecho de la rata. Se midió la magnitud del estímulo de presión mínimo al que la rata mostró una respuesta de retirada con respecto al estímulo de presión del miembro posterior derecho como umbral de dolor por presión muscular (g). Se realizaron las mediciones por triplicado para cada punto temporal y se tomó su media como valor medido.

Se administró subcutáneamente un solvente (ácido acético al 0,5%/agua) o reserpina a 1 mg/kg en la parte subcutánea dorsal durante 3 días una vez al día. El volumen de administración del solvente o de la reserpina era de 1 ml por kg de peso corporal del animal. Se midieron los umbrales de dolor por presión muscular de las ratas respectivas 6 días después de iniciar la administración del solvente o de la reserpina, y se agruparon de tal forma que se redujera la diferencia en los valores medios de los umbrales entre los grupos respectivos.

Se realizó la evaluación de la eficacia del fármaco al día siguiente. Se suspendió la substancia de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se midieron los umbrales de dolor por presión muscular a los 30, 60 y 120 minutos de la administración oral. Para las ratas normales, no se realizó la administración del fármaco y sólo se llevó a cabo la medición de los umbrales de dolor por presión muscular. La medición del efecto del fármaco fue realizada por un experimentador ajeno al contexto del tratamiento de los animales con el fármaco. Se realizó la evaluación de la substancia de ensayo determinando el índice de mejoramiento máximo del grupo al que se administró la

substancia de ensayo en los puntos temporales de 30, 60 y 120 minutos después de la administración cuando se consideró el umbral de dolor por presión muscular de la rata normal como el 100% y se consideró el umbral de dolor por presión muscular de la rata tratada con reserpina administrada con el solvente como el 0%.

- 5 En la siguiente Tabla 3 se muestran los índices de mejoramiento de los compuestos típicos con respecto a los principios activos para los productos farmacéuticos de la presente invención.

[Tabla 3]

Comp.	% Índice de mejoramiento máximo (dosis)	Punto para el cálculo (min.)
2	30 (1 mg/kg)	120
4	82 (1 mg/kg)	30
8	41 (1 mg/kg)	120
10	65 (1 mg/kg)	120
11	83 (1 mg/kg)	30
15	45 (1 mg/kg)	120

10 Por los resultados de las pruebas anteriores, se confirmó que el compuesto representado por la fórmula (I-b) es efectivo en diversos modelos de dolor. Por lo tanto, es evidente que el compuesto representado por la fórmula (I-b), que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, puede ser usado para el tratamiento del dolor (en particular, del dolor neuropático, de la fibromialgia o similares).

15 Los métodos para la preparación de los compuestos con respecto a los principios activos para los productos farmacéuticos de la presente invención son mostrados a continuación.

20 Todos los compuestos 1 a 15 descritos en las Tablas 4 a 6 siguientes son compuestos conocidos y pueden ser preparados del modo siguiente.

25 Todos los compuestos 1 a 15 son descritos como Ejemplos de compuestos en el folleto de la Publicación Internacional WO 2010/001946, y pueden ser preparados mediante el método descrito en esta publicación. Por ejemplo, el compuesto 2 está descrito como Ejemplo 65 de esta publicación.

Se usan las siguientes abreviaturas en las Tablas siguientes.

30 Comp.: N° de Compuesto, Estructura: Fórmula estructural (en caso de que aparezca HCl en la fórmula estructural, ello indica que el compuesto es la sal clorhidrato).

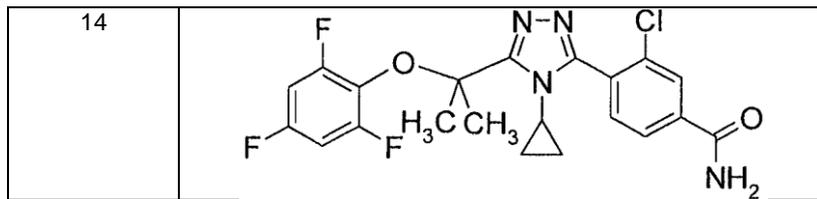
[Tabla 4]

Comp.	Estructura
1	
2	
3	
4	

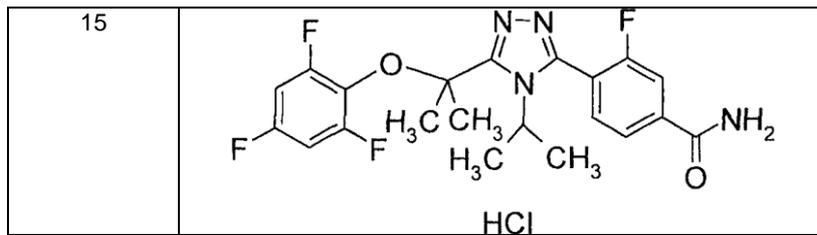
5	
6	
7	

[Tabla 5]

8	
9	
10	
11	
12	
13	



[Tabla 6]



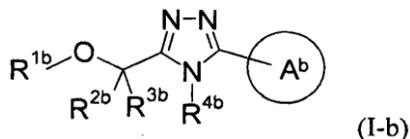
5 **Aplicabilidad industrial**

Un inhibidor de la 11 β -HSD1, que es un principio activo para el producto farmacéutico de la presente invención, en particular el compuesto de fórmula (I-b), es útil para el tratamiento del dolor (en particular, del dolor neuropático o de la fibromialgia).

10

REIVINDICACIONES

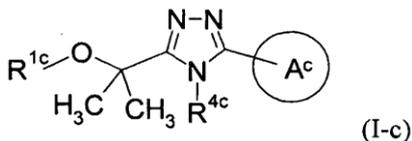
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del dolor seleccionado entre el dolor neuropático y la fibromialgia:



donde:

- 10 R^{1b} es arilo que puede estar sustituido;
 R^{2b} es alquilo C₁₋₆;
 R^{3b} es alquilo C₁₋₆;
 R^{4b} es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo; y
 el Anillo A^b es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

2. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 1, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

- 25 R^{1c} es fenilo sustituido con halógeno;
 R^{4c} es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo; y
 el Anillo A^c es fenilo sustituido con halógeno o -C(O)NH₂.

3. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 2, donde el Anillo A^c es fenilo que está sustituido con -C(O)NH₂ en la posición 4 y puede además estar sustituido con halógeno.

4. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 2, donde el Anillo A^c es fenilo sustituido con halógeno.

5. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 1, que es seleccionado entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 35 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
 3-(2-clorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
 3-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-5-(2-clorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol,
 3-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol,
 3-(2-fluorofenil)-4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol,
 4-metil-3-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol,
 4-{5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida,
 4-{4-isopropil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida,
 45 4-{5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-3-fluorobenzamida,
 4-{4-ciclopropil-5-[1-(2,4-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-3-fluorobenzamida,
 3-fluoro-4-{4-metil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida,
 4-5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzamida,
 3-cloro-4-{4-ciclopropil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida y
 50 3-fluoro-4-{4-isopropil-5-[1-metil-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}benzamida.

6. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 1, que es 3-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-5-(2-clorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 1, que es 4-{5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-3-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. Un compuesto o sal del mismo para uso según la Reivindicación 1, que es 4-{4-ciclopropil-5-[1-(2,4-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-3-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 9. Un compuesto o sal del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el dolor es dolor neuropático.
- 10 10. Un compuesto o sal del mismo para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, donde el dolor es fibromialgia.
11. Uso de un compuesto representado por la fórmula (I-b) definida en la Reivindicación 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento del dolor seleccionado entre dolor neuropático y fibromialgia.