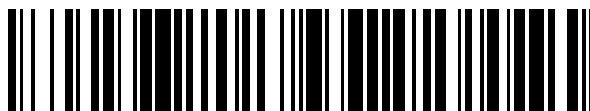


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 955**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)		
A61K 31/4245	(2006.01)		
A61K 31/428	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61K 31/433	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 08847760 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2207774**

54 Título: **Derivados de triazol como inhibidores de SCD**

30 Prioridad:

09.11.2007 GB 0722075

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

04.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOUILLOT, ANNE MARIE JEANNE y
LAROZE, ALAIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 575 955 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol como inhibidores de SCD

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos que se cree que son inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa (SCD), a composiciones que comprenden dichos compuestos, a métodos para la síntesis y a dichos compuestos para usar en el tratamiento y/o prevención de diferentes enfermedades, que incluyen las mediadas por la enzima SCD, tales como enfermedades relacionadas con niveles de lípidos elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos de la piel tales como acné, enfermedades o afecciones relacionadas con el cáncer y el tratamiento de síntomas conectados con la producción de péptido A β 42 formador de placas amiloides, tal como la enfermedad de Alzheimer, y similares.

Antecedentes de la invención

15 Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de dobles enlaces en ácidos grasos obtenidos de fuentes de la dieta o de síntesis nueva en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácidos grasos que difieren en la longitud de cadena, que catalizan específicamente la adición de dobles enlaces en las posiciones delta-9, delta-6 y delta-5. Las esteroil-CoA desaturasas (SCD) introducen un doble enlace en la posición C9-C10 de ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos para las enzimas son palmitoil-CoA (16:0) y esteroil-CoA (18:0), que se convierten en palmitoleil-CoA (16:0) y oleil-CoA (18:1) respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes después pueden ser usados en la preparación de fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol, in vivo.

20 Se ha clonado una serie de genes SCD de mamífero. Por ejemplo, se han clonado dos genes de ratas (SCD1 y SCD2) y se han aislado cuatro genes SCD de ratones (SCD1, 2, 3 y 4). Aunque las funciones bioquímicas básicas de las SCD se conocen en ratas y ratones desde la década de 1970 (Jeffcoat, R et al., Elsevier Science (1984), Vol 4, pág. 85-112; de Antueno, RJ, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pág. 285-290), solo recientemente se ha implicado directamente en procesos patológicos humanos.

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

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

35 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye un trastorno de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), o un trastorno de la piel, incluyendo, pero no limitado a eczema, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres céreos, y similares (documentos US2006/0205713A1, WO2007/046868, WO2007/046867). Se sabe que la SCD tiene una función fisiológica en la homeostasia del colesterol y en la biosíntesis nueva de ésteres de colesterol, triglicéridos y ésteres céreos necesarios para la función normal de la piel y párpados, y por lo tanto puede ser útil en el tratamiento del acné y otras afecciones de la piel (Makoto et al. *J of Nutrition* (2001), 131 (9), 2260-2268, Harrison et al. *J of Investigative Dermatology* (2007) 127(6), 1309-1317).

45 Una enfermedad o afección mediada por la SCD también incluye, pero no se limita a 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 la SCD-1 tiene una función en la supervivencia de células tumorales humanas y por lo tanto tiene potencial como un objetivo antineoplásico (Morgan-Lappe et al. 2007 *Cancer Res.* 67(9) 4390-4398).

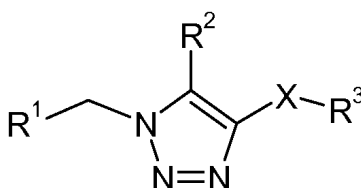
55 Se ha mostrado que el exceso de expresión de la esteroil-CoA desaturasa (SCD) en células humanas en cultivo conduce a un aumento específico en la producción de péptido A β 42 formador de placas amiloides, y a la inversa, que reducciones en la actividad de la SCD en células humanas en cultivo conduce a una disminución específica en la producción de A β 42. Por lo tanto, los inhibidores de SCD también pueden ser útiles para tratar, retrasar el inicio de los síntomas o ralentizar el avance de síntomas de deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada con el síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o acumulación de placas amiloides que comprenden A β 42

(US2007/0087363A1; Myriad Genetics).

5 El documento WO2005/011657 describe determinados derivados de piperazina útiles para inhibir la actividad de la SCD. Rodinov et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(42), 12969-12704) describen triazoles preparados por cicloadiciones catalizadas por cobre. El documento WO2006101521 describe derivados heterocíclicos útiles para modular la actividad de SCD. El documento WO2007009236 describe compuestos heteroaromáticos útiles como inhibidores de la actividad de SCD. El documento WO2009056556 describe 1,6-naftiridinas sustituidas útiles como inhibidores de la actividad de SCD.

El documento WO2006114313 describe compuestos de pirazol útiles como ligandos de receptores de prostaglandinas.

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



en donde:

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

R¹ representa:

15 fenilo sustituido con dos grupos independientemente seleccionados de:

halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro);

R² representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃) o -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃) (tal como -CH₂OCH₃);

R³ representa:

20 -heteroarilo C₅₋₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH-(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH-(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro);

R⁴ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃ o -C₂H₅);

25 R⁵ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃);

R⁶ representa -H o -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃);

R⁷ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃);

R⁸ representa -H o -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃); y

30 R⁹ representa -heterociclo C₆ (tal como morfolina o piperazina) que está opcionalmente sustituido con un grupo independientemente seleccionado de: -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

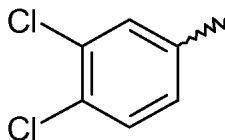
35 Se ha encontrado que dichos compuestos inhiben la actividad de SCD y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la SCD, tales como enfermedades o afecciones causadas por o asociadas con un perfil de lípidos plasmáticos anómalo, incluyendo la dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico; otras enfermedades cardiovasculares p. ej., enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis después de angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, trombosis, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado; trastornos de la piel, p. ej. eczema, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, formación o prevención de cicatrices queloides, y enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de 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 con el síndrome de

Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o acumulación de placas amiloides que comprenden A β 42.

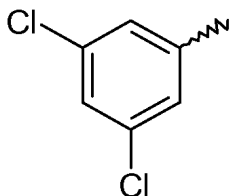
En un aspecto de la invención, X representa -CONH-. En otro aspecto de la invención, X representa -NHCO-. En otro aspecto de la invención, X representa -CH₂NH-.

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

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



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



En otro aspecto de la invención, R¹ representa fenilo

- 15 En otro aspecto de la invención, R² representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R² representa -alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de la invención, R² representa -alquilo C₁₋₃. En otro aspecto de la invención, R² representa -CH₃ (metilo). En otro aspecto de la invención, R² representa -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃). En otro aspecto de la invención, R² representa -CH₂OCH₃. En otro aspecto de la invención, R² representa hidrógeno o -alquilo C₁₋₃.

En un aspecto de la invención, R³ representa un -heteroarilo C₅₋₉ en donde el sustituyente opcional está en un átomo de carbono.

- 20 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₅ que contiene 5 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

- 30 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₅ que contiene 5 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluro).

- 35 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₅ que contiene 5 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃) o -halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -CF₃).

- 45 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₅ que contiene 5 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o

- son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquilo C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquilo C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).
- 5 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃) o -CO₂R⁴.
- 10 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃) o -CO₂R⁴.
- 15 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃) o -CO₂R⁴.
- 20 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃) o -CO₂R⁴.
- 25 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -OCH₃, o -CO₂(alquilo C₁₋₃).
- En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -OCH₃, o -CO₂(alquilo C₁₋₃).
- 30 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -OCH₃, -CO₂C₂H₅.
- 35 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -OCH₃, -CO₂C₂H₅.
- En otro aspecto de la invención, R³ representa benzotiazol o tiazolo-pirimidin, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -OCH₃, -CO₂C₂H₅.
- En otro aspecto de la invención, R³ representa benzotiazol o tiazolo-pirimidin, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -OCH₃, -CO₂C₂H₅.
- 40 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquilo C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquilo C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).
- 45 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₆ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquilo C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquilo C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).
- 50 En otro aspecto de la invención, R³ representa -heteroarilo C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquilo C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquilo C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)-O-
- 55

(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

5 En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃), -alcoxi C₁₋₃ (tal como -OCH₃), -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquilo C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH), -CHO, -(alquilo C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -CF₃), -O-halogenoalquilo C₁₋₃ (tal como -OCF₃), -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno (tal como cloro, bromo o fluoro).

10 En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -CO₂R⁴, -(alquilo C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH) o -C(=O)NR⁵R⁶.

En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de: -CO₂R⁴, -(alquilo C₁₋₆)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH) o -C(=O)NR⁵R⁶.

En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -CO₂R⁴, -(alquilo C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH) o -C(=O)NR⁵R⁶.

15 En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con uno o dos grupos independientemente seleccionados de: -CO₂R⁴, -(alquilo C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH) o -C(=O)NR⁵R⁶.

En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con un grupo independientemente seleccionados de: -CO₂R⁴, -(alquilo C₁₋₃)-OH (tal como -CH₂OH o -C₂H₄OH) o -C(=O)NR⁵R⁶.

20 En otro aspecto de la invención, R³ representa piridina opcionalmente sustituida con un grupo independientemente seleccionados de: -CO₂CH₃, -CH₂OH o -CONHCH₃.

En un aspecto de la invención, R⁴ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención, R⁴ representa -alquilo C₁₋₃. En otro aspecto de la invención, R⁴ representa -C₂H₅ (etilo). En otro aspecto de la invención, R⁴ representa -CH₃ (metilo).

25 En un aspecto de la invención, R⁵ representa hidrógeno. En otro aspecto de la invención R⁵ representa -alquilo C₁₋₃. 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 C₁₋₆. En otro aspecto de la invención R⁶ representa -alquilo C₁₋₃. En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -CH₃ (metilo). En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -CH(CH₃)₂ (isopropilo). En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -C₂H₅ (etilo). En otro aspecto de la invención, R⁶ representa -C₃H₇ (propilo).

30 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).

35 En un aspecto de la invención, R⁹ representa morfolina o piperazina opcionalmente sustituida con -alquilo C₁₋₆ (tal como -CH₃). En otro aspecto de la invención, R⁹ representa morfolina o piperazina opcionalmente sustituida con -alquilo C₁₋₃ (tal como -CH₃). En otro aspecto de la invención, R⁹ representa morfolina o piperazina sustituida con -CH₃ (metilo).

40 Cada uno de los aspectos de la invención es independiente salvo que se indique otra cosa. No obstante, el experto en la técnica entenderá que todas las permutaciones de los aspectos descritos están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos adecuados, convenientes e ilustrados descritos en la presente memoria. Por ejemplo, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X representa -CONH- y R² representa -CH₃.

45 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras (p. ej., pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y las mezclas de estos están incluidas dentro del alcance de la presente invención. La invención también se extiende a los isómeros conformacionales de compuestos de fórmula (I) y cualesquiera isómeros geométricos (*cis* y/o *trans*) de dichos compuestos. Igualmente se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras distintas de las mostradas en la fórmula y estas también están incluidas en el alcance de la presente invención.

50 Se observará que los compuestos racémicos de fórmula (I) opcionalmente se pueden resolver en sus enantiómeros individuales. Dichas resoluciones se pueden llevar a cabo de forma conveniente por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto racémico de fórmula (I) se puede resolver por HPLC preparativa quiral.

También se observará que los compuestos de la invención que existen como polimorfos y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

- Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a cadenas hidrocarbonadas 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” como se usa en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo. Sin embargo, cuando se define un resto de modo que el alquilo lleva un sustituyente, estará claro para el experto en la técnica por el contexto que el alquilo puede incluir alquileo, por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-) y propileno (-CH₂CH₂CH₂-).
- 5 Como se usa en la presente memoria, el término “alquil-OH” se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y un grupo hidroxilo. Por ejemplo, -(alquil C₁₋₆)-OH significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono y OH. En un aspecto de la invención, la cadena de alquilo en el -(alquil C₁₋₆)-OH es una cadena hidrocarbonada lineal que contiene el número especificado de átomos de carbono y un grupo hidroxilo.
- 10 Como se usa en la presente memoria, el término “alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de “alcoxi” como se usa en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi.
- 15 Como se usa en la presente memoria, el término “halógeno” o “halogeno-” se refiere a un átomo de flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).
- Como se usa en la presente memoria, el término “halogenoalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno, por ejemplo un grupo trifluorometilo y similares.
- 20 Como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- Como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo C₅₋₉” se refiere a un grupo cíclico aromático que contiene de 5 a 9 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, p. ej. isoxazol, oxazol, tiazolopirimidina, imidazol, tiazol, benzotiazol, tiadiazol, oxadiazol o piridina y más específicamente tiazol, benzotiazol, tiadiazol, oxazol, piridina y tiazolopirimidina. Esta definición incluye tanto sistemas de anillo monocíclicos como bicíclicos y estructuras bicíclicas una parte de las cuales al menos es aromática y la otra parte es saturada, parcial o totalmente insaturada.
- 25 Como se usa en la presente memoria, el término “-arilo C₆₋₁₀” significa un resto carbocíclico aromático que contiene de 6 a 10 átomos en el anillo. La definición incluye tanto sistemas de anillo monocíclicos como bicíclicos y estructuras bicíclicas una parte de las cuales al menos es aromática y la otra parte es saturada, parcial o totalmente insaturada. Los ejemplos de grupos arilo, aromáticos, incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, azuleno, azuleno, fluorenilo, más específicamente fenilo y naftilo, y más específicamente fenilo.
- 30 Como se usa en la presente memoria, el término “heterociclilo C₆” se refiere a un grupo cíclico que contiene 6 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, y en donde dicho grupo cíclico es saturado, parcial o totalmente insaturado, pero que no es aromático, p. ej., 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano o tiomorfolina y más específicamente morfolina y piperazina. Esta definición incluye estructuras bicíclicas con la condición de que el resto no sea aromático.
- 35 Los ejemplos de grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen: furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, homopiperazinilo, dioxanilo, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, benzotiofenilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo.
- 40 Como se usa en la presente memoria, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, estando permitidos múltiples grados de sustitución salvo que se exponga lo contrario.
- 45 Para evitar dudas, el término “independientemente” significa que cuando se selecciona más de un sustituyente de una serie de posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- 50
- 55

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

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

10 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, benzenosulfónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales farmacéuticamente no aceptables, p. ej., oxalatos, se pueden usar, por ejemplo para aislar compuestos de fórmula (I) y están incluidos dentro del alcance de esta invención. Se hace referencia a Berge et al. *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

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

Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I) están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales) y un disolvente. Dichos disolventes, para los propósitos de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a 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 también puede denominarse un hidrato.

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

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

30 Como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte en el cuerpo, p. ej., por hidrólisis en la sangre, en su 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 del 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 cualesquiera vehículos unidos covalentemente que liberan un compuesto de estructura (I) in vivo cuando se administra dicho profármaco a un paciente. Los profármacos en general se preparan modificando grupos funcionales de modo que dicha modificación se escinda in vivo dando el compuesto original. Los profármacos pueden incluir, por ejemplo, compuestos de esta invención en donde grupos hidroxilo o amina están unidos a cualquier grupo que, cuando se administre a un paciente, se escinda para formar los grupos hidroxilo o amina. Por lo tanto, los ejemplos representativos de los profármacos incluyen (pero no se limitan a) derivados de fosfonato, carbamato, acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales hidroxilo y amina de los compuestos de fórmula (I).

45 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 rompen fácilmente en el cuerpo humano para dar el ácido original o su sal. Un fosfonato se forma por reacción con ácido fosforoso (fosfónico), por métodos bien 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 bencenocarboxílico. Un carbamato es un éster de ácido carbámico.

50 En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
- 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo,
- 5-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo,
- 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo,

- 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{5-[(metiloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 {2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-il}acetato de metilo,
 5 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 {2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-5-metil-1,3-tiazol-4-il}acetato de etilo,
 10 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 6-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-3-piridinacarboxilato de metilo,
 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-4-piridinacarboxilato de metilo,
 Ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 15 Ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-1,3-oxazol-5-carboxílico,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{4-metil-5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-metil-5-[(3-metilbutil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 20 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-metil-5-[(1-metiletil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(etilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-[(2-(dimetilamino)etil)amino]carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(5-[(3-metilbutil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 25 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-[(2-(metiloxi)etil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 30 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(dimetilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(dimetilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 35 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-N-metil-4-piridinacarboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(etilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{4-metil-5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 40 N-[5-(Aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

N-[5-(Aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(2-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)-2-piridinil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-carboxamida, o
 10 {2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il}metanol.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención inhiben la actividad de la SCD y por lo tanto pueden ser útiles para regular los niveles de lípidos, p. ej., niveles plasmáticos de lípidos. Las enfermedades o afecciones causadas por o asociadas con un perfil plasmático de lípidos anómalo 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, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico. Otras enfermedades cardiovasculares para las que los compuestos de la presente invención son útiles incluyen enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis después de angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes y trombosis. Otras enfermedades o afecciones incluyen la esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado.

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

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

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento del deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada con el síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o acumulación de placas amiloides que comprenden Aβ42.

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones usadas en la presente memoria están descritos en el *Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17ª edición y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (ICD-10).

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento médico.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o una afección susceptible de mejora mediante un inhibidor de SCD.

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

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

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

En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o una afección

susceptible de mejora mediante un inhibidor de SCD en un mamífero, incluyendo un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento y/o prevención del acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, cáncer, dislipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

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

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento y/o prevención del acné.

En un aspecto, se describe un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o una afección susceptible de mejorar mediante un inhibidor de SCD, cuyo método comprende administrar a un sujeto, por ejemplo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se describe un método para tratar y/o prevenir el acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, cáncer, dislipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cuyo método comprende administrar a un sujeto, por ejemplo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se describe un método para tratar y/o prevenir el acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, cáncer, dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes de tipo II y/o esteatosis hepática, cuyo método comprende administrar a un sujeto, por ejemplo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se describe un método para tratar y/o prevenir el acné, cuyo método comprende administrar a un sujeto, por ejemplo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

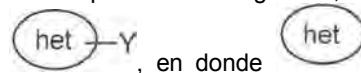

Se apreciará que la referencia a "tratamiento" y "terapia" incluye el tratamiento agudo o profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos.

Puesto que los compuestos de la invención se dirigen a usar en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85% pura, en especial al menos 98% pura (los % son en peso/peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

Los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) forman aspectos adicionales de la invención. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se han definido antes salvo que se especifique otra cosa. A lo largo de la memoria descriptiva, las fórmulas generales se designan por números romanos (I), (II), (III), (IV) etc.

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

En un procedimiento general, los compuestos de fórmula (I), en donde X representa -CONH- y R^3 representa


 en donde  representa -heteroarilo C_{5-9} e Y representa -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-6} , $-CO_2R^4$, $-C(=O)NR^5R^6$, $-C(=O)NH(\text{alquil } C_{1-3})-NR^7R^8$, $-C(=O)NH(\text{alquil } C_{1-3})-O-(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-C(=O)NH(\text{alquil } C_{1-3})-OH$, $-C(=O)R^9$, $-(\text{alquil } C_{1-6})-OH$, $-C=O$, $-CHO$, $-(\text{alquil } C_{1-3})-CO_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-(\text{alquil } C_{1-3})-O-(\text{alquilo } C_{1-3})$, -halogenoalquilo C_{1-6} , -O-halogenoalquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -cicloalquilo C_{3-6} o halógeno (fórmula (Ia)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 1, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) y compuestos de fórmula (III). La reacción se lleva a cabo de forma adecuada en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU o EDCI y una base tal como DIPEA o NEt_3 en un disolvente adecuado tal como DMF (de forma adecuada de temperatura ambiente a 40°C).

Esquema 1

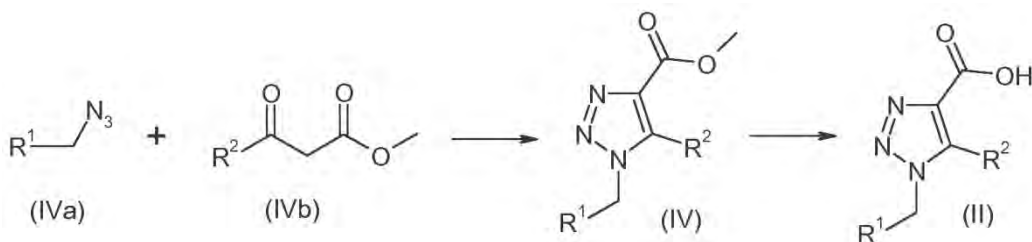


Por consiguiente, en un aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (Ia) haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II), en donde R^1 y R^2 se han definido antes, con compuestos de

5 fórmula (III) en donde  e Y se han definido antes, en presencia de un agente de acoplamiento.

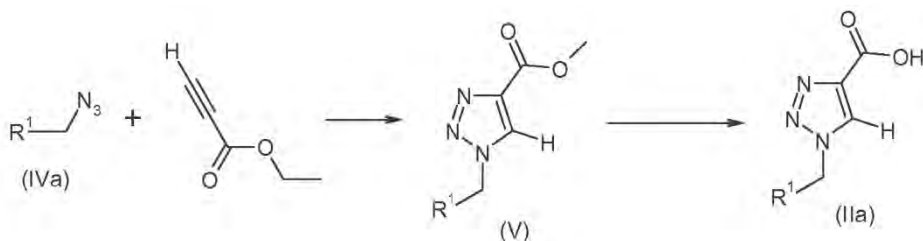
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 2 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IVa) y compuestos de fórmula (IVb). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como DMF o DMSO (adecuadamente a 40-80°C) y le sigue 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 temperatura de reflujo).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (II), en donde R^2 representa H (fórmula (IIa)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 3 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IVa) y 2-propinoato de etilo en un disolvente adecuado tal como etanol a reflujo y le sigue la saponificación de los compuestos de fórmula (V) en condiciones básicas tales como hidróxido sódico, en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol (adecuadamente a temperatura de reflujo).

Esquema 3



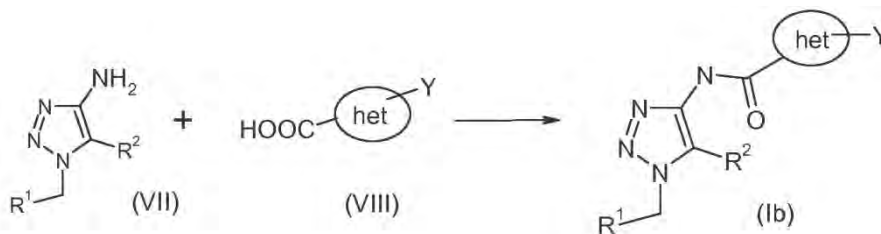
20 Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 4 por reacción de haluro de bencilo de cloro o bromo (VI) con azida sódica en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMF (adecuadamente de temperatura ambiente a 80°C).

Esquema 4



5 Los compuestos de fórmula (I), en donde X representa -NHCO- y R³ representa , en donde e Y se han definido antes (fórmula (Ib)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 5, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VII) y compuestos de fórmula (VIII). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU y una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DCM y DMF (adecuadamente de temperatura ambiente a 40°C).

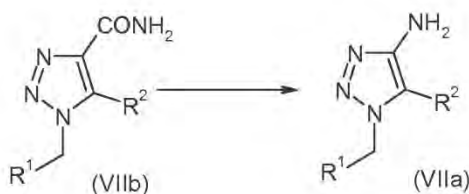
Esquema 5



10 Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (Ib) haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VII), en donde R¹ y R² se han definido antes, con compuestos de fórmula (VIII) en donde e Y se han definido antes, en presencia de un reactivo de acoplamiento.

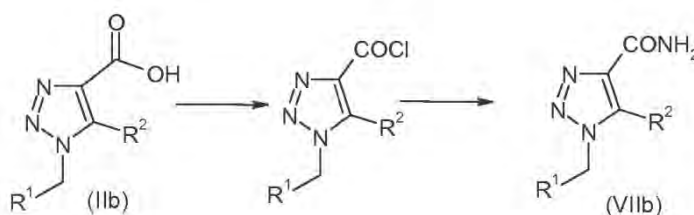
15 Los compuestos de fórmula (VII), en donde R² representa H, -alquilo C₁₋₆ o -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), (fórmula (VIIa)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 6, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIIb) en presencia de bromo y una base tal como hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como agua (adecuadamente de 40° a 80°C).

Esquema 6



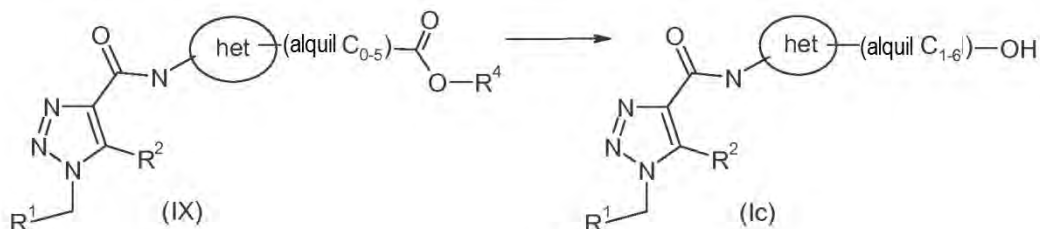
20 Los compuestos de fórmula (VIIb), en donde R² representa H, -alquilo C₁₋₆ o -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 7, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II), en donde R² representa -CH₃ (fórmula (IIb)), en presencia de cloruro de tionilo en cloroformo a temperatura ambiente, seguido de reacción con amoníaco acuoso en acetonitrilo sobre hielo (p. ej., de -5 a 5°C).

Esquema 7



Los compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{het}-(\text{alquil } C_{1-6})-\text{OH}$ y het se define como antes (fórmula (Ic)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 8, por reducción de la función éster ($-\text{COOR}^4$) de los compuestos de fórmula (IX) en presencia de DIBAL-H en una solución de tolueno. La reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente tal como THF a temperatura ambiente.

5 Esquema 8



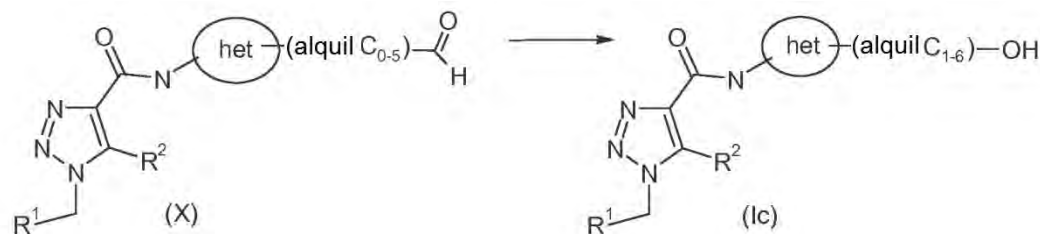
Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula

(Ic) por reducción de la función éster ($-\text{COOR}^4$) de compuestos de fórmula (IX) en donde R^1 , R^2 y het se han definido antes.

10 Los compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{het}-(\text{alquil } C_{1-6})-\text{OH}$ $\text{het}-(\text{alquil } C_{1-3})-\text{OH}$,

y het se define como antes (fórmula (Ic)), también se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 9 por reducción de la función aldehído ($-\text{CHO}$) de los compuestos de fórmula (X) en presencia de borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como DCM/MeOH a temperatura ambiente.

Esquema 9

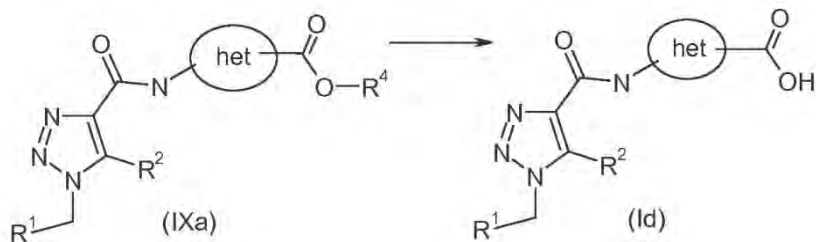


15 Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula

(Ic) por reducción de la función aldehído ($-\text{CHO}$) de los compuestos de fórmula (VIIIa) en donde R^1 , R^2 y het se han definido antes.

20 Los compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{het}-\text{CO}_2\text{H}$ y het se define como antes (fórmula (Id)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 10 por saponificación de la función éster ($-\text{COOR}^4$) de compuestos de fórmula (IXa) en condiciones básicas en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a reflujo.

Esquema 10



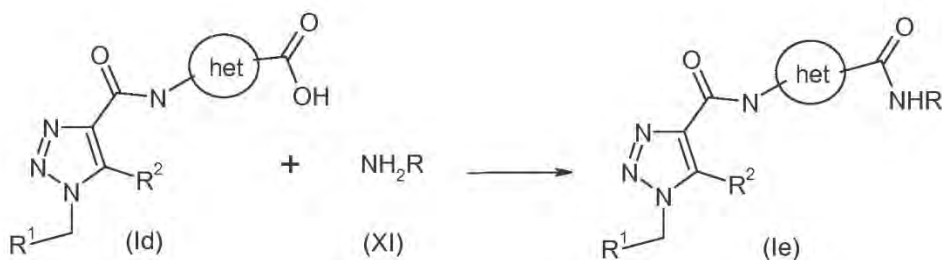
Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula

5 (Id) por saponificación de la función éster (-COOR⁴) de compuestos de fórmula (IXa) en donde R¹, R² y **het** se han definido antes.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R³ representa **het**-CONHR y **het** se define como antes (fórmula (Ie)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 11 haciendo reaccionar compuestos de

10 fórmula (Id), en donde **het** se define como antes, y compuestos de fórmula (XI), en donde R representa -R⁵R⁶, -(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃) o -(alquil C₁₋₃)-OH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU y base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DMF (adecuadamente a temperatura ambiente o a 40°C).

Esquema 11

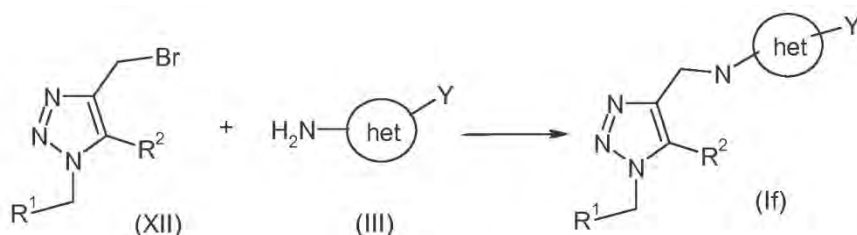


Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula


15 (Ie) haciendo reaccionar compuestos de fórmula (Id), en donde R¹, R² y **het** se han definido antes, con compuestos de fórmula (XI) en donde R se ha definido antes, en presencia de un agente de acoplamiento.

20 Los compuestos de fórmula (I), en donde X representa -CH₂N- y R³ representa **het**-Y, en donde **het** e Y se definen como antes (fórmula (If)), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 12, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XII) y compuestos de fórmula (III) en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, adecuadamente a 40°C.

Esquema 12

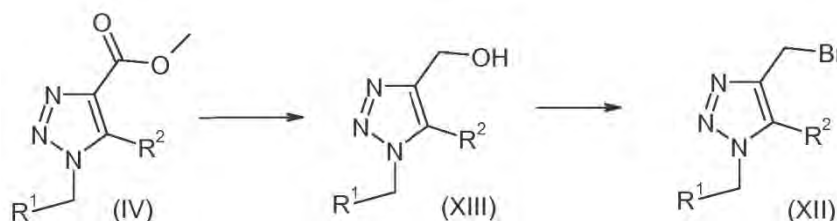


Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (If) haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XII), en donde R¹ y R² se han definido antes, con compuestos de

fórmula (III) en donde  e Y se han definido antes, en presencia de una base.

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 13 por reducción de compuestos de fórmula (IV) usando DIBAL en un disolvente adecuado tal como THF a temperatura ambiente para dar el compuesto (XIII), seguido de bromación de compuestos de fórmula (XIII) con PBr₃ en un disolvente adecuado tal como diclorometano adecuadamente a temperatura ambiente.

Esquema 13



Los compuestos de fórmula (III), (IVb) (VI), (VIII) y (XI) son compuestos disponibles en el comercio o se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (IX), (IXa) y (X) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 1.

Se encuentran más detalles para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la sección de ejemplos en lo sucesivo.

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 compuestos de la invención se pueden preparar por un procedimiento de "división y mezcla" combinatoria o por múltiples síntesis paralelas usando química en fase de disolución o en fase sólida, por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la invención.

Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales, puede ser necesario y/o conveniente proteger uno o más grupos sensibles en la molécula o el compuesto intermedio adecuado para prevenir reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para usar de acuerdo con la presente invención son bien conocidos para los expertos en la técnica y se pueden usar de una forma convencional. 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). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (p. ej., formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (p. ej., benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de 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 diferentes compuestos intermedios usados en el procedimiento mencionado antes, incluyendo pero no limitado a determinados compuestos de fórmula (II), (V), constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) o su sal o sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona, por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su farmacéuticamente aceptable junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos preferidos se seleccionan de la lista: un inhibidor de transferasa de éster de colesterol (inhibidores de CETP), un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, 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 la AcilCoA:colesterol aciltransferasa (inhibidor de ACAT), un antagonista de cannabinoides 1 y un secuestrante de ácidos biliares. Otros agentes terapéuticos preferidos se seleccionan de la lista de un corticosteroide, un derivado de vitamina D3, un retinoide, un inmunomodulador, un antiandrógeno, un agente queratolítico, un antimicrobiano, un agente quimioterapéutico de platino, un antimetabolito, hidroxiaurea, un taxano, un alterador mitótico, una antraciclina, dactinomicina, un agente alquilante y un inhibidor de colinesterasa.

- 5 Cuando el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable 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 adecuadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y afección del paciente y finalmente dependerá del criterio del médico o veterinario que atiende.
- 10 Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar de forma conveniente para usar en forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, por cualquier vía adecuada.
- 15 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 diferente composición farmacéutica.
- 20 Cuando se combinan en la misma formulación, se observará que los dos componentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de manera conocida para dichos compuestos en la técnica.
- La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o su sal o sales farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más excipientes.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en formas farmacéuticas convencionales preparadas combinando un compuesto de la invención con vehículos o diluyentes farmacéuticos convencionales, de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea adecuado para la preparación deseada.
- 25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para administrar por cualquier vía, e incluye aquellas en una forma adaptada para la administración oral, tópica o parenteral a mamíferos incluyendo seres humanos.
- Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.
- 30 Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, como dispersiones, lociones, cremas, geles, pastas, polvos, pulverizadores de aerosol, jarabes o pomadas, sobre esponjas o aplicadores de algodón, y soluciones o suspensiones en un líquido acuoso, líquido no acuoso, emulsión de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite.
- 35 Las cremas, lociones o pomadas se pueden preparar como productos para aclarar o dejarlos puestos, así como productos de tratamiento de dos etapas para usar con otras composiciones limpiadoras o de tratamiento de la piel. Las composiciones se pueden administrar como un producto para aclarar en una forma en mayor concentración, tal como un gel, y después un producto para dejar puesto en una concentración menor para evitar la irritación de la piel. Los expertos en la técnica conocen bien cada una de estas formas, de modo que se pueden preparar fácilmente formas farmacéuticas para incorporar la composición farmacéutica de la invención.
- 40 Las pomadas son formulaciones semisólidas basadas en hidrocarburos que contienen fármacos disueltos o suspendidos. Las cremas y lociones son sistemas de emulsión semisólidos y el término se aplica tanto a agua/aceite como aceite/agua. Las formulaciones en gel son sistemas semisólidos en los que una fase líquida está atrapada en una matriz polimérica.
- 45 A modo de ejemplo no limitante, las pomadas pueden contener uno o más vehículos hidrófobos seleccionados, por ejemplo, de parafina 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 propilenglicol y polietilenglicol en combinación con un sistema tensioactivo/cotensioactivo adecuado. Las composiciones vehículo de las cremas o lociones típicamente se basan en agua, parafina blanca blanda y un sistema tensioactivo/cotensioactivo adecuado, en combinación con otros vehículos/componentes seleccionados de, por ejemplo, propilenglicol, butilenglicol-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 no de silicona. Los geles se pueden formular, a modo de ejemplo, usando alcohol isopropílico o alcohol etílico, propilenglicol y agua con un agente gelificante tal como hidroxietilcelulosa, adecuadamente en combinación con componentes minoritarios, por ejemplo,
- 50 uno o más de butilenglicol y un agente humectante tal como un poloxémero.
- 55 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 peroxilino carbónico sódico, proteína de trigo, aminoácidos de queratina del cabello, o mezclas de los mismos.

- 5 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender también aditivos convencionales y adyuvantes para aplicaciones dermatológicas, tales como conservantes, ácidos o bases usados como excipientes para tamponamiento de pH y antioxidantes.

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

15 Un tipo adecuado de parche transdérmico para usar en los métodos de la presente invención abarca un parche transdérmico adecuado que incluye una capa de soporte que no es permeable, una capa de superficie que es permeable, una capa adhesiva que recubre sustancialmente de forma continua la capa de superficie permeable, y un depósito situado o entremedias de la capa de soporte y la capa de superficie permeable, de modo que la capa de soporte se extiende alrededor de los lados del depósito y se une a la capa de superficie permeable en los bordes de la capa de superficie permeable. El depósito contiene un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, solo o en combinación, y está en contacto fluido con la capa de superficie permeable. El parche transdérmico se adhiere a la piel por la capa adhesiva sobre la capa de superficie permeable, de modo que la capa de superficie permeable está en contacto sustancialmente continuo con la piel cuando el parche transdérmico se adhiere a la piel. Aunque el parche transdérmico se adhiere a la piel del sujeto, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, contenido en el depósito del parche transdérmico se transfiere a través de la capa de superficie permeable, desde el depósito a través de la capa adhesiva, y a la piel del paciente. El parche transdérmico puede incluir también opcionalmente uno o más agentes que potencian la penetración, en el depósito que potencian la penetración del compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a través de la piel.

Los ejemplos de materiales adecuados que puede comprender la capa de soporte, son bien conocidos en la técnica del suministro mediante parches transdérmicos, y se puede usar cualquier material de capa de soporte convencional en el parche transdérmico de la presente invención.

Los agentes potenciadores de la penetración adecuados son bien conocidos en la técnica también. Los ejemplos de agentes potenciadores de la penetración convencionales incluyen alcoholes tales como etanol, hexanol, ciclohexanol y similares, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, isorpropilbenceno; aldehídos y cetonas tales como ciclohexanona, acetamida, N,N-di(alquil inferior)acetamidas tales como N,N-dietilacetamida, N,N-dimetilacetamida, N-(2-hidroxietil)acetamida, ésteres tales como N,N-di(alquil inferior)-sulfóxidos; aceites esenciales tales como propilenglicol, glicerina, monolaurato de glicerina, miristato de isopropilo y oleato de etilo, salicilatos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden ser en forma de presentación de unidosis, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo, estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar en forma de un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. 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 arábiga; 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 propilo o ácido sórbico, y, si se desea agentes de sabor y colorantes convencionales.

Las preparaciones para la administración oral se pueden formular adecuadamente para dar liberación controlada/prolongada del compuesto activo.

- 55 Los supositorios contendrán bases para supositorios convencionales, p. ej., manteca de cacao u otro glicérido.

Para la administración parenteral, las formas farmacéuticas unitarias fluidas se preparan usando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usados, se puede suspender o disolver en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para

inyección y esterilizar por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

Ventajosamente, agentes tales como un anestésico local, conservante y agentes de tamponamiento, se pueden disolver en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de introducirla en el vial y separar el agua a vacío. Después el polvo liofilizado seco se sella en el vial y se puede suministrar el vial y un vial con agua para inyección que acompaña para reconstituir el líquido antes de usar. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo y la esterilización no se puede llevar a cabo por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a etilenglicol antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

- 5 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en peso, preferiblemente 10-60% en peso, del principio activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente 50-500 mg de principio activo. La dosis usada para el tratamiento humano adulto preferiblemente estará en el intervalo de 100 a 3000 mg por día, por ejemplo 1500 mg por día dependiendo de la vía y frecuencia de administración. Dicha dosis corresponde de 1,5 a 50 mg/kg por día. Adecuadamente la dosis es de 5 a 20 mg/kg por día.

- 15 El experto en la técnica reconocerá que la cantidad y separación óptimas de las dosis individuales de un compuesto de la invención estarán determinadas por la naturaleza y el grado de la afección que se va a tratar, la forma, vía y sitio de administración y el mamífero en particular que se va a tratar, y dichos óptimos se pueden determinar por técnicas convencionales. El experto en la técnica apreciará que el tratamiento óptimo, es decir, el número de dosis de un compuesto de la invención dado por día para un número definido de días, lo pueden determinar los expertos en la técnica usando ensayos convencionales de determinación del tratamiento.

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

La siguiente es una lista de las definiciones usadas.

25 Definiciones

- APTS Ácido paratoluenosulfónico
 DCM Diclorometano
 DIBAL Solución de hidruro de diisobutilaluminio
 DIPEA Diisopropiletilamina
 30 DME 1,2-Dimetoxietano
 DMF Dimetilformamida
 DMSO Dimetilsulfóxido
 EDCI N3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina, hidrocloreuro
 EtOH Etanol
 35 HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 HCl Ácido clorhídrico
 HOBt Hidroxibenzotriazol
 NaOH Hidróxido sódico
 NEt3 Trietilamina
 40 NH4Cl Cloruro amónico
 PBr3 Tribromuro de fósforo
 Pd tetrakis Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
 Pd/C Paladio (0) sobre carbón
 THF Tetrahidrofurano
 45 Independientemente de cómo se representa la preparación de los compuestos en la presente memoria descriptiva,

no se pueden extraer inferencias de que se usen lotes particulares (o mezclas de dos o más lotes) de compuestos intermedios en la siguiente etapa de preparación. Los ejemplos y compuestos intermedios están dirigidos a ilustrar rutas sintéticas adecuadas para la preparación de los mismos, para ayudar a que los expertos entiendan la presente invención.

- 5 Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento “similar”, como apreciará el experto en la técnica, dicho procedimiento puede implicar variación minoritaria, por ejemplo, la temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de tratamiento o condiciones de purificación cromatográfica.

Métodos analíticos de LC-MS

- 10 La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna X-terra MS C18 (2,5 μm 3 * 30 mm d.i.) eluyendo con acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100% usando el siguiente gradiente de elución: de 0 a 4 minutos, de 5 a 100% de B; 4 a 5 minutos, 100% de B con 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 los modos de ionización por electropulverización positiva [ES+ para dar el ion molecular MH^+ molecular ion] o ionización por electropulverización negativa [ES- para dar el ion molecular $(\text{M-H})^-$ molecular ion].

- 15 Métodos analíticos de LC-HRMS

- 20 La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Uptisphere-hsc (3 μm 30 * 3 mm d.i.) eluyendo con acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100% (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución: de 0 a 0,5 minutos, 5% de B; de 0,5 a 3,5 minutos, de 5 a 100% de B; de 3,5 a 4 minutos, 100% de B; de 4 a 4,5 minutos, de 100 a 5% de B; de 4,5 a 5,5 minutos, 5% de B, con un caudal de 1,3 ml/min con una temperatura de 40°C.

Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando los modos de ionización por electropulverización positiva [ES+ para dar el ion molecular MH^+ molecular ion] o ionización por electropulverización negativa [ES- para dar el ion molecular $(\text{M-H})^-$ molecular ion].

Método analítico de GC-MS

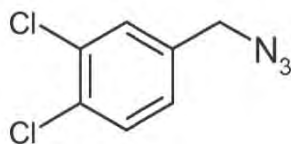
- 25 La GC analítica se llevó a cabo en una columna DB-1ms (Agilent Technologies), 0,1 μm 10m * 0,1 mm d.i.) eluyendo con un flujo de helio de 0,5 ml/min y presión a 3,4 bar y con un gradiente de temperatura: de 0 a 0,35 min, 100°C; de 0,35 min a 6 min, de 100°C a 250°C (rampa de 80°C/min).

Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Agilent Technologies G5973 usando ionización por impacto electrónico.

- 30 Ejemplos y compuestos intermedios de apoyo

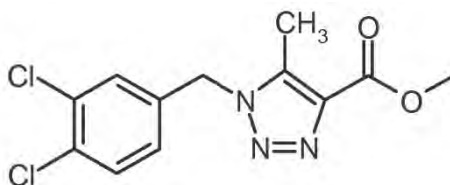
La invención se ilustra mediante los ejemplos no limitantes descritos a continuación.

Compuesto intermedio 1: (3,4-Diclorofenil)metil-azida



- 35 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 EtOAc (100 ml X 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por destilación para dar el compuesto del título en forma de un aceite (14 g, rendimiento cuantitativo). LC/MS: m/z 203 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Rt: 2,26 min.

Compuesto intermedio 2: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

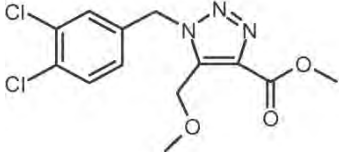


- 40

5 A una suspensión de carbonato potásico molido (38,7 g, 0,28 mol) en DMSO (100 ml) se añadió el compuesto intermedio 1 (14 g, 0,07 mol) y acetoacetato de metilo (12,1 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 días. 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 por destilación para dar el compuesto del título en forma de cristales sólidos blancos (14 g, 67%). LC/MS: m/z 301 (M+H)⁺. Rt: 1,97 min.

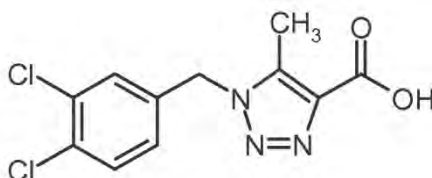
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el compuesto intermedio 2:

Tabla 1

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Compuesto intermedio 3 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo		(3,4-Diclorofenil)metil-azida (Compuesto intermedio 1) y 4-(metiloxi)-3-oxobutanoato de etilo	LC/MS: m/z 330 (M+H) ⁺ , Rt: 3,12 min

10

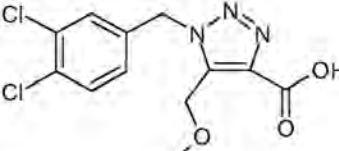
Compuesto intermedio 4: Ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



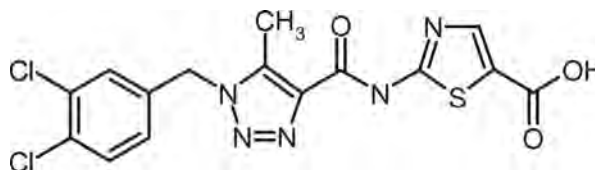
15 A una mezcla de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 2) (9 g, 0,03 mol) en metanol (200 ml) se añadió NaOH (2,4 g) y agua. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y se evaporó el disolvente. El residuo se extrajo con DCM (dos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

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el compuesto intermedio 4:

20 Tabla 2

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Compuesto intermedio 5 Ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico		1-[(3,4-diclorofenil) metil]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 3)	LC/MS: m/z 316 (M+H) ⁺ , Rt: 2,22 min

Compuesto intermedio 6: Ácido 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico



25 Una mezcla de 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 4) (0,403 g, 0,95 mmol) y una disolución de NaOH 1 N (10 ml, 9,5 mmol) en EtOH se agitó a temperatura de reflujo durante 2 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 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (326 mg,

83%). LC/MS: m/z 412 (M+H)⁺. Rt: 2,48 min.

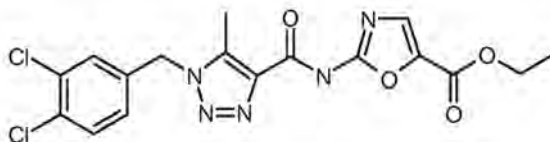
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el compuesto intermedio 6:

Tabla 3

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Compuesto intermedio 7 Ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-piridinacarboxílico		2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-piridinacarboxilato de metilo (ejemplo 15)	LC/MS: m/z 406 (M+H) ⁺ , Rt: 2,47 min

5

Compuesto intermedio 8: 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo



10 Una mezcla de ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) (1 g, 3,4 mmol), 2-amino-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (0,82 g, 5,2 mmol), HOBt (0,708 g, 5,2 mmol), EDCI (1,005 g, 5,2 mmol) y NEt₃ (730 µl, 5,2 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción no se había completado y se añadieron 2,5 eq de EDCI y HOBt y la reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 14 días adicionales. De nuevo se obtuvo una reacción no completada. 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 por cromatografía en columna ultrarrápida a vacío eluyendo con DCM/MeOH (90/10) para dar después de cristalización en éter diisopropílico, el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (98 mg, 6%). LC/MS: m/z 424 (M+H)⁺. Rt: 3,17 min.

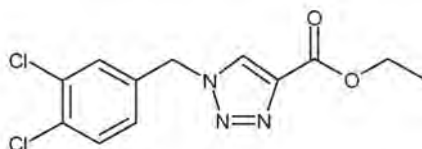
15

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el compuesto intermedio 8:

20 Tabla 4

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Compuesto intermedio 9 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 5) y 2-amino-1,3-tiazol-5-carbaldehído	LC/MS: m/z 426 (M+H) ⁺ , Rt: 3,15 min

Compuesto intermedio 10: 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

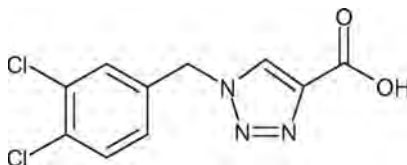


25 A una disolución de 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno (2 g, 8,3 mmol), en DMF (30 ml) se añadió azida sódica (0,65 g, 1,2 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. El disolvente después se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó el disolvente. El compuesto azido bruto se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió 2-propinoato de etilo (1 ml, 1,2 eq). La reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 horas. La reacción no se había completado y se añadieron 0,3 ml de 2-propinoato de etilo y la reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 horas más. Se evaporó el etanol y la reacción se disolvió en DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM y DCM/MeOH 99/1 para dar el compuesto de título en forma de un

30

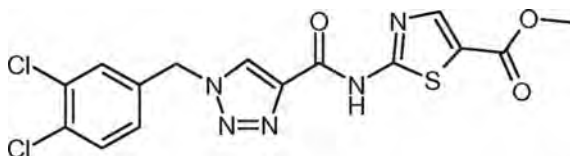
sólido blanco (1,5 g, 60%). LC/MS: m/z 300 (M+H)⁺. Rt: 3,12 min.

Compuesto intermedio 11: Ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



5 Una disolución de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (compuesto intermedio 10) (1,5 g, 5 mmol) y una solución de NaOH 1 N (7,5 ml, 1,5 eq) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 48 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1 N (15 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,25 g, 92%). LC/MS: m/z 272 (M+H)⁺. Rt: 2,05 min.

10 Compuesto intermedio 12: 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



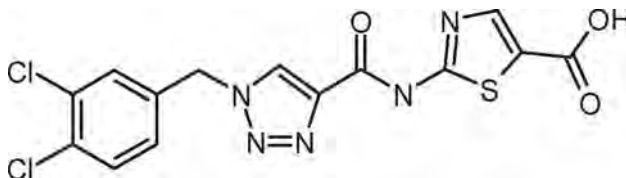
15 Una mezcla de ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 11) (1 g, 3,6 mmol), 2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (0,58 g, 3,6 mmol), HATU (1,82 g, 1,3 eq) y DIPEA (0,9 ml, 1,3 eq) en DMF (50 ml) se agitó a 40°C durante 3 días. Se evaporó el disolvente y el residuo se lavó con agua y se extrajo con DCM. Se formó un precipitado, se filtró y se trituró con una mezcla de metanol/acetonitrilo. Después de filtración, el sólido amarillo se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (644 mg, 44%). LC/MS: m/z 412 (M+H)⁺. Rt: 3,21 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el compuesto intermedio 12:

20 Tabla 5

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Compuesto intermedio 13 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 11) y 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo	LC/MS: m/z 438 (M-H) ⁺ Rt: 3,55 min

Compuesto intermedio 14: Ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico



25 Una disolución de 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 12) (0,644 g, 1,6 mmol) y una disolución de NaOH 1 N (4,7 ml, 3 eq) en etanol (40 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 3 días. Se evaporó el disolvente y el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1 N (5 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,19 g, 30,5%). El filtrado contenía una gran cantidad del compuesto del título. LC/MS: m/z 398 (M+H)⁺. Rt: 2,35 min.

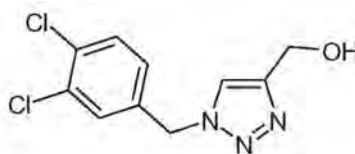
30

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el compuesto intermedio 14:

Tabla 6

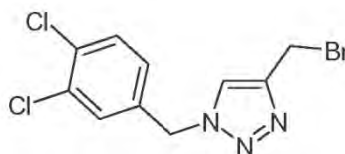
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Compuesto intermedio 15 ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico		2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto intermedio 13)	LC/MS: m/z 412 (M+H) ⁺ , Rt: 2,41 min

Compuesto intermedio 16: {1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol



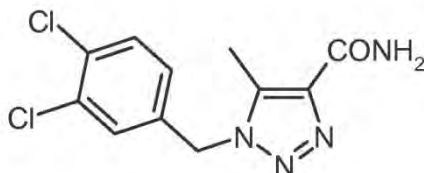
- 5 A una disolución de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (compuesto intermedio 10) (0,33 g, 1,09 mmol) en THF se añadió una disolución de DIBAL-H 1 M en tolueno (2,3 ml, 2,1 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción no se había completado. Se añadieron dos equivalentes más de una disolución de DIBAL-H 1 M en tolueno y la reacción se agitó durante 18 horas adicionales. Se añadió NH₄Cl sólido seguido de agua y la fase acuosa se extrajo con éter, acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco después de recristalización en éter isoropílico (170 mg, 60%). LC/MS: m/z 258 (M+H)⁺ Rt: 2,45 min.
- 10

Compuesto intermedio 17: 4-(Bromometil)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol



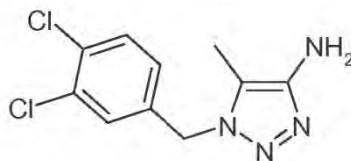
- 15 A una disolución de {1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (compuesto intermedio 16) (0,17 g, 0,66 mmol) en DCM se añadió PBr₃ (125 µL, 2 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua, seguido de NaHCO₃ sólido. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (0,21 g, 99%) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC/MS: m/z 320 (M-H)⁺. Rt: 2,13 min.

Compuesto intermedio 18: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



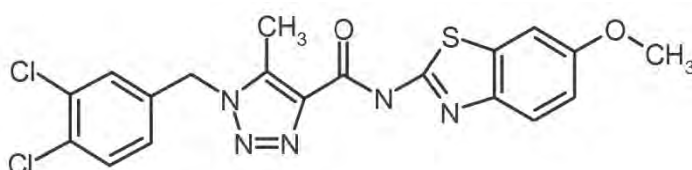
- 20 A una disolución de (ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico) compuesto intermedio 4 (14 g, 48,9 mmol), en cloroformo (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas y se 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 dar 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.
- 25

Compuesto intermedio 19: 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), enfriada en un baño de hielo-sal, se añadió bromo (6,3 g, 39,16 mmol) y a 0°C, se añadió 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (compuesto intermedio 18) (9,3 g, 32,63 mmol) durante 4 horas con agitación energética. La mezcla de reacción después 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 por HPLC para dar el compuesto del título (3,45 g, 41,14%). LC/MS: m/z 257 (M+H)⁺. Rt: 2,25 min.

Ejemplo 1: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



10 Una mezcla de ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) (0,1 g, 0,35 mmol), 2-amino-6-metoxibenzotiazol (0,062 g, 0,35 mmol), HATU (0,082 g, 0,45 mmol) y DIPEA (85 µl, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 45°C durante 3 días. Se evaporó el disolvente 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 por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (99/1) para dar después de trituración en éter diisopropílico, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 10%). HRMS calculado para C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₂S (M+H)⁺ 448,0402, encontrado: 448,0403, Rt: 3,31 min. P.f.: 225°C.

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

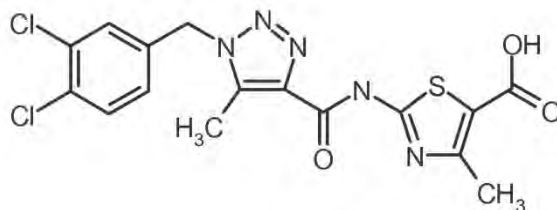
Tabla 7

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 2 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo	HRMS calculado para C ₁₈ H ₁₇ C ₂ N ₅ O ₃ S Teórico: 454,0507 Encontrado: 454,0539 Rt: 3,34 min
Ejemplo 3 5-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y éster etílico del ácido 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico	HRMS calculado para C ₁₆ H ₁₄ C ₂ N ₆ O ₃ S Teórico: 441,0303 Encontrado: 441,0278 Rt: 2,80 min P.f.: 203,8°C
Ejemplo 4 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-aminotiazol-5-carboxilato de metilo	HRMS calculado para C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ S Teórico: 426,0194 Encontrado: 426,0222 Rt: 3,03 min P.f.: 212°C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 5 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-amino-1,3-tiazol-5-carbaldehído	HRMS calculado para $C_{15}H_{11}Cl_2N_5O_2S$ Teórico: 396,0089 Encontrado: 396,0103 Rt: 2,86 min P.f.: >260°C
Ejemplo 6 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina	HRMS calculado para $C_{14}H_{12}Cl_2N_6O_2$ Teórico: 367,0477 Encontrado: 367,0500 Rt: 2,46 min P.f.: 192,2°C
Ejemplo 7 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{5-[(metiloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 5-[(metiloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina	HRMS calculado para $C_{15}H_{14}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 413,0354 Encontrado: 413,0363 Rt: 2,79 min P.f.: 178,3°C
Ejemplo 8 {2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-il}acetato de metilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de metilo	HRMS calculado para $C_{17}H_{15}Cl_2N_5O_3S$ Teórico: 440,0351 Encontrado: 440,0373 Rt: 2,96 min P.f.: 158°C
Ejemplo 9 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo	HRMS calculado para $C_{18}H_{14}Cl_2F_3N_5O_3S$ Teórico: 508,0225 Encontrado: 508,0252 Rt: 3,5 min P.f.: 155°C
Ejemplo 10 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-amina	HRMS calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2N_5OS$ Teórico: 396,0453 Encontrado: 396,0464 Rt: 3,19 min P.f.: 210,4°C
Ejemplo 11 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino}-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-amino-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo	HRMS calculado para $C_{21}H_{17}Cl_2N_5O_3S$ Teórico: 490,0507 Encontrado: 490,0527 Rt: 3,49 min P.f.: 199°C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 12 {2-[(1-(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}acetato de etilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y (2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo	HRMS calculado para $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O_3S$ Teórico : 468,0664 Encontrado: 468,0685 Rt: 3,2 min P.f.: 125°C
Ejemplo 13 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-amino[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona	HRMS calculado para $C_{16}H_{11}Cl_2N_7O_3S$ Teórico : 449,9943 Encontrado: 449,9927 Rt: 2,36 min P.f.: 279,9°C
Ejemplo 14 6-[(1-(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-3-piridinacarboxilato de metilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 6-amino-3-piridinacarboxilato de metilo	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_3$ Teórico : 420,0630 Encontrado: 420,0626 Rt: 3,2 min P.f.: 179°C
Ejemplo 15 2-[(1-(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-4-piridinacarboxilato de metilo		ácido 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 4) y 2-amino-4-piridinacarboxilato de metilo	HRMS calculado para $C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_3$ Teórico : 420,0630 Encontrado: 420,0633 Rt: 3,18 min P.f.: 172°C

Ejemplo 16: Ácido 2-[(1-(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico



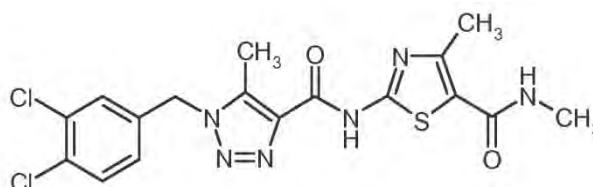
- 5 Una mezcla de 2-[(1-(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 2) (0,482 g, 1,06 mmol) y una disolución de NaOH 1 N (5,5 ml, 5,5 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 50°C durante 45 min. La reacción no se había completado, se añadió una disolución de NaOH 1 N (20 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h 30 a 50°C. Se evaporó el disolvente y el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1 N (25 ml) a pH=1. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se coevaporó con etanol. El sólido se recrystalizó en metanol y se lavó con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (418 mg, 92%). HRMS calculado para $C_{16}H_{13}Cl_2N_5O_3S$ (M+H)⁺ 426,0194, Encontrado: 426,0165, Rt: 2,24 min. P.f.: 262,6°C.
- 10

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el ejemplo 16:

Tabla 8

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 17 Ácido 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-oxazol-5-carboxílico		2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 8)	HRMS calculado para $C_{15}H_{11}Cl_2N_5O_4$ Teórico : 396,0266 Encontrado: 396,0289 Rt: 2,07 min P.f.: 201,8°C

Ejemplo 18: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5

10

Una mezcla de ácido 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) (0,15 g, 0,35 mmol), metilamina (96 μ L, 2,46 mmol), HATU (0,268 g, 0,70 mmol) y DIPEA (80 μ L, 0,46 mmol) en DMF se agitó a 40°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se lavó con agua y se extrajo con DCM (volumen grande). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (95/5) para dar después de cristalización el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33 mg, 21%). HRMS calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_6O_2S$ (M+H)⁺ 439,0511, Encontrado: 439,0548, Rt: 2,69 min. P.f.: 218,5°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el ejemplo 18:

15 Tabla 9

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 19 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-metil-5-[(3-metilbutil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) e isopentilamina	HRMS calculado para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 495,1137 Encontrado: 495,1167 Rt: 3,22 min. P.f.: 174,3°C
Ejemplo 20 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-metil-5-[(1-metiletil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) e isopropilamina	HRMS calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 465,0667 Encontrado: 465,0626 Rt: 2,94 min. P.f.: 204,4°C
Ejemplo 21 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-[(etilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) y etilamina	HRMS calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 453,0667 Encontrado: 453,0684 Rt: 2,82 min. P.f.: 194,1°C

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 22 Hidrocloruro de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-[5-({[2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) y N,N-dimetiletildiamina	HRMS calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_2S$ Teórico: 496,1089 Encontrado: 496,1131 Rt: 2,48 min. P.f.: 121°C
Ejemplo 23 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(5-[(3-metilbutil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 6) e isopentilamina	HRMS calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 481,0980 Encontrado: 481,1023 Rt: 3,12 min. P.f.: 259,3°C
Ejemplo 24 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) y morfolina	HRMS calculado para $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_3S$ Teórico: 495,0773 Encontrado: 495,0808 Rt: 2,71 min. P.f.: 202,9°C
Ejemplo 25 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) y 1-metilpiperazina	HRMS calculado para $C_{21}H_{23}Cl_2N_7O_2S$ Teórico: 508,1089 Encontrado: 508,1132 Rt: 2,65 min. P.f.: 216,9°C
Ejemplo 26 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-({[2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) y 2-metoxietilamina	HRMS calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_3S$ Teórico: 483,0773 Encontrado: 483,0758 Rt: 2,75 min. P.f.: 129°C
Ejemplo 27 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-({[2-(2-hidroxi)etil]amino}carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) y 2-aminoetanol	HRMS calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_6O_3S$ Teórico: 469,0616 Encontrado: 469,0599 Rt: 2,54 min. P.f.: 166°C
Ejemplo 28 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-[(dimetilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (ejemplo 16) e hidrocloreto de dimetilamina	HRMS calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 453,0667 Encontrado: 453,0691 Rt: 2,74 min. P.f.: 144°C
Ejemplo 29 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 6) y metilamina	HRMS calculado para $C_{16}H_{14}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 425,0354 Encontrado: 425,0347 Rt: 2,62 min. P.f.: 335,6°C

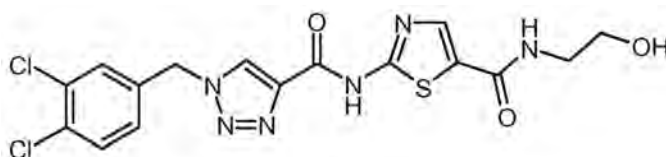
Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 30 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]metil-N-5-[(dimetilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 6) y dimetilamina	HRMS calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 439,0511 Encontrado: 439,0527 Rt: 2,71 min. P.f.: 304,9°C
Ejemplo 31 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-5-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 6) y 2-aminoetanol	HRMS calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_6O_3S$ Teórico: 455,0460 Encontrado: 455,0503 Rt: 2,51 min. P.f.: 260,4°C
Ejemplo 32 2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-N-metil-4-piridinacarboxamida		ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-piridinacarboxílico (Compuesto intermedio 7) y metilamina	HRMS calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O_2$ Teórico: 419,0790 Encontrado: 419,0770 Rt: 2,70 min. P.f.: 234,1°C

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el ejemplo 18:

Tabla 10

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 33 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-5-[(etilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 15) y etilamina	HRMS calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 439,0511 Encontrado: 439,0522 Rt: 2,67 min. P.f.: 210,6°C
Ejemplo 34 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-4-metil-5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 15) y metilamina	HRMS calculado para $C_{16}H_{14}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 425,0354 Encontrado: 425,0362 Rt: 2,54 min. P.f.: 210,4°C

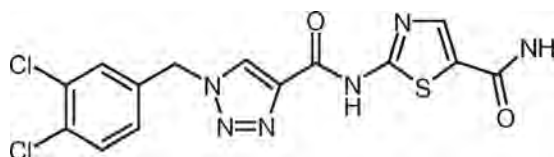
- 5 Ejemplo 35: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-5-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 10 Una mezcla de ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto intermedio 14) (0,18 g, 0,45 mmol), 2-aminoetanol (32 μ l, 1,2 eq), HATU (0,22 g, 1,3 eq) y DIPEA (100 μ l, 1,3 eq) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C durante 48 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se lavó con agua y se extrajo con DCM. El compuesto insoluble se filtró y se lavó con una mezcla de acetonitrilo/metanol 80/20 y después se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (95/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 30%). HRMS calculado para $C_{16}H_{14}Cl_2N_6O_3S$ (M+H)⁺ 441,0303, Encontrado:

441,0339, Rt: 2,39 min. P.f.: 274,8°C.

Ejemplo 36: N-[5-(Aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



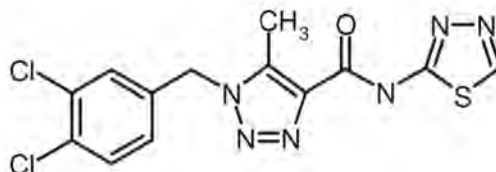
5 A una suspensión de ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto intermedio 14) (0,14 g, 3,5 mmol) en THF (10 ml), se añadió 1 gota de DMF y cloruro de oxalilo (0,06 ml, 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se evaporó a vacío. Después de disolver en THF (10 ml), el residuo se trató con amoníaco (gaseoso) durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de filtración, el filtrado se concentró y se purificó a través de un lecho de sílice eluyendo con DCM/MeOH, 98/2. Después de recristalización en metanol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (10 mg, 7%). HRMS calculado para $C_{14}H_{10}Cl_2N_6O_2S$ (M+H)⁺ 397,0041, Encontrado: 397,0044, Rt: 2,40 min. P.f.: 280,9°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el ejemplo 36: Tabla 11

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 37 N-[5-(Aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 15)	HRMS calculado para $C_{15}H_{12}Cl_2N_6O_2S$ Teórico: 411,0198 Encontrado: 411,0186 Rt: 2,47 min. P.f.: 283°C

15

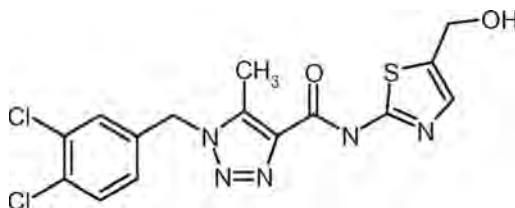
Ejemplo 38: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 3) (0,302 g, 0,68 mmol) y una disolución de NaOH 1 N (7 ml, 7 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 50°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1 N. El precipitado formado se filtró y el sólido se recristalizó en acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (124 mg, 49%). HRMS calculado para $C_{13}H_{10}Cl_2N_6OS$ (M+H)⁺ 369,0092, Encontrado: 369,0107, Rt: 2,64 min. P.f.: 215,6°C.

20

Ejemplo 39: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



25

A una suspensión de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (ejemplo 5) (1,2 g, 30 mmol), en una mezcla de DCM/MeOH, se añadió borohidruro sódico (130 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de evaporación, el residuo se vertió en una mezcla de agua/disolución concentrada de HCl y se extrajo con acetato de etilo. Se formó un sólido y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a vacío. Los sólidos combinados se recristalizaron en acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,8 g, 67%). HRMS calculado para $C_{15}H_{13}Cl_2N_5O_2S$ (M+H)⁺

30

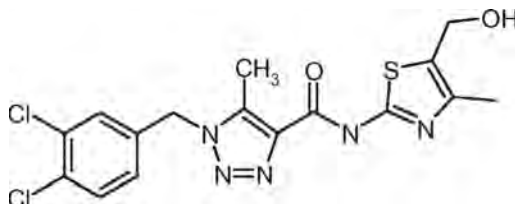
398,0245, Encontrado: 398,0205, Rt: 2,59 min. P.f.: 170,5°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el ejemplo 39:

Tabla 12

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 40</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>1-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Compuesto intermedio 9)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_3S$</p> <p>Teórico : 428,0351</p> <p>Encontrado: 428,0341</p> <p>Rt: 2,65 min.</p> <p>P.f.: 205°C</p>

- 5 Ejemplo 41: 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 10 A una disolución de 2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 2) (0,1 g, 0,22 mmol) en THF se añadió una disolución de DIBAL-H 1 M en tolueno (2,76 ml, 6 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. Se añadió éter seguido de NH_4Cl sólido. Después de 30 min, se añadió agua y la mezcla se filtró. La fase acuosa se extrajo con éter, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con DCM/MeOH 95/5, y cristalización en acetonitrilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg, 3%). HRMS calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_2S$ ($M+H$)⁺ 412,0402, Encontrado: 412,0409, Rt: 2,65 min. P.f.: 161,8°C.

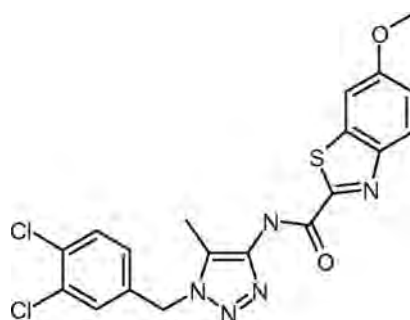
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar por un método análogo al descrito para el ejemplo 41:

15 Tabla 13

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
<p>Ejemplo 42</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>5-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 3)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{14}H_{12}Cl_2N_6O_2S$</p> <p>Teórico: 399,0198</p> <p>Encontrado: 399,0216</p> <p>Rt: 2,50 min.</p> <p>P.f.: 153,6°C</p>
<p>Ejemplo 43</p> <p>1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(2-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>		<p>{2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-il}acetato de metilo (ejemplo 8)</p>	<p>HRMS calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_2S$</p> <p>Teórico: 412,0402</p> <p>Encontrado: 412,0374</p> <p>Rt: 2,69 min.</p> <p>LC/MS: m/z 412 ($M+H$)⁺</p> <p>Rt: 3,0 min</p>

Compuesto	Estructura	A partir de	Datos físicos
Ejemplo 44 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]- N-[4-(hidroximetil)-2- piridinil]-5-metil-1H-1,2,3- triazol-4-carboxamida		2-[[1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-4-piridina-carboxilato de metilo (ejemplo 15)	HRMS calculado para $C_{17}H_{15}Cl_2N_5O_2$ Teórico: 392,0681 Encontrado: 392,0716 Rt: 2,65 min. P.f.: 191°C

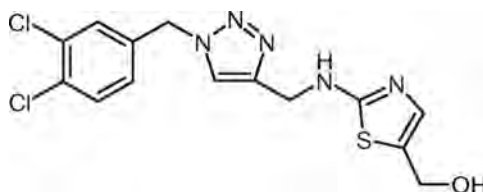
Ejemplo 45: N-{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-carboxamida



5 Una mezcla de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (compuesto intermedio 19) (0,1 g, 0,39 mmol), 6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-carboxamida (81 mg, 1 eq), HATU (0,192 g, 1,3 eq) y DIPEA (0,12 ml, 1,3 eq) en DMF (5 ml) se agitó a 45°C durante 48 horas. Se evaporó el disolvente 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 residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (99/1) para dar después de recristalización en acetonitrilo el compuesto del título en forma de cristales rosa pálido (110 mg, 65%). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}Cl_2N_5O_2S$ (M+H)⁺ 448,0402, Encontrado: 448,0406, Rt: 3,08 min. P.f.: 176°C.

10

Ejemplo 46: {2-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]amino}-1,3-tiazol-5-il]metanol



15 A una disolución de 4-(bromometil)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol (compuesto intermedio 17) (0,21 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo se añadió (2-amino-1,3-tiazol-5-il)metanol (0,175 g, 2 eq) seguido de carbonato potásico (0,185 g, 2 eq). La reacción se agitó a 40°C durante 2 días. Después de evaporación, el residuo se disolvió en éter y acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (92/8). El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo ocre (3 mg, 1,25%). HRMS calculado para $C_{14}H_{13}Cl_2N_5OS$ (M+H)⁺ 370,0296, Encontrado: 370,0297, Rt: 2,35 min. LC/MS: m/z 370 (M+H)⁺ Rt: 2,60 min.

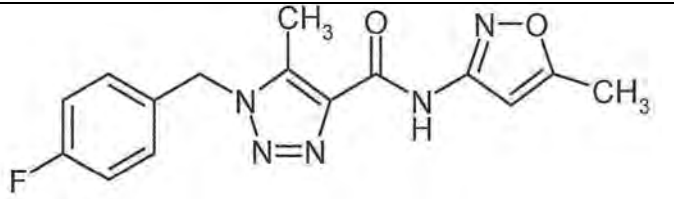
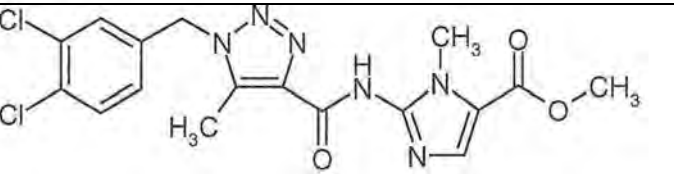
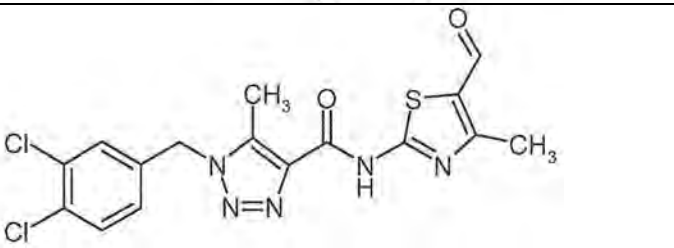
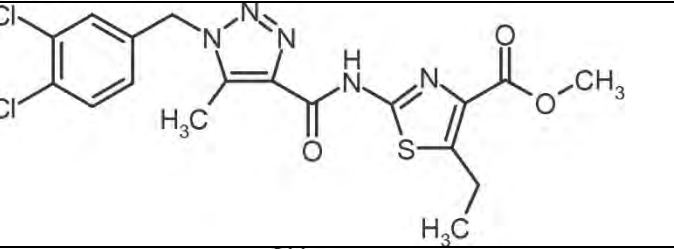
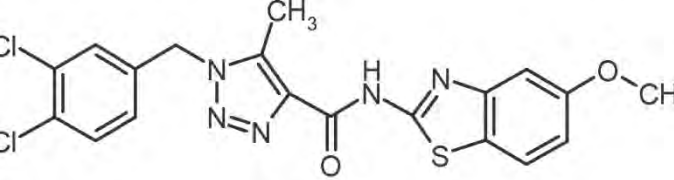
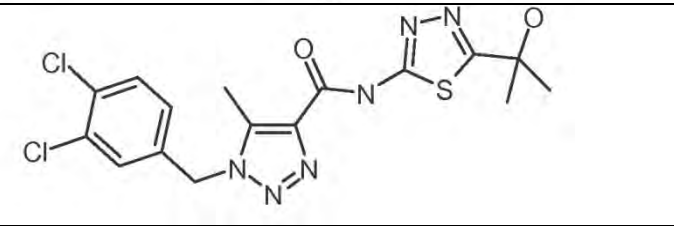
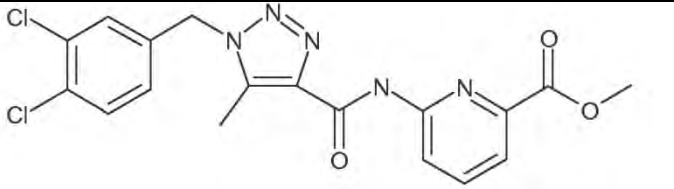
20 Ensayos biológicos

Se puede analizar in vitro la actividad de SCD de los compuestos de la presente invención usando un ensayo basado en la producción de [³H]H₂O, que es liberada durante la generación catalizada por enzima del producto acil graso monoinsaturado-CoA. El ensayo se lleva a cabo en placas de filtración de 96 pocillos. El sustrato valorado usado en el ensayo es el [9,10-³H]-estearoil-Coenzima A. Después de incubación durante 6 minutos de microsomas de rata que contenían SCD (2 µg de proteína) y sustrato (1 µM), las especies de acil-CoA de ácido grado marcadas y microsomas son absorbidos con carbón y separados del [³H]H₂O por centrifugación. La formación de [³H]H₂O se usa como una medida de la actividad de la SCD. Los compuestos en concentraciones iniciales de 10 µM a 0,1 nM o vehículo (DMSO) se preincubaban durante 5 minutos con los microsomas antes de la adición del sustrato. Las curvas de concentración-respuestas se ajustan con curvas sigmoidales para obtener los valores de Cl₅₀.

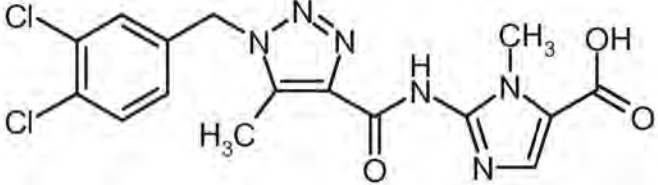
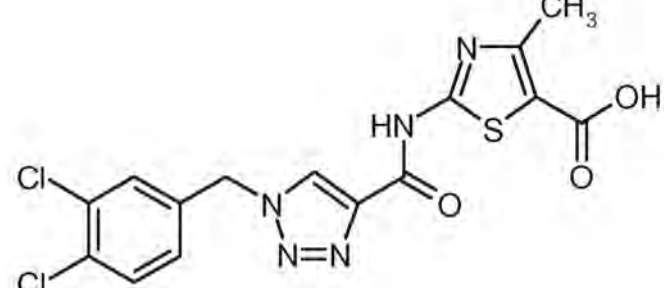
30 Se encontró que todos los compuestos de los ejemplos sintéticos 1-46 ensayados por el ensayo in vitro descrito antes para el análisis de la actividad de SCD presentaban un valor de pCl₅₀ medio mayor de 5,5.

También se prepararon los siguientes compuestos y cuando se ensayó la actividad de SCD por el ensayo in vitro

descrito antes se encontró que presentaban un valor de pCl_{50} medio menor de 5.

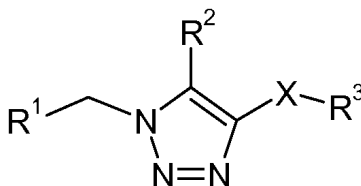
Nombre	Estructura
1-[(4-Fluorofenil)metil]-5-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Referencia)	
2-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo	
1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-formil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	
2-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo	
1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[5-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	
1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	
6-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amino]-2-piridinacarboxilato de metilo	

También se prepararon los siguientes compuestos y cuando se ensayó la actividad de SCD por el ensayo in vitro descrito antes se encontró que presentaban un valor de pCl_{50} medio de entre 5 y 5,5.

Nombre	Estructura
<p>Ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico</p>	
<p>Ácido 2-[(1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)amino]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico</p>	

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

- 5 X representa -CONH-, -NHCO- o -CH₂NH-;
- R¹ representa fenilo sustituido con dos grupos independientemente seleccionados de halógeno;
- R² representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ o -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃);
- R³ representa:
- 10 -heteroarilo C₅₋₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₆, -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH-(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH-(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₆)-OH, -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆, -O-halogenoalquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, o halógeno, en donde heteroarilo C₅₋₉ significa un grupo cíclico aromático que contiene de 5 a 9 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono;
- 15 R⁴ representa -H o -alquilo C₁₋₃;
- R⁵ representa -H o -alquilo C₁₋₃;
- R⁶ representa -H o -alquilo C₁₋₆;
- R⁷ representa -H o -alquilo C₁₋₃;
- 20 R⁸ representa -H o -alquilo C₁₋₃; y
- R⁹ representa -heterociclo C₆ que está opcionalmente sustituido con un grupo independientemente seleccionado de: -alquilo C₁₋₆, en donde heterociclilo C₆ se refiere a un grupo cíclico que contiene 6 átomos en el anillo, 1, 2 o 3 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono;
- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde X representa -CONH-.
3. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R² representa hidrógeno o -alquilo C₁₋₃.
- 30 4. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa -heteroarilo C₅ que contiene 5 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₆, -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₆)-OH, -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆, -O-halogenoalquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno.
- 35 5. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa -heteroarilo C₉ que contiene 9 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₆, -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquil C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquil C₁₋₆)-OH, -CHO, -(alquil C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆, -O-halogenoalquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno.
- 40 6. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa -heteroarilo C₆ que contiene 6 átomos en el anillo 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o azufre y el resto de los átomos del anillo son carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₆, -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁵R⁶, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-NR⁷R⁸, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(=O)R⁹, -(alquilo C₁₋₆)-OH, -CHO, -(alquilo C₁₋₃)-CO₂(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -halogenoalquilo C₁₋₆, -O-halogenoalquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno.

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

- 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo,
 5-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo,
 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{5-[(metiloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 15 {2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-il}acetato de metilo,
 2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo,
 20 {2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}acetato de etilo,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 6-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-3-piridinacarboxilato de metilo,
 2-[[{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-piridinacarboxilato de metilo,
 25 Ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido 2-[[{1-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}carbonil]amino]-1,3-oxazol-5-carboxílico,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-metil-5-[(3-metilbutil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 30 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(4-metil-5-[(1-metiletil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(etilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 35 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-(5-[(3-metilbutil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 40 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-[4-metil-5-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-(5-[[2-hidroxi)etil]amino]carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

- 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(dimetilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-{5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(dimetilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(2-hidroxi-etil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 5 2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]amino]-N-metil-4-piridinacarboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(etilamino)carbonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{4-metil-5-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-{5-[(2-hidroxi-etil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-[5-(Aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 10 N-[5-(Aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(metiloxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 15 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[5-(hidroximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(2-hidroxi-etil)-1,3-tiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N-[4-(hidroximetil)-2-piridinil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 N-{1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-carboxamida, o
 {2-[(1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il}metanol,
 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéutico.
9. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las
 25 reivindicaciones 1 a 7, para usar en terapia.
10. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o afección susceptible de mejorar mediante un inhibidor de SCD.
- 30 11. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 10, para usar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones causadas por o asociadas con un perfil de lípidos plasmáticos anómalo, incluyendo dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome metabólico; enfermedad vascular periférica, lesión por
 35 reperfusión, reestenosis después de angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, trombosis, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de lípidos en el hígado; eczema, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, formación o prevención de cicatrices queloides, y enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de membranas mucosas; cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares;
 40 deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) o demencia asociada con el síndrome de Down (SD) y otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación o acumulación de placas amiloides que comprenden Aβ42.
12. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 10, para usar en
 45 el tratamiento y/o prevención del acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, dislipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

13. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 10, para usar en el tratamiento y/o prevención del acné.

5 14. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con uno o más agentes activos seleccionados de un inhibidor de transferasa de éster de coleserilo (inhibidores de CETP), un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, 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 la AcilCoA:colesterol aciltransferasa (inhibidor de ACAT), un antagonista de cannabinoides 1 y un secuestrante de ácidos biliares.