

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 829**

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2014 PCT/IB2014/059204**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128669**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2014 E 14754772 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3019482**

54 Título: **Derivados de benzotriazol trisustituido como inhibidores de dihidroorotato oxigenasa**

30 Prioridad:

25.02.2013 IN 825CH2013

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

27.12.2018

73 Titular/es:

**AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES
LIMITED (100.0%)
39-40 KIADB Industrial Area, Electronic City
Phase-II, Hosur Road
Bangalore 560100, IN**

72 Inventor/es:

**THUNUGUNTLA, SIVA, SANJEEVA, RAO;
HOSAHALLI, SUBRAMANYA y
KUNNAM, SATISH, REDDY**

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 694 829 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 benzotriazol trisustituido como inhibidores de dihidroorotato oxigenasa

CAMPO DE LA INVENCION

5 **[0001]** La presente invención se refiere a derivados de benzotriazol trisustituido novedosos de fórmula (I) según se define en las reivindicaciones adjuntas que son inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa. En particular, la invención se refiere a compuestos novedosos según se define en las reivindicaciones adjuntas, que inhiben la actividad enzimática de la DHODH, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a estos compuestos para utilizarlos en el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos, en particular su uso en enfermedades o trastornos en los que hay una ventaja en la inhibición de la DHODH.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** La DHODH es una proteína que cataliza una de las etapas en la ruta biosintética de novo de nucleótidos de pirimidina. (Greene *et al. Biochem Pharmacol* 1995, 50:861-7; Davis J.P *et al. FASEB J* 1996, 10(6): Abst C23). Cataliza la única reacción de oxidación/reducción en esa ruta, que es la etapa de conversión de DHO (dihidroorotato) en orotato con la ayuda del cofactor flavina y un aceptor de electrones. Se ha descubierto que los inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa poseen aplicaciones más amplias como agentes quimioterapéuticos. (Kensler *et al.* 1989 en: *Design of Enzyme Inhibitors as Drugs*; Sandler, M., y Smith, H. J. Eds., pp 379-401 Oxford Univ Press, Oxford Inglaterra; Cody *et al. Am. J. Clin. Oncol.* 16, 526-528 (1993)).

20 **[0003]** Como ejemplo de inhibidores de la DHODH, el derivado de quinolina Brequinar (6-Fluoro-2-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3-metil-4-ácido quinolincarboxílico) exhibe una actividad anticancerígena hacia la leucemia murina L1210 (Andreson LW. *Et al. Cancer Commun.* 1989; 1(6), 381-7; Chen SF. *et al. Cancer Res.* 1986 Oct; 46(10): 5014-9). También se ha demostrado que Brequinar potencia la actividad antitumoral del 5-fluorouracil en un tumor de colon 38 de un modelo murino mediante modulación específica de tejido de *pools* de nucleótidos de uridina. (G Pizzorno *et al. Cancer Res.* 1 abril 1992; 52:1660-5).

25 **[0004]** Los inhibidores de DHODH también pueden resultar útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por virus (véase US 6,841,561). Además, se sabe que la inhibición de DHODH se encuentra entre los objetivos prometedores para el tratamiento del rechazo de trasplantes, la artritis reumatoide, la psoriasis, así como las enfermedades autoinmunes (Kovarik, J. M. *et al. Expert Opin. Emerg. Drugs* 2003, 8, 47; Allison, A.C. *Transplantation Proc.* (1993) 25(3) Supl. 2, 8-18); Makowka, L., *Immunolog Rev.* (1993) 136, 51-70; Davis J.P *et al. Biochemistry* 1996, 35: 1270-3).

30 **[0005]** La leflunomida, un inhibidor de DHODH muy conocido, es un fármaco sintético actualmente comercializado, un fármaco de bajo peso molecular de la clase isoxazol (véase EP0527736, JP1993506425, JP1999322700, JP1999343285, US5494911, US5532259, WO19991017748) y se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide y se encuentra también en evaluación para utilizarse en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y el rechazo crónico de aloinjertos.

35 **[0006]** *In vivo*, la leflunomida se transforma rápidamente en su metabolito activo, la teriflunomida, que ejerce sus efectos antiinflamatorios, antiproliferativos e inmunosupresores mediante mecanismos que no se entienden completamente. La teriflunomida no es solo un inhibidor potencial de la proteína tirosina quinasa *in vivo*, sino un inhibidor 100-1,000 mayor de DHODH (Davis J.P *et al. FASEB J* 1996, 10(6): Abst C23; Davis J.P *et al. Biochemistry* 1996, 35:1270-3).

40 **[0007]** WO2010115736 se refiere a inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa compuestos por un sistema de anillo de benzimidazol y al uso de estos compuestos en el tratamiento de trastornos autoinmunes y en el tratamiento del cáncer.

45 **[0008]** Con el aumento del número de pacientes afectados por enfermedades autoinmunes y otras enfermedades relacionadas, existe una necesidad no cubierta de nuevos fármacos que puedan tratar dichas enfermedades de forma más efectiva. Todavía existe una necesidad crucial de agentes inmunosupresores, que sean útiles además en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, enfermedades inflamatorias del intestino, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, 50 dermatitis atópica y asma. También pueden resultar útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias, de forma individual o en combinación con compuestos antitumorales conocidos por el experto en la materia.

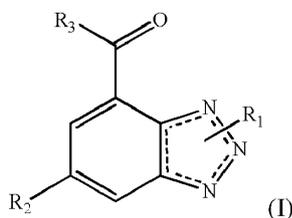
SUMARIO DE LA INVENCION

55 **[0009]** La presente invención se refiere a derivados de benzotriazol trisustituido según se define en las reivindicaciones adjuntas que son inhibidores de dihidroorotato oxigenasa (también conocidos como inhibidores

de dihidroorotato deshidrogenasa). Cualquier modo de realización no incluido en el alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. Estos derivados pueden ser útiles como medicamento para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y enfermedades como el cáncer.

5 **[0010]** En un aspecto, la presente exposición se refiere a compuestos de fórmula (I)

10



o a una sal farmacéuticamente aceptable o un regioisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde,

las líneas discontinuas [...] en el anillo representan un enlace opcional que puede estar presente en cualquier combinación estable;

15

R₁ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo;

R₂ es -A-R₄;

A es arileno o arileno tetrasustituido; donde el sustituyente es halógeno;

R₃ se selecciona de entre hidróxido y amino;

20

R₄ se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre uno o más R₅;

R₅ se selecciona de entre alquilo y -(CH₂)_nN(R_a)R_b;

R_a y R_b se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno, alquilo y -C(O)alquilo;

de forma alternativa, se pueden tomar R_a y R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-2 heteroátomos adicionales

25

seleccionados de forma independiente de entre O y N; donde el sustituyente opcional es alquilo; y

'n' es un número entero seleccionado de entre 0 y 1.

[0011] En otro aspecto de la presente exposición, se refiere a un proceso para la preparación de derivados de benzotriazol trisustituido novedosos de fórmula (I).

30

[0012] En otro aspecto adicional de la presente exposición, se refiere a una composición farmacéutica que comprende derivados de benzotriazol trisustituido de fórmula (I) y procesos para la preparación de los mismos.

[0013] En otro aspecto más de la presente exposición, se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y sales, regioisómeros y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones como medicamento, inhibiendo la actividad enzimática de la dihidroorotato oxigenasa para el tratamiento de trastornos como la esclerosis múltiple y otras enfermedades como trastornos inflamatorios, artritis reumatoide y cáncer.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

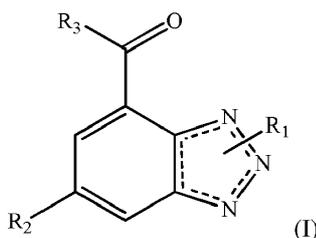
[0014] En un modo de realización, la presente exposición proporciona derivados de benzotriazol trisustituido como inhibidores de dihidroorotato oxigenasa.

40

[0015] Estos derivados son útiles como medicamento para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y enfermedades como

[0016] En un modo de realización particular, la presente exposición proporciona compuestos de fórmula (I),

45



o una sal farmacéuticamente aceptable o un regioisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde;

las líneas discontinuas [...] en el anillo representan un enlace opcional que puede estar presente en cualquier combinación estable;

R₁ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo;

R₂ es -A-R₄;

5 A es arileno o arileno tetrasustituido; donde el sustituyente es halógeno;

R₃ se selecciona de entre hidroxilo y amino;

R₄ se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre uno o más R₅;

R₅ se selecciona de entre alquilo y -(CH₂)_nN(R_a)R_b;

10 R_a y R_b se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno, alquilo y -C(O)alquilo;

de forma alternativa, se pueden tomar R_a y R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente de entre O y N; donde el sustituyente opcional es alquilo; y 'n' es un número entero seleccionado de entre 0 y 1.

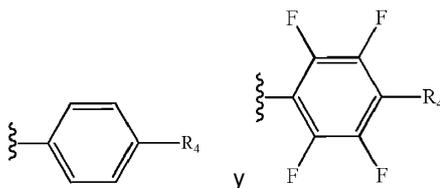
15 **[0017]** Los modos de realización que aparecen a continuación son ilustrativos de la presente exposición y no pretenden limitar las reivindicaciones a los modos de realización específicos ejemplificados.

[0018] Según un modo de realización, se proporcionan de forma específica compuestos de fórmula (I), en los que R₁ es alquilo; en particular alquilo es metilo.

20 **[0019]** Según otro modo de realización, se proporcionan de forma específica compuestos de fórmula (I), en los que R₂ es -A-R₄; en los que -A- se selecciona de entre arileno y arileno tetrasustituido.

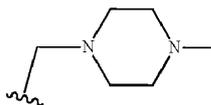
[0020] Según el modo de realización anterior, se proporcionan de forma específica compuestos de fórmula (I), en los que R₂ se selecciona de entre

25

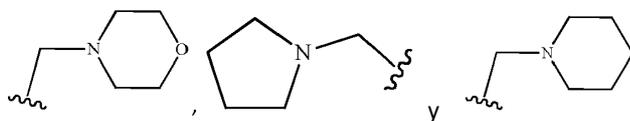


[0021] Según uno de los modos de realización anteriores, se proporcionan de forma específica compuestos de fórmula (I), en los que R₄ se selecciona de entre fenilo opcionalmente sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan de entre metilo, acetilamino, isopropilaminometil, metilaminometil, dimetilaminometil,

30



35

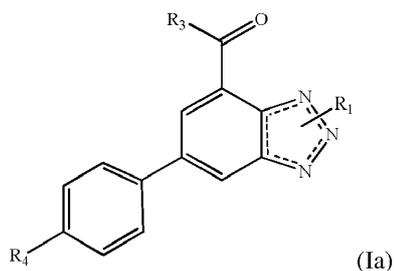


[0022] Según uno de los modos de realización anteriores, se proporcionan de forma específica compuestos de fórmula (I), en los que R₄ se selecciona de entre 2,5-dimetil-1H-pirrol;

40 **[0023]** Según otro modo de realización, se proporcionan de forma específica compuestos de fórmula (I), en los que R₃ es -OH y -NH₂.

[0024] Según otro modo de realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)

5

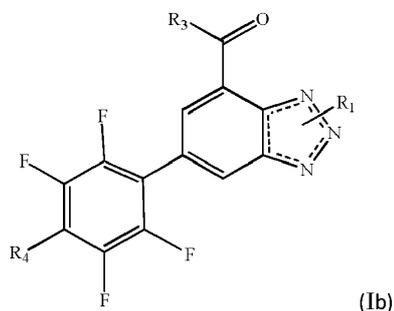


donde, la línea discontinua [---], R₁, R₃ y R₄ son los mismos que se describen en la fórmula (I).

10

[0025] Según otro modo de realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib)

15



donde, la línea discontinua [---], R₁, R₃ y R₄ son los mismos que se describen en la fórmula (I).

20

[0026] En otro modo de realización de la presente exposición, se proporciona el proceso para la preparación de derivados de benzotriazol trisustituido de fórmula (I).

[0027] El procedimiento para los compuestos de fórmula (I) se detalla a continuación en la memoria paso a paso incluyendo la síntesis general de varios productos intermedios involucrados en el proceso de fabricación de los compuestos según la presente invención.

25

[0028] De forma más concreta, la exposición proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o un regioisómero o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones como medicamento, inhibiendo la actividad enzimática de la dihidroorotato oxigenasa para el tratamiento de trastornos como la esclerosis múltiple y otras enfermedades como trastornos inflamatorios, artritis reumatoide y cáncer.

30

[0029] Los derivados de benzotriazol trisustituido de fórmula (I) de la presente exposición poseen un papel terapéutico de inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH o DHOD). Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles para el tratamiento y/o la prevención, pero sin carácter restrictivo, de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, enfermedades inflamatorias del intestino, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. Los compuestos de fórmula (I) y las fórmulas relacionadas también pueden resultar útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias, de forma individual o en combinación con compuestos antitumorales clásicos conocidos por el experto en la materia.

35

40

[0030] Sin limitar el alcance de la presente exposición, las siguientes definiciones se proporcionan con el fin de ayudar a los expertos en la materia a entender la descripción detallada de la presente invención.

45

[0031] «Alquilo» se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ puede tener de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono en su interior. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₄ y C₁-C₆ incluyen, pero sin carácter limitativo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo. Un grupo alquilo se puede no sustituir o sustituir por uno o más grupos adecuados.

[0032] «Amino» se refiere a un grupo -N, estando el átomo de nitrógeno de dicho grupo unido a un hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o cualquier grupo adecuado. Los ejemplos representativos de un grupo

amino incluyen, pero sin carácter limitativo, -NH₂, -NHCH₃ y -NH-ciclopropilo. Un grupo amino se puede no sustituir o sustituir por uno o más grupos adecuados.

5 **[0033]** «Arilo» se refiere a un sistema de anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o policíclico opcionalmente sustituido de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo arilo C₆-C₁₄ incluyen, pero sin carácter limitativo, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo y acenaftilo. Un grupo arilo se puede no sustituir o sustituir por uno o más grupos adecuados.

[0034] «Arieno» denota un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico divalente que tiene 6 a 14 átomos de carbono que puede no sustituirse o sustituirse por uno o más grupos adecuados.

[0035] «Halógeno» o «halo» incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

10 **[0036]** «Hidroxi» se refiere a un grupo -OH.

[0037] El término «Heterociclilo» incluye las definiciones de «heterocicloalquilo» y «heteroarilo». El término «heterocicloalquilo» se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 miembros que presenta al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado de entre O, N, S, S(O), S(O)₂, NH y C(O). Grupos de heterocicloalquilo de ejemplo incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo y similares. Un grupo heterocicloalquilo se puede no sustituir o sustituir por uno o más grupos adecuados.

[0038] «Heteroarilo» se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos heteroarilo C₅-C₁₀ incluyen furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzisoxazol, benzimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina. Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos en los que un anillo de fenilo, piridina, pirimidina o piridazina se combina con un anillo de heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, o un átomo de anillo de O o S. Un grupo heteroarilo se puede no sustituir o sustituir por uno o más grupos adecuados.

[0039] «Heteroátomo» se refiere a un átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno.

[0040] «Sustituido u opcionalmente sustituido» como se utiliza en el presente documento significa que al menos un átomo de hidrógeno del grupo opcionalmente sustituido ha sido sustituido por sustituciones adecuadas como se ejemplifica, pero sin limitarse a halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo (=O), tio (=S), -N(C₁-C₃alquilo)C(O)(C₁-C₆alquilo), -NHC(O)(C₁-C₆alquilo), -NHC(O)(cicloalquilo), -NHC(O)(arilo), NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆alquilo), -C(O)NH(cicloalquilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)N(C₁-C₆alquilo)(C₁-C₆alquilo), -S(O)NH(C₁-C₆alquilo), -S(O)₂NH(C₁-C₆alquilo), -S(O)NH(cicloalquilo), -S(O)₂NH(cicloalquilo), carboxi, -C(O)O(C₁-C₆alquilo), -C(O)(C₁-C₆alquilo), =N-OH, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alquienil sustituido o no sustituido, alquiniil sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

[0041] Los compuestos particulares de la presente invención se resumen en la tabla que aparece a continuación.

Compuesto n.º	Nombre IUPAC
1.	1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
2.	1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxamida;
3.	5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
4.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
5.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
6.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida;
7.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
8.	2-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;

ES 2 694 829 T3

Compuesto n.º	Nombre IUPAC
9.	1-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
10.	1-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida;
11.	2-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida;
12.	5-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
13.	6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
14.	6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
15.	1-metil-5-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
16.	2-metil-6-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
17.	1-metil-5-(3'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
18.	1-metil-6-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
19.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
20.	1-metil-6-(3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
21.	1-metil-6-(3'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
22.	1-metil-5-(3'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
23.	2-metil-6-(3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
24.	2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
25.	1-metil-5-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
26.	2-metil-6-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
27.	1-metil-5-(2'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
28.	2-metil-6-(2'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
29.	1-metil-5-(2'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3a,7a-dihidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
30.	2-metil-6-(2'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
31.	1-metil-5-(4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
32.	5-(3'-acetamido-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
33.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
34.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico. 2,2,2-ácido ácido trifluoroacético;
35.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;

Compuesto n.º	Nombre IUPAC
36.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
37.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((metilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
38.	2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
39.	2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico; y
40.	5-(3'-((dimetilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización, la presente exposición se refiere a compuestos de fórmula (I) para utilizarse en el tratamiento de trastornos inflamatorios y enfermedades autoinmunes o respuesta inmunitaria hiperactiva. Más preferiblemente, la presente exposición se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y el rechazo de trasplantes.

[0042] Modos de realización adicionales de la exposición incluyen el uso de compuestos de fórmula (I) o sales, regioisómeros y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier relación como un medicamento.

[0043] Uso de los compuestos como se indica anteriormente y sales, regioisómeros y derivados farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier relación, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno asociado a la dihidroorotato deshidrogenasa.

[0044] Uso de los compuestos como se indica anteriormente donde el trastorno asociado a la dihidroorotato deshidrogenasa es un trastorno autoinmune o una enfermedad asociada a una respuesta inmunitaria hiperactiva.

[0045] Uso de los compuestos como se indica anteriormente y sales, regioisómeros y derivados farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier relación, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.

[0046] Uso de los compuestos como se indica anteriormente donde la anomalía inmunorreguladora es esclerosis múltiple o artritis reumatoide.

[0047] Uso de los compuestos como se indica anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades oncológicas, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

[0048] En un modo de realización adicional, la presente exposición se refiere a una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) y/o sales, regioisómeros y derivados farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier relación, y al menos un principio activo adicional.

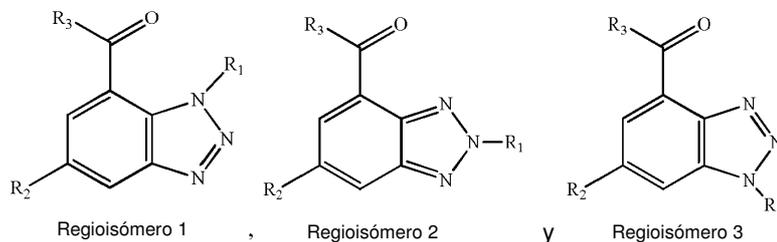
[0049] La presente exposición proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) y/o sales, regioisómeros y derivados farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier relación, finalmente un principio activo adicional, y excipientes.

[0050] El término «sal farmacéuticamente aceptable» o «derivados farmacéuticamente aceptables» significa un principio activo, que comprende un compuesto de la fórmula (I) en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de la sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de la sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede dotar a este principio activo por primera vez de una propiedad farmacocinética deseada que no presentaba anteriormente y puede incluso tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

[0051] El término «regioisómero» o «regioisómeros» se refiere a los isómeros posicionales, que es una categoría de isómeros estructurales, donde la posición o el sustituyente cambia de posición en la estructura parental. En el presente documento el término regioisómero sin alejarse del alcance del compuesto de fórmula (I) incluye de forma inherente todos los regioisómeros, ya sea un regioisómero puro o una mezcla de dos o más regioisómeros del mismo. Puesto que la actividad farmacéutica de los regioisómeros de los compuestos de la presente exposición puede diferir, puede ser deseable utilizar los regioisómeros. En estos casos, los regioisómeros pueden separarse

en cualquiera de las posibles etapas como un intermedio o como un producto final mediante el proceso conocido por el experto en la materia o incluso empleado como tal en la síntesis. Los regioisómeros de los compuestos de fórmula (I) se refieren a las siguientes estructuras

5



10 **[0052]** Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administrarse mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Estas formulaciones se pueden preparar utilizando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el excipiente (los excipientes) o el adyuvante (los adyuvantes).

15

[0053] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar como unidades separadas, como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

20 **[0054]** Por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente del principio activo puede combinarse con un excipiente oral inerte no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como, por ejemplo, etanol, glicero, agua y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto en un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico desmenuzado de forma similar, como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar presentes de igual manera un sabor, un conservante, un dispersante y un colorante.

25

[0055] Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y rellenando con ella cápsulas de gelatina moldeadas. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes, como, por ejemplo, ácido silícico muy disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Se puede añadir de igual manera un disgregante o solubilizante, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haber tomado la cápsula.

30

[0056] Además, si se desea o si resulta necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados a la mezcla, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados con estas formas galénicas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin carácter restrictivo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando toda la mezcla para proporcionar comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto desmenuzado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de fabricación de comprimidos, que genera grumos de forma no uniforme que se deshacen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar añadiendo ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada se prensa entonces para obtener comprimidos. Los principios activos también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y prensarse a continuación directamente para formar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Se puede formar una capa protectora transparente u opaca consistente en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos se les puede añadir colorantes con el fin de poder diferenciar entre dosis diferentes.

35

40

45

50

55

- 5 **[0057]** Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de dosis de forma que una cantidad determinada comprenda una cantidad de compuestos previamente especificada. Los jarabes se pueden preparar disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.
- 10 **[0058]** Las formas galénicas para administración oral se pueden encapsular en microcápsulas, si se desea. La formulación también se puede preparar de forma que la liberación sea prolongada o lenta, como, por ejemplo, recubriendo o integrando material particulado en polímeros, cera y similares.
- 15 **[0059]** Los nuevos derivados de benzotriazol trisustituido de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de lípidos o fosfolípidos adecuados, o ambos, como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas o similares.
- 20 **[0060]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración transdérmica se pueden administrar como emplastos independientes para un contacto prolongado y cercano con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo se puede suministrar a partir del emplasto mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- [0061]** Los compuestos farmacéuticos adaptados para una administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, *sprays*, aerosoles o aceites.
- 25 **[0062]** Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para proporcionar una pomada, el principio activo se puede emplear con una base parafínica o una base de crema miscible en agua. De forma alternativa, el principio activo se puede formular para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- [0063]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oftálmicas, en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, en particular un solvente acuoso.
- 30 **[0064]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca abarcan pastillas y comprimidos para chupar y enjuagues bucales.
- [0065]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.
- 35 **[0066]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que presenta un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la misma forma en que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de los conductos nasales desde un recipiente que contiene el polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para una administración como *spray* nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones con el principio activo en agua o aceite.
- 40 **[0067]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración por inhalación abarcan vapores o polvos finamente particulados, que pueden ser generados por varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 45 **[0068]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración vaginal se pueden administrar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de *spray*. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se ha de tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en contenedores de dosis única o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado liofilizado, de forma que solo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso.
- 50 **[0069]** Las suspensiones y soluciones inyectables preparadas según la receta se pueden preparar a partir de comprimidos, gránulos y polvos esterilizados.
- 55 **[0070]** Resulta evidente que, además de los constituyentes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo concreto de

formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

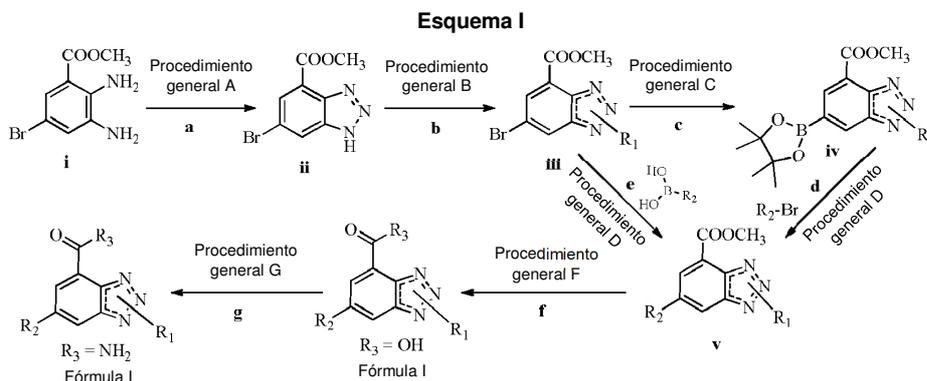
[0071] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y del otro principio activo depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección concreta que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración; y la determina en última instancia el médico o veterinario correspondiente. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto se encuentra generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, en concreto, normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pese 70 kg se encuentra normalmente entre 70 mg y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como dosis individual por día o normalmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma se puede determinar como la fracción de cantidad efectiva del compuesto *per se*.

[0072] En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a un proceso para la preparación de derivados de benzotriazol trisustituido de fórmula (I).

[0073] Los inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se entenderá que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero estas condiciones las puede determinar el experto en la materia, utilizando procedimientos de optimización rutinarios. Además, utilizando los procedimientos descritos con detalles, un experto en la materia puede preparar compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en el presente documento. Todas las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que los constituyen. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las mencionadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se sustituyen por un átomo que presenta la masa atómica o el número atómico diferente de la masa atómica o el número atómico predominante que se encuentra normalmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier elemento o átomo particular según se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, como ²H («D»), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparar en general mediante los siguientes procedimientos análogos a los dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos que aparecen a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente.

[0074] Las siguientes **abreviaturas** se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación: AcOH (Ácido acético), ACN (Acetonitrilo), ATP (Adenosín trifosfato), BSA (Albúmina de suero bobino), CHCl₃ (Cloroformo), Cs₂CO₃ (Carbonato de cesio), DCM (Diclorometano), DIPEA (di-isopropil etilamina), DMSO (Dimetil sulfóxido), DMF (N,N-Dimetilformamida), EDCI.HCl (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato), Et₃N (Trietilamina), EtOAc (Acetato de etilo), EtOH (Etanol), HOBT (Hidroxibenzotriazol), HCl (Cloruro de hidrógeno), K₂CO₃ (Carbonato de potasio), min (minuto), MeOH (Metanol), MeI (Yoduro de metilo), MgSO₄ (Sulfato de magnesio), NH₄Cl (Cloruro de amonio), NH₄(CO₃)₂ (Carbonato de amonio), Pd(dppf)₂Cl₂ ([1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)), NaH (Hidruro sódico), NaNO₂ (Nitrito de sodio), NaHCO₃ (Bicarbonato de sodio), PetEter (Éter de petróleo), PBS (Tampón fosfato salino), RT-temperatura ambiente (25°C-35°C), TEA (Trietil amina), TFA (Ácido trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), *t*-BuOK (Terc-butilato de potasio), TMSI (Yoduro de trimetilsilil), TLC (Cromatografía de capa fina), H₂O - Agua; mL - Mililitro; hr/h - Hora; N - Normalidad; M - Molaridad; s - Singlete; d - Doblete; t - Triplete; m - Multiplete; ¹HNMR - Resonancia magnética nuclear de protones; MS - Espectroscopia de masas; LC - Cromatografía líquida; HPLC - Cromatografía líquida de alta eficacia, *J* - Constante de acoplamiento; ¹H - Protón; MHz - Megahercio (frecuencia); Hz - Hercio; ppm - Partes por millón; bs - Singlete ancho; ES - *Electrospray*; Conc.- Concentrado; g - Gramo; mmol o mM - Milimolar; μM - Micromolar; nM - Nanomolar; UV - Ultravioleta; °C - grado Celsius, M⁺ - Ion molecular, % - Porcentaje; μ - Micra; y δ - Delta; anh. - Anhidro; pH - potencial de hidrógeno;

Otro modo de realización de la presente exposición proporciona métodos útiles para fabricar los compuestos de fórmula (I) que se exponen en los ejemplos a continuación y se generalizan en el esquema I. Un experto en la materia reconocerá que el esquema I se puede adaptar para producir los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) según la presente exposición. Donde todos los símbolos/variables son como se definen anteriormente, a menos que se indique lo contrario. El proceso se representa mediante el esquema I.



5

10 **[0075]** Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las transformaciones sintéticas ilustradas en el esquema I. Los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles, se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el presente documento, mediante procedimientos de la literatura, o mediante procedimientos que conocería un experto en la materia de química orgánica. El material de partida 5-metil sustituido 2,3-diamino-benzoato se prepara mediante los procedimientos descritos en WO 2010115736A2.

15 Etapa-a: El compuesto i se hace reaccionar con nitrito de sodio en un medio ácido utilizando el procedimiento general A para obtener el compuesto ii.

Etapa-b: El compuesto ii se somete además a N-alquilación utilizando yoduro de metilo en condiciones básicas como las descritas en el procedimiento general B para obtener los compuestos de fórmula iii.

20 Etapa-c: Los compuestos de fórmula iii se hacen reaccionar con bispinacolato diboro en un medio básico en presencia de un catalizador de paladio adecuado utilizando el procedimiento general C para obtener los compuestos de fórmula iv.

Etapa-d: Los compuestos de fórmula iv tratados con haluro de arilo sustituido en presencia de un catalizador de paladio adecuado utilizando las condiciones como las descritas en el procedimiento general D para obtener los compuestos de fórmula v.

25 Etapa-e: De forma alternativa, los compuestos de fórmula v se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula iii utilizando ácidos borónicos apropiados, en condiciones adecuadas como las descritas en el procedimiento general D.

30 Etapa-f: Los compuestos de fórmula v resultantes experimentan una hidrólisis de ésteres en condiciones básicas como las descritas en el procedimiento general F para obtener compuestos de fórmula (I) (donde R₃=OH).

Etapa-g: Los ácidos carboxílicos de fórmula (I) se trataron con cloruro de amonio utilizando las condiciones que se describen en el procedimiento general G para obtener los compuestos de fórmula (I) respectivos (donde R₃=NH₂).

35 **[0076]** Si el conjunto anterior de métodos sintéticos generales no es aplicable para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), deben utilizarse métodos de preparación adecuados conocidos por un experto en la materia. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los productos intermedios necesarios; de nuevo, los expertos en la materia entienden estos factores.

40 **[0077]** Los compuestos de la presente invención se pueden aislar junto con las moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar de forma convencional. Por ejemplo, se puede tratar una solución de la base libre con un ácido adecuado, ya sea limpio o en una solución adecuada, y la sal resultante se puede aislar por filtración o por evaporación al vacío del solvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de forma análoga tratando una solución de compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertirse utilizando técnicas de resina de intercambio iónico.

EJEMPLOS

General:

[0078] Los datos de MS proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera: Espectro de masa: LC/MS ZMD (ESI) de Waters o un Acquity SQD (ESI) de Waters.

[0079] Los datos de NMR proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera: ¹H-NMR: DPX-300MHz de Bruker o un DPX 400 MHz de Bruker.

5 [0080] Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera.

[0081] Condición A: Columna Xbridge™ C₈ 50 mm x 4,6 mm de Waters a un flujo de 2 mL/min; 8 min de gradiente desde TFA al 0,1 % en H₂O hasta TFA al 0,07 % en CH₃CN.

10 [0082] Condición B: C18 BDS (4,6X250) mm, SC\244 a un flujo de 0,7 mL/min; 10 min de gradiente desde TFA al 0,1 % en H₂O hasta CH₃CN.

[0083] Condiciones de HPLC preparativa: Columna - Zorbax Eclipse XDB C18 PrepHT (150 X 21,2 mm, 5μ); Fase móvil: (A) TFA al 0,01 % o TFA 0,1 %; (B) ACN o ACN: MeOH (1:1); Flujo: 20 ml/min.

15 [0084] Las purificaciones por HPLC preparativa se llevaron a cabo con Fractionlynx de autopurificación dirigido por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD de 19x100 mm 5 μm, salvo que se indique lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/HCOOH (0,1 %).

[0085] Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares utilizados en el programa ACD/Name Batch de «Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00)». Versión del producto: 7.10 desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

20 [0086] El procedimiento para los compuestos de fórmula (I) se detalla en el presente documento a continuación de los procedimientos generales incluyendo la síntesis general de varios productos intermedios involucrados en el proceso de fabricación de los compuestos según la presente invención.

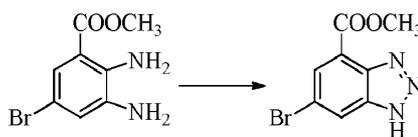
Procedimiento general A: preparación de [1,2,3]benzotriazoles sustituidos

25 [0087] Un matraz que contenía diamino ester sustituido o 6-sustituido (1-3 equiv.) en ácido acético se agitó durante 10-20 min, preferiblemente 10 min seguido de la adición de (nitrito sódico, nitrito potásico, preferiblemente nitrito sódico) (2,5-3,5 preferiblemente 2,5 equiv.) en agua. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h, preferiblemente 1 h a temperatura ambiente. Se recogió el sólido separado mediante filtración y se secó al vacío para obtener los productos objeto.

Ejemplo ilustrativo del procedimiento general A:

30 Preparación # A.1: Síntesis de metil 6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxilato:

[0088]



35

40 [0089] Se agitó una solución de metil 2,3-diamino-5-bromobenzoato (1,0 g, 4,08 mmol) (Ref:WO2010/115736 A2) en ácido acético (15 mL) durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió nitrito sódico (0,309 g, 4,48 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,8 g, 77 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 16,19 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 3,99 (s, 3H) y LC-MS m/z: 258 (M+H)⁺.

Procedimiento general B: N-alkilación de benzotriazoles sustituidos

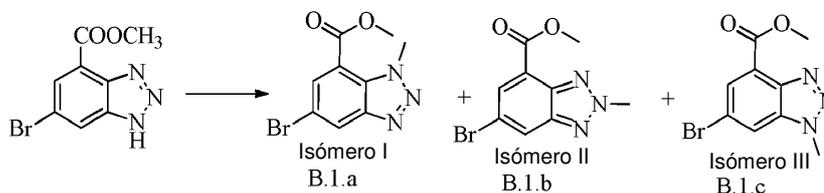
45 [0090] A una solución agitada de derivado de Benzotriazoles-carboxilato sustituido (1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como DMF, THF, Dioxano preferiblemente DMF) se le añadió una base adecuada (tal como K₂CO₃, CS₂CO₃, NaH etc., preferiblemente K₂CO₃ 2 a 5 equivalentes, preferiblemente 2. equiv.) seguido de un halogenuro de alquilo (2 a 5 equiv., preferiblemente 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 10 h (preferiblemente 3 h). La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se recogió el sólido separado mediante filtración y se secó al vacío. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía en columna para obtener los productos deseados.

Ejemplo ilustrativo del procedimiento general B:

Preparación # B.1: Síntesis de metil 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxilato, metil 6-bromo-2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxilato y metil 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxilato:

[0091]

5



10

[0092] A una solución agitada de metil 6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxilato (4,5 g, 17,5 mmol, preparación # A.1) en DMF (25 mL) se le añadió carbonato potásico (4,85 g, 35,15 mmol) seguido de yoduro de metilo (7,48 g, 52,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua helada (100 mL) y se recogió el sólido separado mediante filtración y se secó al vacío. El compuesto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) utilizando acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener el Isómero I (B.1.a) (1,9 g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,01 (s, 3H) y LC-MS m/z : 272 ($M+2$) $^+$; acetato de etilo al 15 %-20 % en hexano para obtener el Isómero II (B.1.b) (1,4 g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,58 (s, 3H), 4,04 (s, 3H) y LC-MS m/z : 272,0 ($M+2$) $^+$; acetato de etilo al 20 %-25 % en hexano para obtener el Isómero III (B.1.c) (1,0 g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,96 (s, 3H) y LC-MS m/z : 272,0 ($M+2$) $^+$.

20

Procedimiento general C: preparación de éster borónico

25

[0093] Una mezcla de derivado de aril halo (1,0 a 3,0 equiv., preferiblemente 1,0 equiv.), base inorgánica adecuada (como KOAC o Na_2CO_3 o K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , preferiblemente KOAC), bispinacolato diboro (1,0 a 3,0 equiv., preferiblemente 1,1 equiv.) en dioxano se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 10 a 15 min y se le añadió [1, 1-bis (difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) (0,001 a 0,010 equiv., preferiblemente 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo con nitrógeno durante aproximadamente 3 h a 12 h (preferiblemente alrededor de 6h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se volvió a disolver en EtOAc, se lavó de forma sucesiva con agua y solución de salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cristalización o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados o mediante HPLC preparativa o cromatografía instantánea.

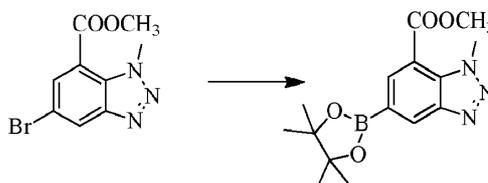
30

Ejemplo ilustrativo del procedimiento general C:

Preparación # C.1: Síntesis de metil 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxilato:

35

[0094]



40

[0095] Un mezcla de metil 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxilato (1,0 g, 3,7 mmol, preparación # B.1.a), acetato potásico (0,627 g, 5,92 mmol), bispinacolato diboro (0,93 g, 3,7 mmol) en dioxano (60 mL) se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 15 min y se le añadió [1, 1-bis (difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (0,151 g, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 6 h con nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se volvió a disolver en EtOAc, se lavó de forma sucesiva con agua y solución de salmuera y se concentró. El compuesto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 60-120) utilizando acetato de etilo al 30% en hexano para obtener el producto deseado (0,9 g, 77 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,59 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,35 (s, 12H) y LC-MS m/z = 318,2 ($M+H$) $^+$. En la tabla C.1 se describen otros compuestos sintetizados utilizando el procedimiento general C.

50

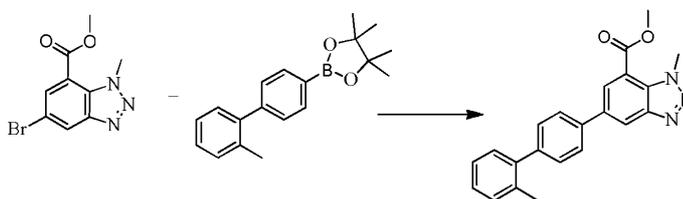
Procedimiento general D: Reacción de Suzuki

5 **[0096]** Una mezcla de acetonitrilo y agua (8:2) se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 10 a 15 min, a continuación se añadió una base adecuada (como Na₂CO₃ o K₂CO₃ o Cs₂CO₃, preferiblemente Na₂CO₃) seguido de derivado de bromo arilo (1,0 a 3,0 equiv., preferiblemente 1,0 equiv.) y ácido borónico apropiado (1,0 a 3,0 equiv., preferiblemente 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 15 min y finalmente se añadió [1, 1-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II) (0,001 a 0,010 equiv., preferiblemente 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo con nitrógeno durante aproximadamente 3 h a 12 h (preferiblemente 4 h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se volvió a disolver en EtOAc, se lavó de forma sucesiva con agua y solución de salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cristalización o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados o mediante HPLC preparativa o cromatografía instantánea.

Ejemplo ilustrativo del procedimiento general D:

Preparación # D.1: Síntesis de metil 1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxilato:

15 **[0097]**



20 **[0098]** Se desgasificó una mezcla de acetonitrilo (80 mL) y agua (15 mL) con nitrógeno durante 10 min. Se añadió carbonato sódico (2,74 g, 25,9 mmol) seguido de metil 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxilato (3,5 g, 12,9 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,81 g, 12,0 mmol) (C.1,5). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 15 min. Finalmente, se añadió [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (0,526 g, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h con nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se volvió a disolver en EtOAc, se lavó de forma sucesiva con agua y solución de salmuera y se concentró. El compuesto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 60-120) utilizando acetato de etilo al 30% en hexano para obtener el producto deseado (3,6 g, 77 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48-7,46 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 4H), 4,63 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) y LC-MS m/z = 358,2 (M+H)⁺.

[0099] En la tabla D.1 se describen otros compuestos sintetizados utilizando el procedimiento general D.

Procedimiento general E: Aminación reductora

35 **[0100]** Se agitó una mezcla de amina y aldehído apropiado en solvente orgánico (como DCM, THF, ACN, DMF, DCE, o Dioxano) a temperatura ambiente durante 30 min a 4 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C y se le añadió agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en pequeñas porciones seguido una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2-4 h. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante TLC, y se enfrió la mezcla de reacción con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Además, se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener el compuesto objeto. Opcionalmente, se puede purificar el compuesto objeto mediante cristalización o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados o mediante HPLC preparativa o cromatografía instantánea.

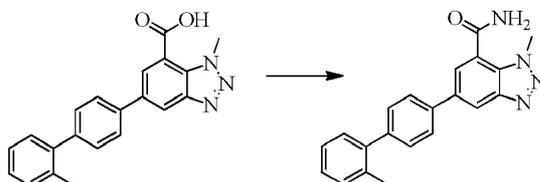
Ejemplo ilustrativo del procedimiento general E:

Preparación # E.1: Síntesis de metil 1-metil-5-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxilato:

Ejemplo ilustrativo del procedimiento general G:

Ejemplo # 2: Síntesis de 1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxamida (Compuesto 2):

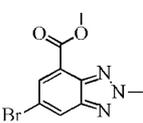
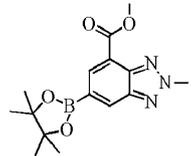
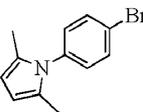
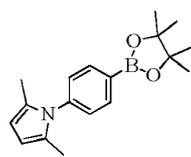
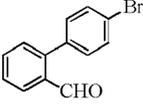
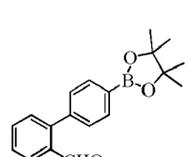
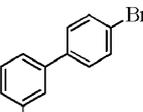
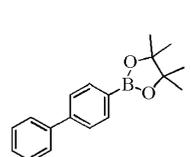
[0107]

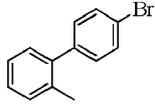
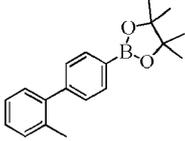


10 [0108] A un matraz que contenía 1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico (0,150 g, 0,43 mmol, Compuesto 1) en DMF (3 mL) se le añadió EDCI.HCl (0,100 g, 0,52 mmol), HOBT (0,070 g, 0,52 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,168 g, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 10 min y se le añadió cloruro de amonio (0,070 g, 1,31 mmol). A continuación, se agitó la reacción durante aproximadamente 12 h adicionales y se enfrió con agua (50 mL). El sólido separado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado como un sólido blanquecino (0,08 g, 53 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,51-7,49 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 4H), 4,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) y LC-MS m/z = 343,2 (M+H)⁺.

15 [0109] Los intermedios que aparecen a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito en el procedimiento general C con variaciones apropiadas de los reactivos, las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción. Las características fisicoquímicas de los compuestos se resumen a continuación en la tabla C. 1.

Tabla C.1.

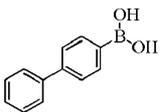
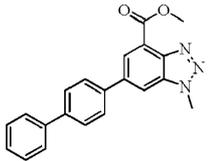
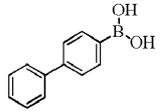
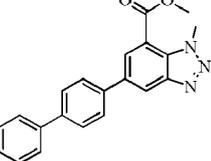
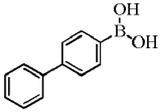
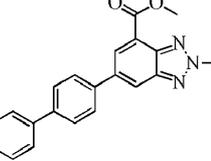
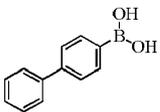
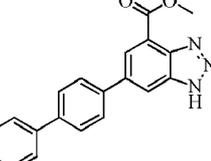
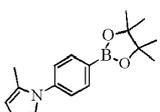
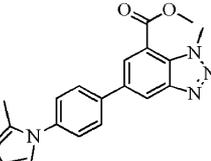
Int n.º	Reactivo/Fuente	Estructura del producto intermedio	Datos analíticos
C.1.1			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,59 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,35 (s, 12H) y LC-MS m/z = 318,2 (M+H) ⁺ .
C.1.2			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,80-7,78 (d, J=8 Hz, 2H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 2H), 5,80 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,31 (s, 12H) y LC-MS m/z = 298,2 (M+H) ⁺ .
C.1.3	 JOC, 2008, vol.73 , # 14 p. 5558-65		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,88 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 3H), 7,63-7,45 (m, 4H), 1,32 (s, 12H) y LC-MS m/z = 298,2 (M+H) ⁺ .
C.1.4	 EP1970377		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,04 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, J=4 Hz, 1H), 7,83-7,58 (m, 4H), 7,41-7,33 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,31 (s, 12H) y LC-MS m/z = 338,2 (M+H) ⁺ .

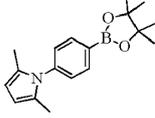
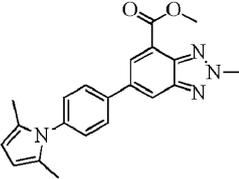
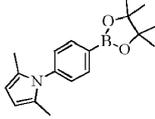
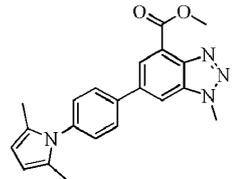
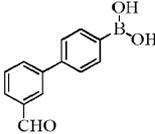
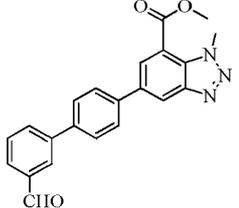
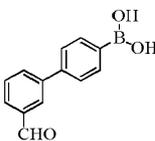
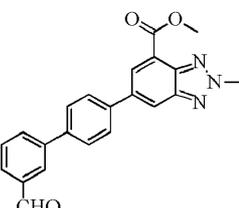
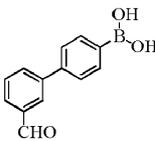
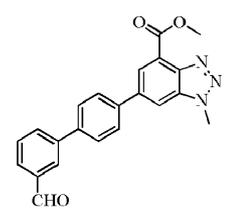
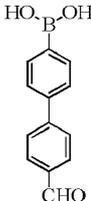
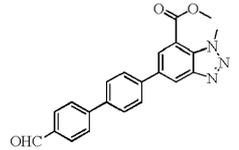
Int n.º	Reactivo/Fuente	Estructura del producto intermedio	Datos analíticos
C.1.5	 Synlett, 2005, # 11, p. 1775-78.		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87-7,85 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,35-7,33 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,26-7,24 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (s, 12H) y LC-MS $m/z = 295,2$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

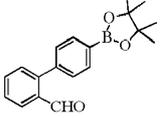
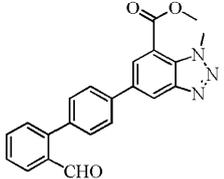
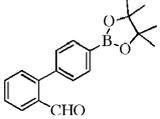
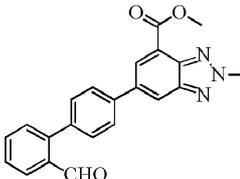
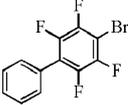
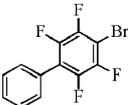
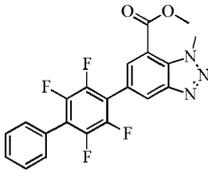
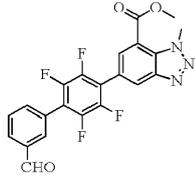
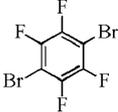
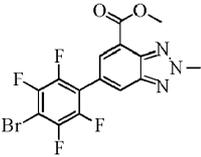
[0110] Los intermedios que aparecen a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito en el procedimiento general D con variaciones apropiadas de los reactivos, las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción. Las características fisicoquímicas de los compuestos se resumen a continuación en la tabla D.1.

5

Tabla D.1.

Int n.º	Reactivo/Fuente	Estructura del producto intermedio	Datos analíticos
D.1.1			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79-7,65 (m, 6H), 7,48-7,38 (m, 3H), 4,62 (s, 3H), 4,08 (s, 3H) y LC-MS $m/z = 344$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
D.1.2			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48-8,46 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,78-7,65 (m, 6H), 7,48-7,37 (m, 3H), 4,62 (s, 3H), 4,04 (s, 3H) y LC-MS $m/z = 344$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
D.1.3			LC-MS $m/z = 344$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
D.1.4			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 16,05 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,84-7,82 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 3H), 4,03 (s, 3H) y LC-MS $m/z = 330,2$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
D.1.5			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,41-7,39 (d, $J=8$ Hz, 2H), 5,8 (s, 2H), 4,50 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,02 (s, 6H) y LC-MS $m/z = 361,2$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

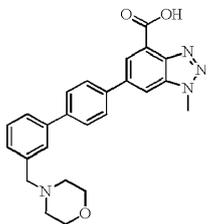
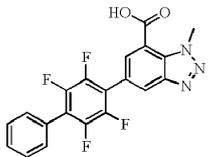
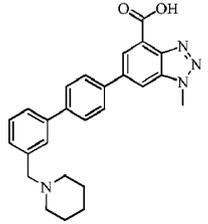
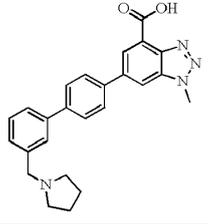
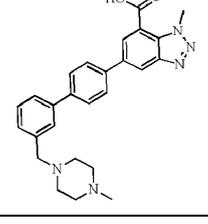
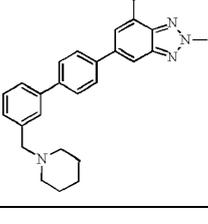
Int n.º	Reactivo/Fuente	Estructura del producto intermedio	Datos analíticos
D.1.6			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, J=8 Hz, 2H), 7,41-7,39 (d, J=8 Hz, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,02 (s, 6H) y LC-MS m/z = 361,1 (M+H) ⁺ .
D.1.7			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, J=8 Hz, 2H), 7,41-7,39 (d, J=8 Hz, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,02 (s, 6H) y LC-MS m/z = 361,2 (M+H) ⁺ .
D.1.8			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,13 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, J=8 Hz, 1H), 7,994-7,905 (m, 5H), 7,75-7,72 (m, 1H), 4,49 (s, 3H), 4,00 (s, 3H) y LC-MS m/z = 372,1 (M+H) ⁺ .
D.1.9			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, J=8 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 5H), 7,76-7,72 (m, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,01 (s, 3H) y LC-MS m/z = 372,2 (M+H) ⁺ .
D.1.10			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, J=8 Hz, 1H), 8,031-7,93 (m, 5H), 7,77-7,73 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,01 (s, 3H) y LC-MS m/z = 372,2 (M+H) ⁺ .
D.1.11			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,08 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 8H), 4,49 (s, 3H), 4,00 (s, 3H) y LC-MS m/z = 372,1 (M+H) ⁺ .

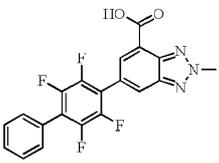
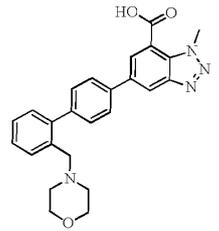
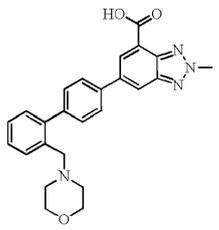
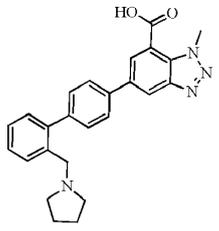
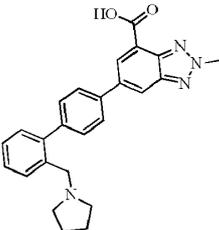
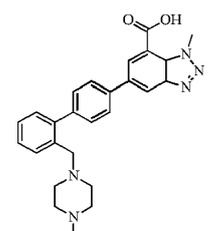
Int n.º	Reactivo/Fuente	Estructura del producto intermedio	Datos analíticos
D.1.12			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 3H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,784-7,61 (m, 4H), 4,50 (s, 3H), 4,00 (s, 3H) y LC-MS m/z = 372,1 (M+H) ⁺ .
D.1.13			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 3H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 4H), 4,60 (s, 3H), 3,98 (s, 3H) y LC-MS m/z = 372,2 (M+H) ⁺ .
D.1.14	 <i>Organic Letters</i> , 2009, vol. 11, # 15, p. 3346 - 49.		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,30-8,28 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 5H), 4,65 (s, 3H), 4,07 (s, 3H) y LC-MS m/z = 416,1 (M+H) ⁺ .
D.1.15	 <i>Organic Letters</i> , 2009, vol. 11, # 15 p. 3346-49.		LC-MS m/z = 416,1 (M+H) ⁺ .
D.1.16	 CHO	 CHO	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,96 -7,83 (m, 2H), 4,53 (s, 3H), 4,0 (s, 3H); LC-MS m/z = 444,1 (M+H) ⁺ .
D.1.17			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 4,64 (s, 3H), 4,10 (s, 3H); LC-MS m/z = 418 (M+H) ⁺ .

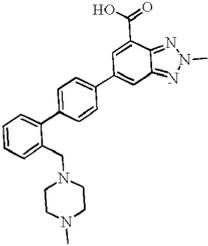
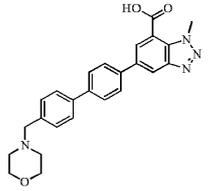
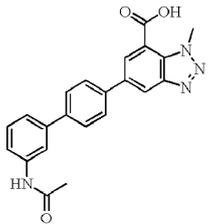
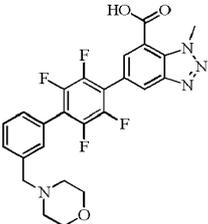
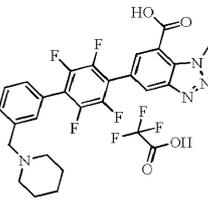
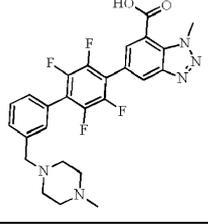
[0111] Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito en los procedimientos generales E, F y G con variaciones apropiadas de los reactivos, las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción. Las características fisicoquímicas de los compuestos se resumen en la tabla que aparece a continuación.

Compuesto n.º	Estructura	Procedimiento general	Datos analíticos
3		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,34 (bs, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,84-7,82 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,76-7,74 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,53-7,40 (m, 3H), 4,58 (s, 3H) y LC-MS m/z = 330,1 (M+H) ⁺ .
4		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,34 (bs, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,87-7,85 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,78-7,76 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,53-7,41 (m, 3H), 4,42 (s, 3H) y LC-MS m/z = 330,1 (M+H) ⁺ .
5		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,34 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H) y LC-MS m/z = 316,1 (M+H) ⁺ .
6		F y G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 15,9 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J=8 Hz, 2H), 7,77-7,75 (m 3H), 7,52-7,38 (m, 3H) y LC-MS m/z = 315,1 (M+H) ⁺ .
7		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,83-7,81 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,76-7,74 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,52-7,40 (m, 3H), 4,52 (s, 3H) y LC-MS m/z = 330,1 (M+H) ⁺ .
8		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,39 (bs, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,54-7,52 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 4H), 4,41 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) y LC-MS m/z = 344,1 (M+H) ⁺ .
9		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51-7,49 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,32-7,27 (m, 4H), 4,52 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) y LC-MS m/z = 344,2 (M+H) ⁺ .
10		G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 4,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) y LC-MS m/z = 343,2 (M+H) ⁺ .

Compuesto n.º	Estructura	Procedimiento general	Datos analíticos
11		F y G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,54-7,52 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 4,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) y LC-MS m/z = 343,2 (M+H) ⁺ .
12		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,8 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, J=8 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,52 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) y LC-MS m/z: 347,2 (M+H) ⁺ .
13		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,38 (bs, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d, J=8 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) y LC-MS m/z: 347,2 (M+H) ⁺ .
14		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,38 (bs, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) y LC-MS m/z: 347,2 (M+H) ⁺ .
15		E y F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,38 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J=8 Hz, 1H), 4,5 (s, 3H), 3,61 (m, 6H), 2,43 (m, 4H) y LC-MS m/z: 429,2 (M+H) ⁺ .
16		E y F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,38 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J=8 Hz, 2H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,48-7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8 Hz, 1H), 4,58 (s, 3H), 3,60 (m, 6H), 2,43 (m, 4H) y LC-MS m/z: 429,2 (M+H) ⁺ .
17		E y F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,82 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83-7,61 (m, 6H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,23 (m, 4H) y LC-MS m/z: 413,2 (M+H) ⁺ .

Compuesto n.º	Estructura	Procedimiento general	Datos analíticos
18		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,2 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, J=8 Hz, 2H), 7,85 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,60-3,57 (m, 6H), 2,41 (m, 4H) y LC-MS m/z = 429,2 (M+H) $^+$.
19		F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,8 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 5H), 4,45 (s, 3H) y LC-MS m/z = 402,1 (M+H) $^+$.
20		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 5H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 2,80-2,65 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,458 (m, 2H) y LC-MS m/z = 427,3 (M+H) $^+$.
21		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,2 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 4H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 4,40 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,45-3,40 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 4H) y LC-MS m/z = 413,3 (M+H) $^+$.
22		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,2 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,52 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,87-2,67 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,50 (s, 3H) y LC-MS m/z = 442,3 (M+H) $^+$.
23		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,36 (bs, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92-7,80 (m, 4H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,58 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,56-2,45 (m, 4H), 1,54-1,23 (m, 6H) y LC-MS m/z = 427,3 (M+H) $^+$.

Compuesto n.º	Estructura	Procedimiento general	Datos analíticos
24		F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 5H), 4,59 (s, 3H) y LC-MS m/z = 402,1 (M+H) ⁺ .
25		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 4H), 7,41-7,40 (m, 1H), 4,53 (s, 3H), 4,38 (bs, 2H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,82 (m, 2H) y LC-MS m/z = 429,3 (M+H) ⁺ .
26		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,36 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, J=8 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 4H), 7,44-7,42 (m, 1H), 4,59 (s, 3H), 4,40 (bs, 2H), 3,82-3,72 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,82 (m, 2H) y LC-MS m/z = 429,3 (M+H) ⁺ .
27		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,78 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,97 (d, J=8 Hz, 2H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,39-7,38 (m, 1H), 4,52 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,81 (m, 4H) y LC-MS m/z = 413,2 (M+H) ⁺ .
28		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,36 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, J=8 Hz, 2H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,55-7,39 (m, 5H), 4,59 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,81 (m, 4H) y LC-MS m/z = 413,3 (M+H) ⁺ .
29		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (d, J=8 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 4,52 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,74 (s, 3H) y LC-MS m/z = 442,3 (M+H) ⁺ .

Compuesto n.º	Estructura	Procedimiento general	Datos analíticos
30		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,26 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, J=8 Hz, 2H), 7,56 (d, J=8 Hz, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,44 - 3,42 (m, 4H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,77 (s, 3H) y LC-MS m/z = 442,3 (M+H) ⁺ .
31		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, J=8 Hz, 2H), 7,82 (d, J=8 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8 Hz, 2H), 4,52 (s, 3H), 3,61 (m, 6H), 2,74-2,61 (m, 4H) y LC-MS m/z = 429,3 (M+H) ⁺ .
32		F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,8 (bs, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 4,52 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) y LC-MS m/z = 387,1 (M+H) ⁺ .
33		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,98 (bs, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,93-3,79 (m, 4H), 3,21 (m, 4H) y LC-MS m/z = 501,2 (M+H) ⁺ .
34		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 4,54 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,47 (m, 2H) y LC-MS m/z = 499,2 (M+H) ⁺ .
35		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,4 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 4H), 4,55 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 6H), 2,25-2,22 (m, 4H) y LC-MS m/z = 514,2 (M+H) ⁺ .

Compuesto n.º	Estructura	Procedimiento general	Datos analíticos
36		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,8 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 3H), 4,53 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,36-3,16 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,4 Hz, 6H) y LC-MS m/z = 473,2 (M+H) ⁺ .
37		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,98 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 2,63 (s, 3H) y LC-MS m/z = 445,1 (M+H) ⁺ .
38		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,46 (bs, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82-7,69 (m, 4H), 4,62 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 2,88-2,66 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 5H) 1,38-1,23 (m, 2H) y LC-MS m/z = 499,2 (M+H) ⁺ .
39		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,48 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 4H), 4,62 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,15 (m, 4H) y LC-MS m/z = 501,2 (M+H) ⁺ .
40		E y F	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,8 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 2,75 (s, 6H) y LC-MS m/z = 459,2 (M+H) ⁺ .

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:Medición de la actividad enzimática inhibidora de DHODH (ensayos *in vitro*):

[0112] El ensayo de actividad de la DHODH es un ensayo enzimático acoplado en el que la oxidación de la DHO y la posterior reducción de ubiquinona son estequiométricamente equivalentes a la reducción del DCIP (2,6-diclorofenol). La reducción del DCIP va acompañada de una pérdida de absorbancia a 610 nm.

5

[0113] Preparación de soluciones/reactivos:

Preparación de tampón: 50 mM tris HCl, 150 mM KCl, y pH 8,0, triton al 0,8 %.

Solución madre de ácido L-dihidroorótico de 20 mM en tampón.

Solución madre de 2, 6-dicloroindofenol sal sódica hidratada de 20 mM en tampón.

10

Solución madre de decilubiquinona de 20 mM en tampón.

DMSO utilizado como vehículo.

Procedimiento:

[0114] Se añadieron 5 µL de dimetilsulfóxido o un compuesto de fórmula (I) en solución de DMSO a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Los compuestos de fórmula (I) se midieron a 10 µM.

5 **[0115]** Se añadió proteína junto con el tampón, de manera que el volumen total incluyendo el DMSO era de 87 µL. El compuesto y la proteína se incubaron durante media hora a temperatura ambiente después de la mezcla. A la solución anterior se le añadieron 5 µL de 20 mM solución de ácido L-dihidroorótico, 5 µL de 2 mM solución de decilubiquinona y 3 µL de 2 mM solución de 2, 6-dicloroindofenol sal sódica hidratada (volumen total del ensayo 100 µL). La mezcla se agitó durante 2 min y se registró la absorbancia cada 10 min a 610 nanómetros.

10 El porcentaje de inhibición se calcula de la siguiente manera:

[0116]

$$100 * \frac{(\text{Abs}_{610} \text{ para compuesto que contiene reacción}) - (\text{Abs}_{610} \text{ para control positivo})}{(\text{Abs}_{610} \text{ para ninguna reacción enzimática}) - (\text{Abs}_{610} \text{ para control positivo})}$$

15 El compuesto que contiene reacción presenta compuesto, tampón, enzima y sustratos
El control positivo contiene DMSO, tampón, enzima y sustratos
Ninguna reacción enzimática contiene DMSO, tampón y sustratos

Determinación de IC₅₀:

20 **[0117]** Se preparó una solución madre de 2 mM DMSO de los derivados de benzotriazol y benzoimidazol trisustituidos seleccionados de la fórmula (I) de la presente invención para examinarla. Se realizaron diluciones 1/3 posteriores.

[0118] Se utilizaron 5 µL de cada solución madre de compuesto de fórmula (I) por cada 100 µL de ensayo. Por consiguiente, 5 µL de 2 mM solución madre proporcionaron 100 µL de 100 µM solución de compuesto de fórmula (I), cuando se prepararon con tampón, proteína y sustrato. **Véase también:** Ulrich *et al.* (2001) *Eur. J. Biochem.* 268, 1861-1868.

25 **[0119]** En la tabla que aparece a continuación se proporcionan valores IC₅₀ de los compuestos seleccionados de la presente invención, los compuestos que exhibían valores IC₅₀ ≤ 0,1 µM se agruparon como 'a', los compuestos que exhibían un valor IC₅₀ en el intervalo de 0,101 µM a 1,0 µM se agruparon como 'b' y los compuestos que exhibían un valor IC₅₀ >1,0 µM se agruparon como 'c'.

Tabla: Actividad de inhibición de DHODH de los compuestos seleccionados.

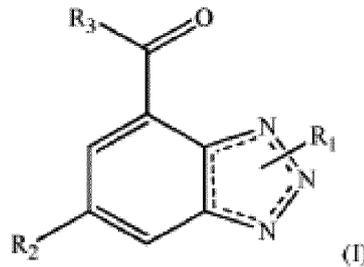
Grupo	N.º de los compuestos
a	1, 2, 8, 12, 19, 24.
b	3, 4, 11, 13, 25, 29, 33, 34, 36, 38, 39, 40.
c	15, 16, 17, 20, 26, 27, 30, 31, 32, 35, 37.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5



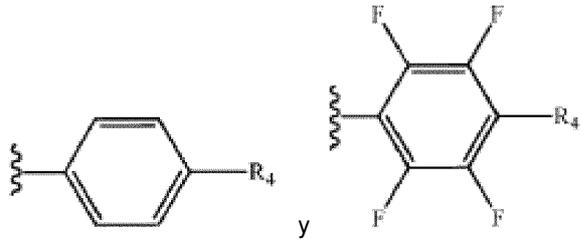
10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde;

las líneas discontinuas [...] en el anillo representan un enlace opcional que puede estar presente en cualquier combinación estable;

R₁ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo;

R₂ se selecciona de entre

15



20

R₃ se selecciona de entre hidroxilo y amino;

R₄ se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre uno o más R₅;

R₅ se selecciona de entre alquilo y -(CH₂)_nN(R_a)R_b;

25

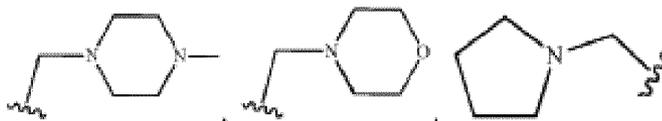
R_a y R_b se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno, alquilo y -C(O)alquilo; de forma alternativa, se pueden tomar R_a y R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclillo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente de entre O y N; donde el sustituyente opcional es alquilo; y 'n' es un número entero seleccionado de entre 0 y 1.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁ es metilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₄ es fenilo opcionalmente sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₅ se selecciona de entre metilo, acetilamino, isopropilaminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo,

35



y

40

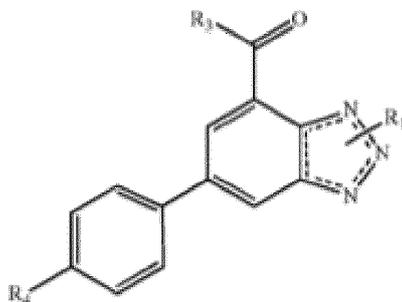


45 5. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₄ es 2,5-dimetil-1H-pirrol.

6. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₃ es hidroxilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia)

5



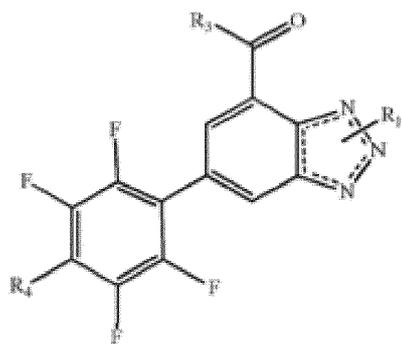
10

(Ia);

donde la línea discontinua [---], R₁, R₃ y R₄ son los mismos que se describen en la reivindicación 1.

8. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib)

15



20

(Ib);

donde la línea discontinua [---], R₁, R₃ y R₄ son los mismos que se describen en la reivindicación 1.

25

9. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre el grupo consistente en

Compuesto n.º	Nombre IUPAC
1.	1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
2.	1-metil-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxamida;
3.	5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
4.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
5.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
6.	6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida;
7.	6-([1,1''-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
8.	2-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
9.	1-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
10.	1-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida;
11.	2-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida;
12.	5-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;

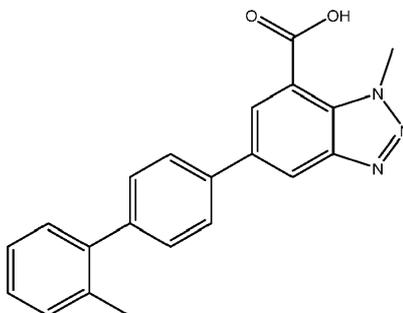
13.	6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
14.	6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
15.	1-metil-5-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
16.	2-metil-6-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
17.	1-metil-5-(3'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
18.	1-metil-6-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
19.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
20.	1-metil-6-(3'-(pipendin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
21.	1-metil-6-(3'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
22.	1-metil-5-(3'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
23.	2-metil-6-(3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
24.	2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
25.	1-metil-5-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
26.	2-metil-6-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
27.	1-metil-5-(2'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
28.	2-metil-6-(2'-(pirrolidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
29.	1-metil-5-(2'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3a,7a-dihidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
30.	2-metil-6-(2'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
31.	1-metil-5-(4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
32.	5-(3'-acetamido-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
33.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
34.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico.2,2,2-ácido trifluoroacético
35.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
36.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
37.	1-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((metilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo [d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
38.	2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(piperidina-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico;
39.	2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ácido carboxílico; y

40.	5-(3'-((dimetilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-ácido carboxílico;
-----	---

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula estructural

5

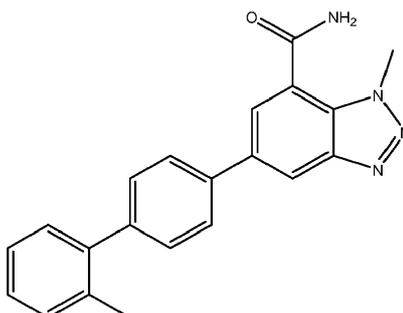


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula estructural

15

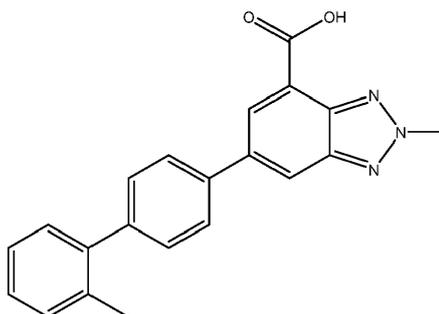


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula estructural

25

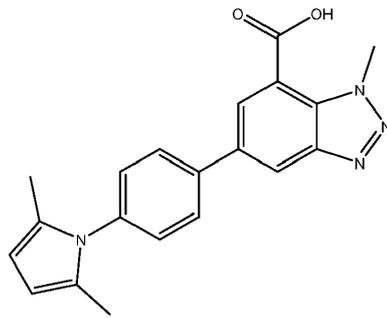


30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula estructural

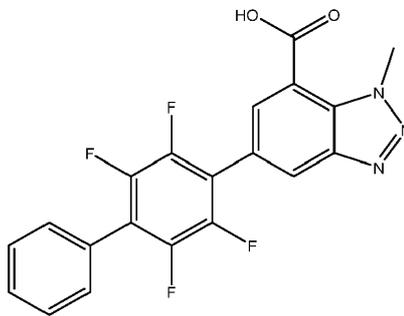
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula estructural

10

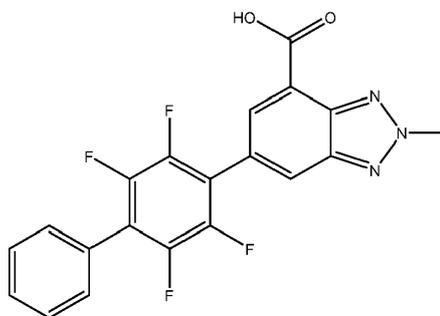


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula estructural

20



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable incluyendo mezclas de los mismos en cualquier relación, para utilizarse como medicamento.

17. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo adicional.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide.

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento y profilaxis de enfermedades oncológicas, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

20. Compuesto para utilizarse según la reivindicación 19, en el tratamiento del cáncer.