



Organización y
Digitalización CSA Ltda

26/12/2017



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION
PCT

EXPEDIENTE N°

09-59196

TITULO: DERIVADOS DE TRIAZOL

CLASIFICACION INTERNACIONAL: _____

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: Darmstadt, Alemania

APODERADO: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

BOGOTÁ, D.C. _____

FN. 12/11/17

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059196- -00000-0000

Fecha: 2009-06-08 16:10:58
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 204

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Merck Patent GmbH**

Dirección: Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Darmstadt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: 3137800

Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ HELENA ADARVE GOMEZ**

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3137800

Fax: 3123600

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

No 41575435 TP 14884
BTA C.S.J

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:
1. Hans- Michael Eggenweiler
2. Michael Wolf
3. Hans-Peter Buchstaller
4. Christian Sirrenberg

Dirección:
1. Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania
2. Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania
3. Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania
4. Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania

Nacionalidad:
1. Alemán
2. Alemán
3. Alemán
4. Alemán

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/010775

Fecha 11.12.2007

Publicación Internacional No. WO 2008/086857 A1

Fecha 24.07.2008

⑥

Título(54):

DERIVADOS DE TRIAZOL

⑦

Clasificación Internacional (51):

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33)País de Origen

ALEMANIA

(32)Fecha

18.01.2007

(31)N° de Solicitud

102007002715.1

⑨

Comprobante de Pago No.: 09-40,112

Fecha

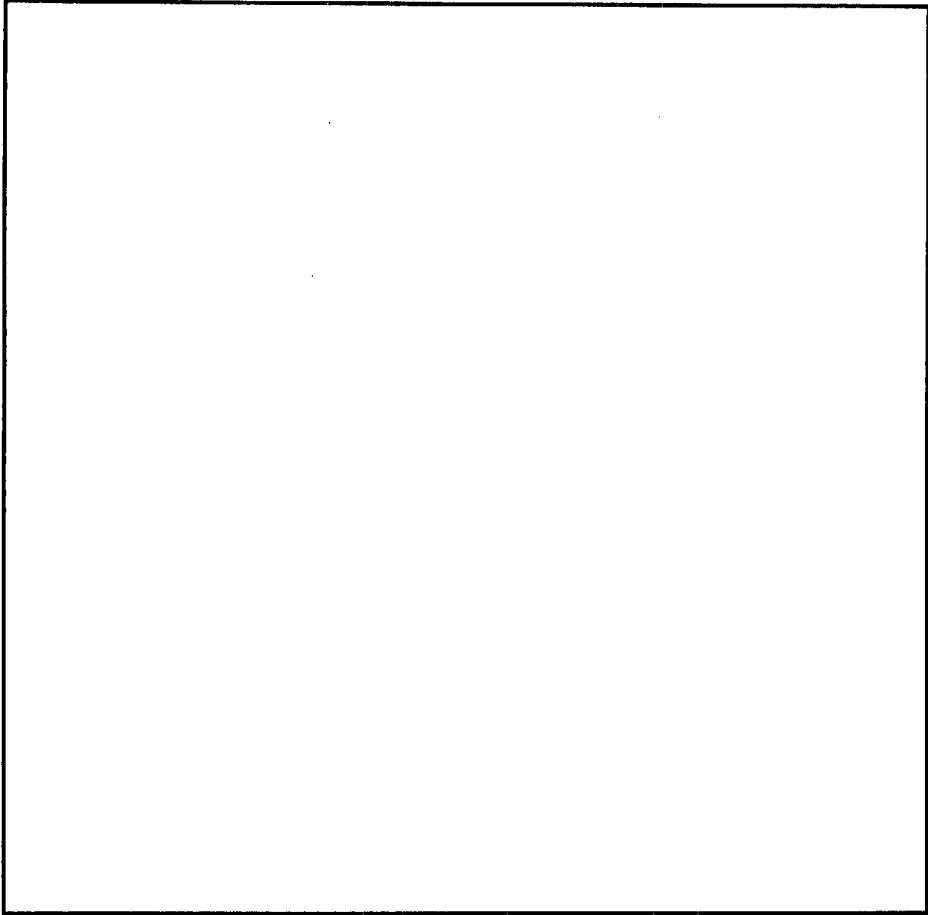
Junio 2, 2009

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Copia documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

FIRMA:

al C.C. 41.575.435 BTA TP. 14.884 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,112
FECHA : JUNIO 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059196- -00000-0000

Fecha: 2009-06-08 16:10:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111844121	02/06/2009	7,541,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **MERCK PATENT GMBH**

(72) Inventor(es) **Hans-Michael Eggenweiler; Michael Wolf; Hans-Peter Buschtaller; Christian Sirrenberg**

(74) Apoderado: **LUZ HELENA ADARVE GOMEZ**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	102007002715.1	18.01.2007	Alemania

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **24.07.2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **11.12.2007**

N° publicación: **WO 2008/086857 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2007/010775**

(54) Título: **DERIVADOS DE TRIAZOL**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: Industria y Comercio		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación internacional:			
(71) Solicitante(s) MEROK PATENT GMBH			
(72) Inventor(es) Hans- Michael Eggenweiler; Michael Wolf; Hans-Peter Buschtaller; Christian Sirrenberg			
(74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	102007002715.1	18.01.2007	Alemania
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 24.07.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2007		No. Publicación WO2008/086857 A1	
No. de solicitud PCT/EP2007/010775			

(54) Título: **DERIVADOS DE TRIAZOL**

(57) Resumen:

La 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida es un inhibidor de la HSP90 y puede ser utilizada para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la HSP90 desempeña un papel importante.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País 102007002715.1 18.01.2007 Alemania		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH (72) Inventor(es) Hans-Michael Eggenweiler; Michael Wolf; Hans-Peter Buschtaller; Christian Sirrenberg (74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2007 No. de solicitud PCT/EP2007/010775		(87) Publicación internacional Fecha: 24.07.2008 N° publicación: WO 2008/086857 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE TRIAZOL			

Resumen:

La 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida es un inhibidor de la HSP90 y puede ser utilizada para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la HSP90 desempeña un papel importante.

12729-1

00562

- Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of Darmstadt, on the 7 day of the month of April, of the year two thousand and eight (2008), before me, Alexander Pfeiffer Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann age, and domiciled at Darmstadt, Germany, and stated:

First: That he/she acts in his/ her capacity of Prokurist of Merck Patent GmbH, a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Germany, and domiciled at Darmstadt, Germany, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined.

Second: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martínez** and/or **James Valdiri Reyes** and/or **Luz Helena Adarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Ruiz Rueda**, registered lawyers of the firm **Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers**, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patents, as well as proceedings of assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

Third: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra judicial attorneys.

Signed At _____

On _____



Merck Patent GmbH

ppa.

ppa.

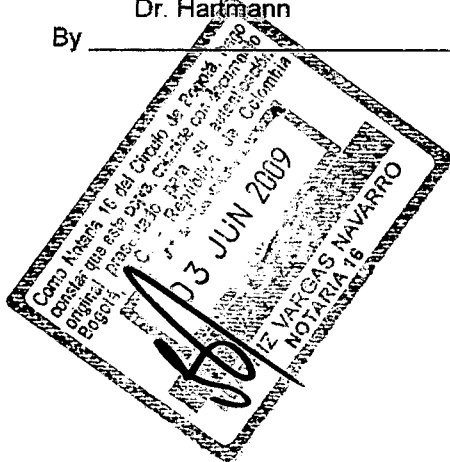


Dr. Hartmann



Dr. Horstmann

By _____



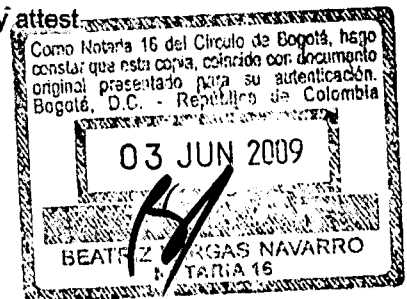
Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATION

The undersigned Notary Public certifies that Mr. _____ appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is _____ of _____ and is consequently authorized to grant such document; that such company is organized under the laws of _____ and is domiciled at _____; and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its incorporation and domicile.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of _____ all of which I hereby attest.

Notary Public (signature)
Issued and signed at
Dated



(LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED)

CERTIFICA

-

CONSUL

Roll of Deeds No. 403 for 2008

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today
at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) **Mr. Dr. Arno Hartmann**
born on 29 October 1960
a nd
- 2) **Mr. Dr. Stefan Horstmann**
born on 09 September 1967

business address:

Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany.

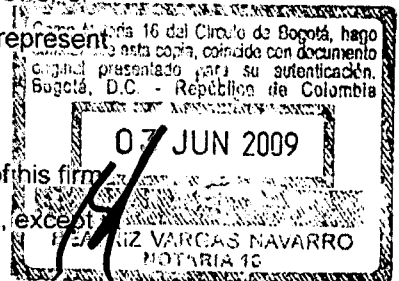
- who are personally known to me -.

Based on today's inspection of the commercial register of the local court
(Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547– of

Merck Patent GmbH in Darmstadt

I hereby certify that **Mr. Dr. Arno Hartmann** and **Mr. Dr. Stefan Horstmann** -both as Prokurist (holder of a special statutory power of representation)- acting jointly has the power and authority to represent and bind Merck Patent GmbH.

The Notary asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except a notarial matter. The appeared denied.



Darmstadt, this 07 April 2008




- Alexander Pfeiffer -
Notary

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von **Alexander Pfeiffer in Darmstadt**
3. in seiner Eigenschaft als **Notar**
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des **Notars**

Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

8. April 2008

5. in Darmstadt

6. am

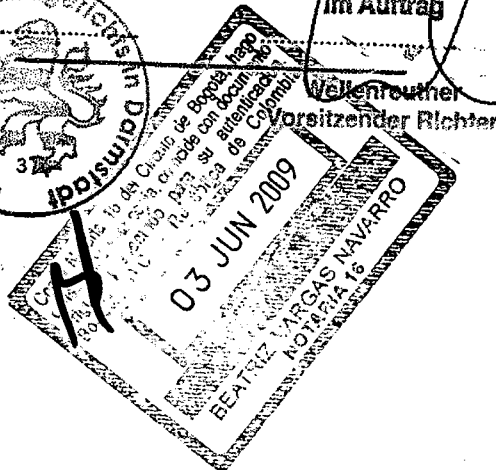
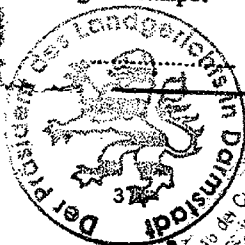
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter 910 E 2/1 - **735/08**

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

im Auftrag



Wellenruther
Vorsitzender Richter

Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

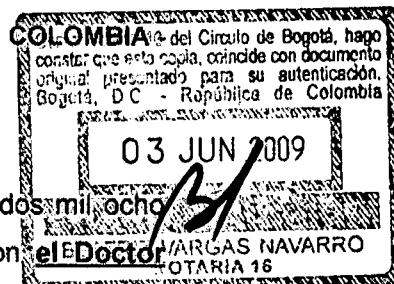
TRADUCCIÓN OFICIAL DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: PODER DE ABOGADO otorgado por la Compañía Merck Patent GmbH, a la Firma de Abogados Cárdenas y Cárdenas de Bogotá - Colombia, firmado el 7 de abril de 2008, por los doctores Hartmann y Horstmann, Abogados Apoderados de dicha compañía. **CERTIFICACIÓN NOTARIAL** sin diligenciar. **CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DE FIRMAS** con registro No. 403/2008, con fecha del 7 de abril de 2008, firmada por Alexander Pfeiffer - Notario en Darmstadt, Alemania.

Estos documentos vienen acompañados por el **CERTIFICADO DEL CONSULADO COLOMBIANO** sin tramitar. Y se encuentra legalizado con la **APOSTILLA DE LA CONVENCIÓN DE LA HAYA** No. 735/08, en idioma alemán, con fecha del 8 de abril de 2008, firmada por Wellenreuther Vorsitzender Richter.

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español - Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, N° 835, del 3 de mayo de 1988.

PODER DE ABOGADO

En la ciudad de Darmstadt, a los 7 días del mes de abril del año dos mil ocho (2008) ante mí, Alexander Pfeiffer, Notario Público, comparecieron el Doctor Hartmann y el Doctor Horstmann, de años de edad, y domiciliados en Darmstadt, Germany/Alemania, quienes declararon lo siguiente:



PRIMERO: Que ellos actúan en calidad de Abogados Apoderados (Prokurist) de Merck Patent GmbH, una Compañía legalmente constituida que opera según las leyes de Alemania y cuyo domicilio es Darmstadt, Alemania de acuerdo con lo que se evidencia en los Estatutos y reglamentos de la compañía.

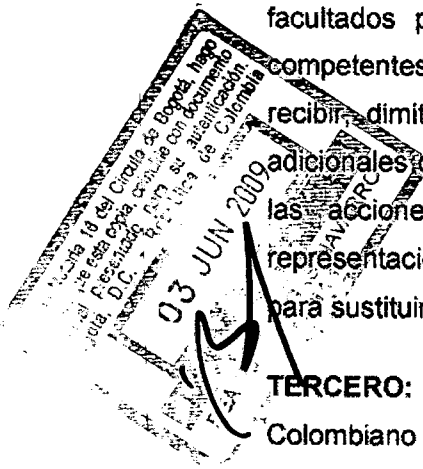
SEGUNDO: Que haciendo uso de las facultades del cargo arriba mencionado, ellos otorgan Poder de Abogado, especial, amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS NAVAS, y/o a EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o a BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ, y/o a JAMES VALDIRI REYES, y/o a LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ, y/o a JUANITA ACOSTA GÓMEZ, y/o a ANA MARÍA RUIZ RUEDA, abogados registrados quienes trabajan para la Firma Cárdenas & Cárdenas- Abogados Propiedad Intelectual, con sede en la

Martha S. Samiento S.
Martha S. Samiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, en Bogotá, D.C., Colombia, para que gestionen en Colombia ante las Oficinas y Autoridades correspondientes la obtención de patentes, procesamiento de cesiones o traspasos, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renunciaciones y licencias de las mismas, propósitos para los cuales se les otorga poder para que lleven a cabo ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados, como radicar solicitudes, hacer declaraciones, reclamaciones, formular descripciones, realizar enmiendas o modificaciones, interponer recursos de oposición y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago establecido por ley; recibir todos los documentos y dineros y emitir el descargo correspondiente; cumplir con cualquier otro requerimiento y tomar, en general, todas las medidas que consideren apropiadas y oportunas para defender y proteger las Marcas Registradas de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, reclamaciones, para cancelación o anulación, imposición de sanciones, presentar antecedentes ante las Cortes y Tribunales. Además, quedan facultados para comparecer como demandantes o demandados ante jueces competentes, también se les da poder para negociar, solicitar arbitraje, ceder, recibir, dimitir, rescindir o desistir, apelar, ratificar y todos los poderes legales adicionales que sean necesarios. También se declara que a partir de ahora todas las acciones que realicen dichos abogados respaldando este Poder de representación son buenas y válidas. Adicionalmente se les otorgan facultades para sustituir este Poder y si es necesario revocar dichas sustituciones.

TERCERO: Con el propósito de cumplir con los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, dichos abogados quedan facultados para recibir notificaciones judiciales y designar abogados judicial y extrajudicialmente.



Martha S. Samiento S.

Martha S. Samiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

FIRMADO EN: _____

EL: _____

Merck Patent GmbH

ppa.

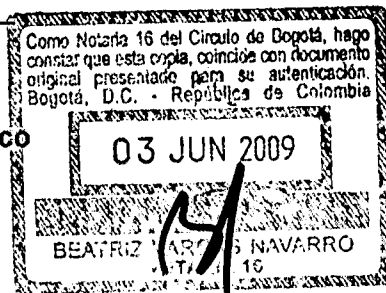
(Firma Autógrafa)
Dr. Hartmann

ppa.

(Firma Autógrafa)
Dr. Horstmann

Por: _____

Notario Público



Martha S. Sarmiento S.
Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

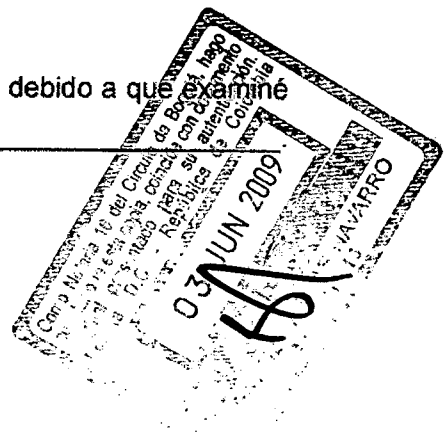
El suscrito Notario Público certifica que el señor _____
compareció ante mí y firmó el documento anterior, que lo conozco personalmente
y estoy seguro que él tiene la facultad legal para otorgarlo. Que él es
_____ de la Compañía _____, y por consiguiente
está autorizado para otorgar dicho documento. Que esta compañía está
organizada bajo las leyes de _____, y cuya sede se encuentra ubicada
en el _____. Además certifico que el acto a través
del cual se expide y otorga este documento incluye los que constituyen el objeto
corporativo de la mencionada Compañía. Como también certifico que dicha
compañía desarrolla su propósito corporativo de acuerdo con las leyes de su
incorporación y domicilio.

Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné
los documentos respectivos que consisten en _____
Doy testimonio de todo lo anterior.

Por: _____
NOTARIO PÚBLICO (firma)

Expedido y firmado en

Fecha:



(Este documento se debe legalizar a través de Apostilla)

Martha S. Sarmiento S.
Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Lista de Escrituras No. 403 para el año 2008

Por la presente certifico que las firmas del documento adjunto son verdaderas, y fueron suscritas hoy en mi presencia en Frankfurter StaÙe 250 en Darmstadt, por:

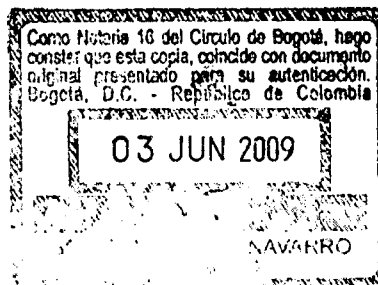
1) El señor **Dr. Arno Hartmann**

Nacido el 29 de octubre de 1960

Y

2) El señor **Dr. Stefan Horstmann**

Nacido el 9 de septiembre de 1967



Dirección comercial:

Frankfurter StaÙe 250 in 64293 Darmstadt/ Germany

- A quienes conozco personalmente -

Basado en la inspección que realicé hoy al Registro Comercial de la Corte Local (Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547 - de

Merck Patent GmbH en Darmstadt

Por la presente certifico que el señor. Dr. Arno Hartmann y el Señor. Dr. Stefan Horstmann - ambos como prokurist (poseedores de un Poder Estatutario Especial de Representación) - actuando en conjunto tienen el poder y autoridad para representar y vincular a Merck Patent GmbH

El notario preguntó a quienes comparecieron, si ellos o alguno de los miembros de su firma han actuado en relación con el asunto que es sujeto de este instrumento, excepto en materia notarial. Los comparecientes lo negaron.

Darmstadt, 7 de abril de 2008.

Firma y sello de:



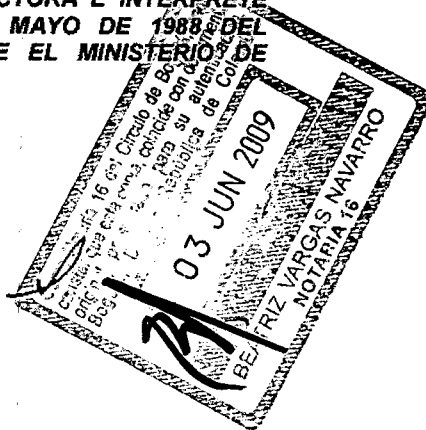
Firma Autógrafa - Ilegible
- Alexander Pfeiffer -
Notario

CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN N° 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Bogotá, 29 de abril de 2008.

Martha L. Samiento L.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 MInjusticia



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt
3. en su calidad de Notario
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

5. en Darmstadt
6. el 8 de abril de 2008
7. por el Presidente del Tribunal regional
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 735 / 08
9. Sello:

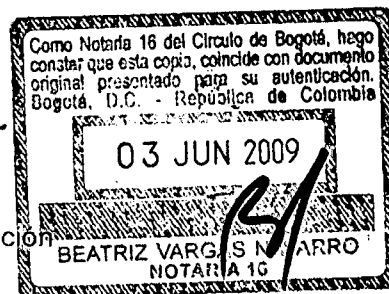
10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)



Marcelo B. Fajardo
Director General de Registro
Bogotá, D.C. - 12 de mayo de 2009

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

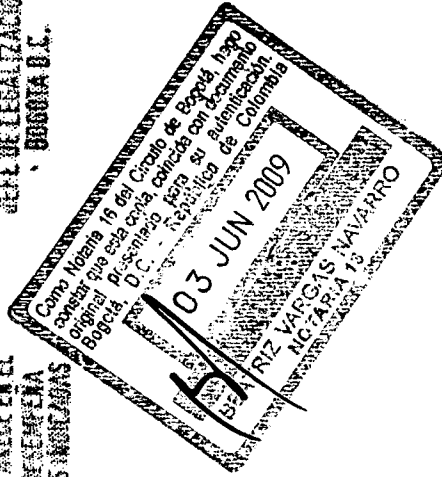
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

115316

2008 MAY -8 P 12:13

mcw faga de
CITA PARA APARECER EN EL
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUERZAS MILITARES

md
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Handelsregister B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: HRB 1547
-Ausdruck-	Seite 1 von 2	

1. Anzahl der bisherigen Eintragungen:

2

2. a) Firma:

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen:

Darmstadt

c) Gegenstand des Unternehmens:

Der Erwerb, die Verwaltung und die Verwertung gewerblicher Schutzrechte.

3. Grund- oder Stammkapital:

50.000,00 DEM

4. a) Allgemeine Vertretungsregelung:

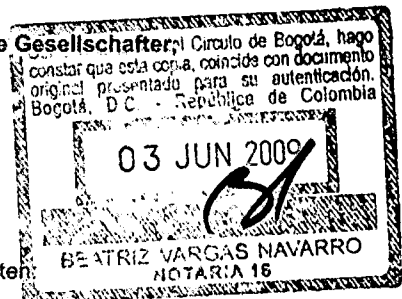
Ist nur ein Geschäftsführer bestellt, so vertritt er die Gesellschaft allein. Sind mehrere Geschäftsführer bestellt, so wird die Gesellschaft durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten.

b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis:

Geschäftsführer: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, *22.04.1953

5. Prokura:

Gesamtprokura gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen:
 Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, *29.10.1960
 Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, *09.09.1967
 Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, *06.03.1957



6. a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag:

Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Gesellschaftsvertrag vom 18.03.1970
 Zuletzt geändert durch Beschluss vom 25.07.1985

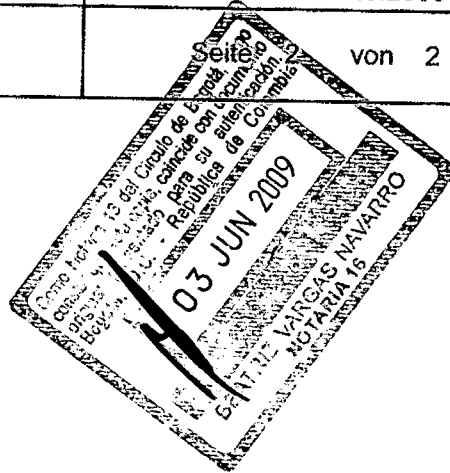
b) Sonstige Rechtsverhältnisse:

Die Gesellschaft hat am 01.08.1992 mit Zustimmung der Gesellschafterversammlung vom 03.08.1992 mit der Merck Verwaltungsgesellschaft mit beschränkter Haftung in Darmstadt einen Ergebnisabführungsvertrag geschlossen.

7. a) Tag der letzten Eintragung:

Register B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: HRB 1547
-Ausdruck-	Seite 1 von 2	

17.07.2006



Die Übereinstimmung des von mir,

Notar Alexander Pfeiffer

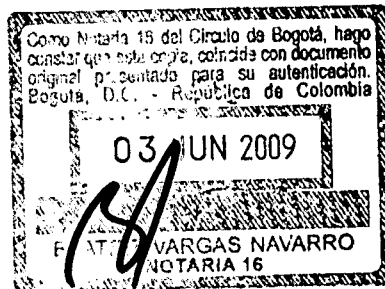
in Darmstadt,

gefertigten Ausdrucks aus dem elektronischen
Handelsregister mit dem mir am Bildschirm an-
gezeigten Inhalt wird hiermit beglaubigt.

Darmstadt, den 25.03.2008


Alexander Pfeiffer

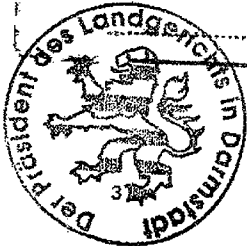
-Notar-



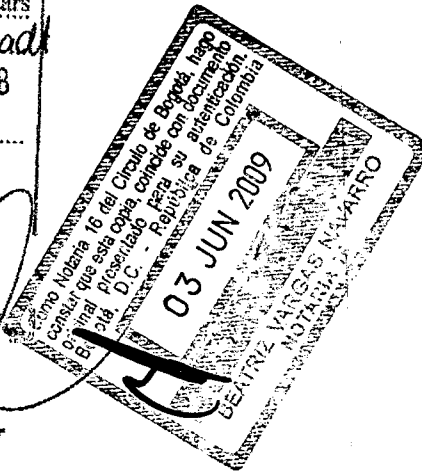
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt
5. in Darmstadt
6. am 26. März 2008
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 6.11.08
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



Im Auftrag
Wellenreuther
Vorsitzender Richter



Extracto autenticado 12729-P

Registro comercial B del Tribunal municipal de Darmstadt	Sección B Reproducción del contenido actual del Registro Petición del 25 de marzo de 2004	Número de la Razón social: HRB 1547
- Extracto -	Página 1 de 2	

1. Número de las anotaciones hechas hasta ahora:

2

2. a) Razón social:

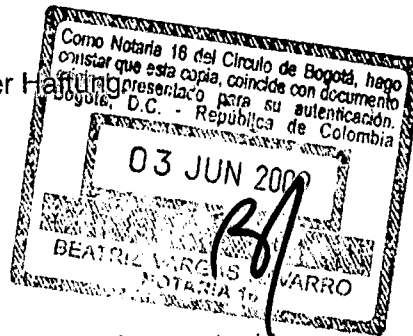
Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Domicilio, agencia, sucursales

Darmstadt

c) Objeto de la empresa

La adquisición, administración y valuación de derechos protegidos.



3. Capital social:

50.000,00 marcos alemanes

4. a) Regulación general sobre representación:

Margo B. Freyre V.
Traductor Oficial Juramentado
Resol. Min. Justicia No. 839/86

Si sólo se nombró a un gerente, éste representará la sociedad solo. Si se nombró a varios gerentes, entonces la sociedad será representada por un gerente junto con un apoderado.

b) Junta directiva, Órgano de dirección, Directores gerentes, Socios responsables personales, Gerentes, Autorizados a representar y permisos especiales de representación:

Gerente: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, nacido el 22 de abril de 1953

5. Poder:

Poder general junto con un gerente u otro apoderado:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, nacido el 29 de octubre de 1960

Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, nacido el 9 de septiembre de 1967

Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, nacido el 6 de marzo de 1957



6. a) Forma jurídica, comienzo, estatutos o contrato de sociedad:

Sociedad Limitada

Contrato de sociedad, del 18 de marzo de 1970

Modificado por última vez mediante acuerdo del 25 de julio de 1985

b) Otras relaciones jurídicas:

El 1 de agosto de 1992, con autorización de la Asamblea de Socios, del 3 de agosto de 1992, la Sociedad firmó con la firma Merck Verwaltungsgesellschaft

Alvaro B. Fajardo
Director General
Revisión 11/1/92 No. 832

mit beschränkter Haftung in Darmstadt un contrato de transferencia de beneficios.

7. a) Fecha de la última anotación:

17 de julio de 2006

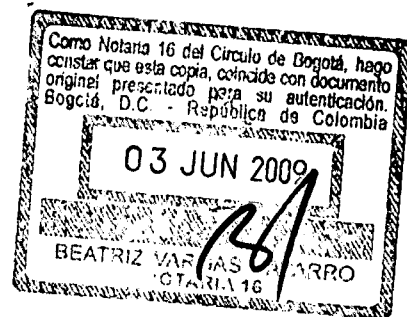
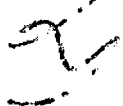
Por este medio, se autentica la coincidencia del extracto preparado por mi, Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt, extraído del Registro comercial electrónico, con el contenido mostrado en la pantalla.

Darmstadt, 25 de marzo de 2008

Alexander Pfeiffer

Notario

(firma y sello): 7



Miguel B. Fajardo V.
Traductor Oficial Juramentado
República de Colombia, No. 8349/01

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt
3. en su calidad de Notario
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

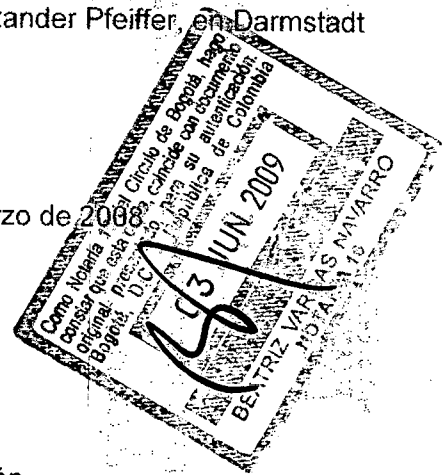
5. en Darmstadt
6. el 26 de marzo de 2008
7. por el Presidente del Tribunal regional
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 616 / 08
9. Sello:
10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)



Magda B. Pizarro V.
Magda B. Pizarro V.
Magda B. Pizarro V.
Resol. Min. Justicia No. 839/86

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

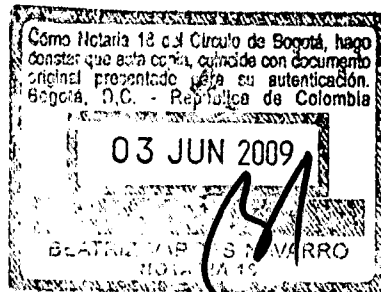
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

115315

200 MAY -8 P 12 13

Marco Fajardo
CENA FERIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE INGENIERIA
LAS PERSONAS INGENIERAS

MFC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.





DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

We, the undersigned

Hans-Michael Eggenweiler

Michael Wolf

Hans-Peter Buchstaller

Christian Sirrenberg

citizens of

Germany

residing at

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

by these presents declare under oath to be the
sole and true inventors of the invention titled:

and to transfer in full property without reservation
or limitation whatsoever all our rights on same to

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

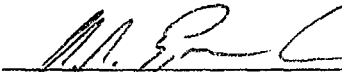
Darmstadt

who may apply for and obtain its own name the
registration of the corresponding patent in the
Republic of Columbia, holding all the corres-
ponding rights.

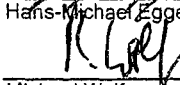
Granted and signed at

on

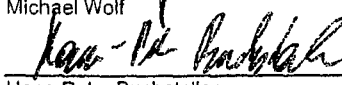
INVENTORS:



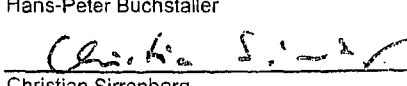
Hans-Michael Eggenweiler



Michael Wolf



Hans-Peter Buchstaller



Christian Sirrenberg

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

Nosotros,

de nacionalidad

domiciliados en

por el presente documento declaramos bajo jura-
mento ser los únicos y verdaderos inventores de la
invención titulada:

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni
limitación alguna todos nuestros derechos sobre la
misma a

domiciliada en

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el re-
gistro de la patente correspondiente en la Repúbli-
ca de Columbia ejerciendo todos los derechos
que a ello corresponde.

Dado y firmado en

a los días del mes de de 20

INVENTORES:

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today
at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) Mr. **Hans-Michael Eggenweiler**
- 2) Mr. **Michael Wolf**
- 3) Mr. **Hans-Peter Buchstaller**
and
- 4) Mr. **Christian Sirrenberg**

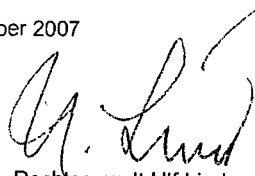
business address:

Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

- who are personally known to me -.

The Notary representative asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, 17 September 2007



- Rechtsanwalt Ulf Linder -

as the officially public
appointed representative
of Notary Alexander Pfeiffer



- 910 E 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift
der Rechtsanwältin/des Rechtsanwalts

Ulrich Linder

als ordentlich bestellte(r) Vertreter(in)/
Vertreter der/des ~~Notarin~~/Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

und die Echtheit des beigedruckten
Klarschrifts nachstehend vermerkt, hiermit
bestätigt. Zugleich wird bezeugt,
dass die/der Vorgang/-e zur Veranlassung
der Aufzeichnung beigefügt war/-en.

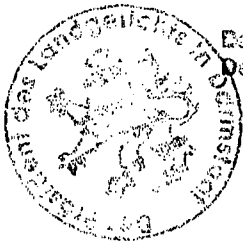
Geb.Varz.Nr. 1a) ~~aa)~~ bb) JWKostO: EUR 10,-

Darmstadt, den 18. Sep. 2007
Der Präsident des Landgerichts

Im Auftrag

Pfannenschmidt
Pfannenschmidt

Richterin am Landgericht



Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 D a r m s t a d t

5

DERIVADO DE TRIAZOL

DERIVADO DE TRIAZOLAntecedentes de la invención

Era objeto de la invención hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en especial aquellos que se pueden
5 utilizar para preparar medicamentos.

La presente invención se refiere a un compuesto en el que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la HSP90 desempeña un papel importante, además a composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto, así como al uso
10 del compuesto para el tratamiento de enfermedades en las que la HSP90 desempeña un papel importante.

El correcto plegamiento y conformación de las proteínas en las células son garantizados por las chaperonas moleculares y son críticos para la regulación del equilibrio entre la
15 síntesis y la degradación de las proteínas. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas funciones centrales celulares tales como, por ejemplo, la proliferación celular y la apoptosis (Jolly y Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

20 Proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*, HSP)

Las células de un tejido reaccionan a un estrés externo como, por ejemplo, calor, hipoxia, estrés oxidativo o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, con la activación de una serie de chaperonas conocidas bajo el
25 nombre de "proteínas de choque térmico" (HSP).

La activación de las HSP protege a la célula contra lesiones desencadenadas por dichos factores de estrés, acelera la recomposición del estado fisiológico y lleva a un estado celular tolerante al estrés.

5 Además de este mecanismo de protección descubierto originariamente y mediado por las HSP en caso de estrés externo, con el paso del tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para las distintas HSP, también en condiciones normales libres de estrés. De
10 esta manera, distintas HSP regulan, por ejemplo, el correcto plegamiento, la localización y función intracelulares o la degradación regulada de una serie de proteínas de células biológicamente importantes.

Las HSP forman una familia de genes con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se distingue en diferentes células. Su denominación y clasificación dentro de la familia se realiza conforme a su peso molecular, p.ej. HSP27, HSP70 y HSP90.
15

Algunas enfermedades humanas se basan en un mal plegamiento de las proteínas (ver reseña, p.ej., Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Por ello, el desarrollo de terapias, que interviene en el mecanismo del plegamiento de las proteínas dependiente de las chaperonas, podría ser útil en esos casos. A título de ejemplo, las proteínas mal plegadas
20 en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o
25

el síndrome de Huntington llevan a una agregación de proteínas con un curso neurodegenerativo. Con un incorrecto plegamiento de las proteínas, también se puede producir una pérdida de la función del tipo salvaje que puede tener como
5 consecuencia una función molecular y fisiológica mal regulada.

A las HSP también se les asigna gran importancia en el caso de enfermedades tumorales. Hay, por ejemplo, indicios de que la expresión de determinadas HSP está relacionada con
10 el estadio de la progresión de tumores (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991).

El hecho de que las HSP90 desempeñen un papel importante en varias vías de señales oncogénicas centrales en la célula
15 y que se pretendan ciertas sustancias naturales con actividad de HSP90 inhibidora del cáncer, condujo al concepto de que sería conveniente una inhibición de la función de las HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

Un inhibidor de las HSP90, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina, se halla actualmente en investigación clínica.
20

HSP90

La HSP90 representa aproximadamente 1-2% de la masa proteica celular total. Habitualmente está presente en la célula
25 la como dímero y está asociada con numerosas proteínas, las

llamadas cochaperonas (ver, por ejemplo, Pratt, 1997). La HSP90 es esencial para la vitalidad de las células (Young et al., 2001) y desempeña un papel clave en la respuesta al estrés celular por la interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento nativo fue modificado por estrés externo, tal como, por ejemplo, choque térmico, a fin de recomponer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith et al., 1998).

También hay indicios de que la HSP90 tiene importancia como tampón contra las repercusiones de las mutaciones, probablemente por la corrección de un mal plegamiento de las proteínas ocasionado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998).

Más allá de ello, la HSP90 también tiene un significado de regulación. Entre las condiciones fisiológicas, la HSP90, junto con su homólogo en el retículo endoplasmático, GRP94, juega un papel en el equilibrio celular, a fin de garantizar la estabilidad de la conformación y la maduración de diversas proteínas clave "clientes". Estas pueden subdividirse en tres grupos: receptores para hormonas esteroideas, Ser/tr o tirosina quinasas (p.ej., ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una colección de diversas proteínas, tales como, p.ej., p53 mutada o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas adopta un papel clave en la regulación de procesos celulares fisiológicos y bioquímicos.

La familia de HSP90 conservada del ser humano está compuesta por cuatro genes, la HSP90 α citosólica, la isoforma inducible de la HSP90 β (Hickey et al., 1989), la GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon et al., 1999) y la
5 HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts et al., 2000). Se supone que todos los miembros de la familia tienen una forma de acción similar, pero, según su localización en la célula, se unen a diversas proteínas "clientes". A título de ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de
10 GRP94 (Argon et al., 1999), mientras que el receptor tipo 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR¹) o la proteína del retinoblastoma (Rb) se detectaron como "clientes" de TRAP1 (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

La HSP90 está implicada en una serie de interacciones
15 complejas con una gran cantidad de proteínas "clientes" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). A pesar de que aún no han clarificado detalles moleculares precisos, experimentos e investigaciones bioquímicos han podido descifrar en los últimos años, con ayuda de la cristalografía de rayos X, cada vez más detalles de la función chaperona de la HSP90
20 (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Según ello, la HSP90 es una chaperona molecular dependiente de ATP (Prodromou et al., 1997), en donde la dimerización es importante para la hidrólisis de ATP. La unión de ATP resulta en la
25 formación de una estructura dimérica toroidal, en la que am-

bos dominios N-terminales entran en un contacto estrecho y producen un "switch" en la conformación (Prodromou y Pearl, 2000).

Inhibidores conocidos de la HSP90

5 La primera clase descubierta de inhibidores de la HSP90 fueron las ansamicinas de benzoquinona con los compuestos herbimicina A y geldanamicina. Originalmente se comprobó con ellas la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos que había sido inducida por la transformación con el oncogén v-
10 Src (Uehara et al., 1985).

Más tarde se mostró una fuerte actividad antitumoral *in vitro* (Schulte et al., 1998) e *in vivo* en modelos animales (Supko et al., 1995).

La inmunoprecipitación y las investigaciones en las ma-
15 trices de afinidad mostraron que el mecanismo de acción principal de la geldanamicina implica una unión con la HSP90 (Whitesell et al., 1994; Schulte y Neckers, 1998). Más allá de ello, se mostró por medio de ensayos con cristalografía de rayos X que la geldanamicina compite por el sitio de
20 unión de ATP e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). De esta manera, se impide la formación del complejo multímero de HSP90, con su propiedad de actuar como chaperona para las proteínas "clientes". Como consecuencia, se de-
25 gradan las proteínas "clientes" a través de la vía de ubi-

quitina-proteasoma.

El derivado de la geldanamicina 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) mostró una propiedad inalterada en la inhibición de la HSP90, la degradación de las proteínas "clientes" y la actividad antitumoral en cultivos celulares y modelos tumorales de xenoinjerto (Schulte et al, 1998; Kelland et al, 1999), pero tenía una citotoxicidad hepática claramente menor que la geldanamicina (Page et al., 1997). Actualmente, 17AAG se prueba en estudios clínicos de fase I/II.

El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró asimismo una reversión del fenotipo maligno de fibroblastos inducido por v-Src y v-Ha-Ras (Kwon et al., 1992; Zhao et al, 1995). El radicicol degrada una cantidad de proteínas señal como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte et al., 1998). Algunos estudios con cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol también se une con el dominio N-terminal de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe et al., 1998).

Los antibióticos cumarínicos se unen de manera conocida al sitio de unión de ATP del homólogo HSP90 de la ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiacina, se une con el extremo con terminal carboxi de la HSP90, es decir, en un sitio en la HSP90 distinto de la benzoquinona ansamicina y radicicol, que se unen con el extremo N-terminal de

la HSP90 (Marcu et al., 2000b).

La inhibición de la HSP90 por medio de novobiacina da como resultado la degradación de una gran cantidad de proteínas señal dependientes de la HSP90 (Marcu et al., 2000a).

5 Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, se pudo mostrar la degradación de proteínas señal, por ejemplo ERBB2. PU3 provoca la detención del ciclo celular y la diferenciación en las líneas celulares de cáncer de mama (Chiosis et al., 2001).

10 HSP90 como blanco terapéutico

Por medio de la participación de la HSP90 en la regulación de una gran cantidad de vías de señalización, que tienen una importancia decisiva en el fenotipo de un tumor, y el descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico por inhibición de la actividad de la HSP90, se ensaya actualmente la HSP90 como nuevo objetivo para el desarrollo de un agente terapéutico tumoral (Neckers et al., 1999).

El mecanismo principal de la acción de la geldanamicina, 17AAG, y radicicol contiene la inhibición de la unión de ATP con el sitio de unión de ATP en el extremo N-terminal de la proteína y la inhibición de la actividad intrínseca de ATPasa de la HSP90 resultante (ver, por ejemplo, Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998).

25 La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impi-

de reclutar las co-chaperonas y favorece la formación de un heterocomplejo de HSP90 que lleva a las proteínas "clientes" a través de una vía de ubiquitina-proteasoma a la degradación (ver, por ejemplo, Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). El tratamiento de las células tumorales con inhibidores de la HSP90 conduce a la degradación selectiva de importantes proteínas con un significado fundamental para procesos tales como proliferación celular, regulación del ciclo celular y apoptosis. Estos procesos son desregulados frecuentemente en los tumores (ver, por ejemplo, Hostein et al., 2001).

Una magnitud atractiva para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 consiste en que se pueda alcanzar un potente efecto terapéutico tumoral a través de la simultánea degradación de varias proteínas que están relacionadas con el fenotipo transformado.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que inhibe, regula y/o modula la HSP90, a composiciones que contienen este compuesto, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales tales como, por ejemplo, hepatitis B (Waxman, 2002); inmunosupresión en trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades originadas por inflamación (Bucci, 2000) tales como artritis reumatoidea, asma, esclerosis

múltiple, diabetes de tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades relacionadas con angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) tales como, por ejemplo, re-

5 tinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis y angiogénesis tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen et al., documento WO 02/09696; Degranco et al., WO 99/51223; Gold, US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogenéticas,

10 cas, tales como, por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, documento WO 02/02123).

La invención también se refiere al uso del compuesto según la invención para la protección de células normales contra toxicidad causada por quimioterapia, así como al uso en caso de enfermedades en las que el plegamiento incorrecto de las proteínas o la agregación es un factor causal principal, tal como, por ejemplo, escurapia, enfermedad de Creutzfeldt-

15 Jakob, de Huntington o de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

20

A. Kamal et al. describen en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 N.º 6, junio de 2004, aplicaciones terapéuticas

25

y diagnósticas de la activación de la HSP90, entre otras, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiocirculatorias.

Por ello, se desea la identificación de menores compues-
5 tos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la HSP90, constituyendo un objeto de la presente invención.

Se halló que 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-
[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida
y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas,
10 con buena tolerancia. En especial muestra propiedades in-
hibidoras de la HSP90.

Por ello, es objeto de la presente invención la 5-[4-(2-
metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihi-
droxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida como medicamento y/o princi-
15 pio activo medicamentoso en el tratamiento y/o la prevención
de las enfermedades mencionadas y el uso de 5-[4-(2-metil-
fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-
metil-*N*-butil-benzamida para la preparación de un agente
farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de las
20 enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para
el tratamiento de las enfermedades mencionadas, que compren-
de la administración de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-
[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida
a un paciente que tiene necesidad de dicha administración.

25 El huésped o el paciente puede ser de cualquier especie

mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, que proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

Estado de la técnica

En el documento WO 2006/087077 se describen otros derivados de triazol como inhibidores de HSP90. La presente invención se debe considerar aquí como invención de selección. Como siguiente estado de la técnica, se debe mencionar el compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-propil-benzamida ("A47").

En el documento WO 00/53169, se describe la inhibición de HSP90 con cumarina o un derivado de cumarina.

En el documento WO 03/041643 A2, se revelan derivados de zearalanol inhibidores de HSP90.

Los derivados de pirazol inhibidores de HSP90 que están sustituidos en la posición 3 ó 5 con un compuesto aromático son conocidos de los documentos WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1.

En el documento WO 03/055860 A1, se describen 3,4-diarilpirazoles como inhibidores de HSP90.

Los derivados de purina con propiedades inhibidoras de HSP90 se revelan en el documento WO 02/36075 A2.

En el documento WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su uso para el tratamiento de enfermedades causadas por GRP94 (homólogo o parólogo de la HSP90), tales como enfermedades tumorales, en donde el tejido canceroso

5 comprende un sarcoma o un carcinoma seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangiosarcoma de endotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma,

10 ma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares,

15 lares, cistadenocarcinomas, carcinoma de la médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga,

20 carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma

25 múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y grave enferme-

dad en cadena.

En el documento WO 01/72779 también se divulga el uso de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, en donde el agente patógeno viral está
5 seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripe, varicela, adenovirus, Herpes Simplex tipo I (HSV-I), Herpes Simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincicial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus,
10 citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de la polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

15 En el documento WO 01/72779 también se describe el uso de los compuestos allí mencionados para la modulación de GRP94, en donde la actividad de GRP94 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, el transporte de proteínas del retículo endoplasmático, la curación del
20 estrés hipóxico/anóxico, la curación de la subalimentación, la curación del estrés térmico, o combinaciones de ellos, y/o en donde el trastorno es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno que está acompañado de un transporte alterado de proteínas del retículo endoplasmático,
25 co, un trastorno que está acompañado con isquemia / reperfu-

sión, o combinaciones de ellos, en donde el trastorno acompañado de isquemia / reperfusión es una consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.

En el documento WO 01/72779 se describe, finalmente, el uso de una cantidad efectiva de un modulador de la proteína GRP94 para la preparación de un medicamento, para modificar una reacción celular posterior a un estado isquémico en un sitio del tejido en un individuo, por tratamiento de las células en el sitio del tejido con el modulador de la proteína GRP94, para incrementar la actividad de GRP94 en células de forma tal que se modifique una ulterior reacción celular a un estado isquémico, en el que la posterior condición isquémica es preferentemente la consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque

apopléjico hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica
 5 (ALS) o estrés en el recién nacido, o en el que el sitio del tejido es el tejido donante para un trasplante.

En los documentos mencionados a continuación, se describen combinaciones del inhibidor de HSP90 geldanamicina con otros principios activos medicamentos:

10 WO 2004/108080 A2, WO 2005/002506 A2, WO 2005/000211 A2, WO 2005/000212 A2, WO 2005/000213 A2, WO 2005/000214 A2, WO 2005/000314 A1.

Otra bibliografía:

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

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Mol. Biol. Cell,
 20 Vol. 11 (5), pp. 1585-1595.

Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit.
 25 J. Pharmacol., Vol 131(1), pp. 13-16.

Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.

Chen C-F, Chen Y, Dai KO, Chen P-L, Riley OJ y Lee W-H.
5 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.

Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF,
10 Sepp-Loenzino L y Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.

Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezio H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.

Conroy SE y Latchman OS. 1996 "Do heat shock proteins
20 have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB y Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305-3312.
25

- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F₅₀₈ cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", J. Biol. Chem., Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol., Vol. 9, pp. 2615-2626.
- 10 Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C y Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol., Vol. 156, pp. 857-864.
- 15 Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allilamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, pp. 4003-4009.
- 20 Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", Mol. Pharmacol., Vol 62(5), pp. 975-982.
- 25

Jameel A, Skilton RA, Campbell T A, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical

Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 1564-1572.

Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Vano M, Tsujinata T, Shamma A y Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Cancer, Vol. 85, pp. 1649-1657.

Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA y Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bisacetalo-amino-dicloroo-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", Cancer Research, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.

Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 91, pp. 1940-1949.

Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", Jap. J. Cancer Res., Vol. 92

(12), 1342-1351.

Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T.
1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem., Vol. 56, pp. 538-539.

Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991
"Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL 100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", Oncogene,
10 Vol. 6, pp. 1125-1132.

Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", J. Biol. Chem.,
15 Vol. 275, pp. 37181-37186.

Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", J. Natl. Cancer Inst.,
Vol. 92, pp. 242-248.

20 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", Cancer Res., Vol. 60, pp. 2232-2238.

25 Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin-

cin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.

Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC₁₂₂₇₅₀) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.

Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.

Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.

Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.

Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.

Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 260-266.

- 5 Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution". Nature, Vol. 396, pp. 336-342.

- Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, 10 Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", Mol. Endocrinology, Vol. 13, pp. 1435-1448.

- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D y Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the 15 N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cell Stress and Chaperones, Vol. 3, pp. 100-108.

- Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 20 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 42, pp. 273-279.

Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", en: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford y NY), pp. 165-178.

- 25 Smith DF, Whitesell L y Katsanis E. 1998 "Molecular

chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", Pharmacological Reviews, Vol. 50, pp. 493-513.

Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D y Donner DB. 1995
 5 "Identification of a protein with homology to hsp90 that
 binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", J. Biol.
 Chem., Vol. 270, pp. 3574-3581.

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rasen N, Hartl FU y
 Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-
 geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an
 10 antitumor agent", Cell, Vol. 89, pp. 239-250.

Supko JG, Hickman RL, Grever MR y Malspeis L. 1995
 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an
 antitumour agent", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 36,
 pp. 305-315.

15 Tytell M y Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new
 keys to the development of cytoprotective therapies", Emer-
 ging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267-287.

Uehara U, Hori M, Takeuchi T y Umezawa H. 1986 "Pheno-
 typic change from transformed to normal induced by benzoqui-
 20 noid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat
 kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell.
 Biol., Vol. 6, pp. 2198-2206.

Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus proces-
 sing and replication. (Merck & Co., Inc., Estados Unidos).
 25 PGT Int. Appl. (2002), WO 0207761.

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers GE y Nec-
 kers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-
 src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamy-
 cins: essential role for stress proteins in oncogenic trans-
 5 formation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pp. 8324-
 8328.

Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-
 shock protein 90-binding agent, on T cell function and T
 cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol
 10 164(6), pp. 2915-2923.

Young JG, Moarefi I y Hartl FU. 2001 "HSP90: a specia-
 lized but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol.,
 Vol. 154, pp. 267-273.

Zhao JF, Nakano H y Sharma S. 1995 "Suppression of RAS
 15 and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp.
 161 -173.

Síntesis de la invención

La invención se refiere al compuesto 5-[4-(2-metil-
 fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-
 20 metil-N-butil-benzamida, así como a sus derivados, sales,
 solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéu-
 tica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere en especial al compuesto 5-[4-
 (2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-
 25 dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida, así como a sus deriva-

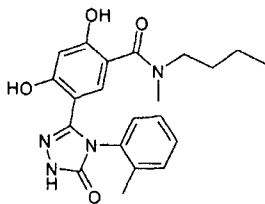
dos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere con preferencia particular al compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida, así como sus derivados de ácido mono- y difosfórico, derivados de tioxo, derivados de ácido mono- y diglucurónico, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere muy especialmente al compuesto 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida.

También son objeto de la invención los hidratos y solvatos de este compuesto. Por solvatos de los compuestos se entienden aducciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos que se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

El compuesto según la invención también puede estar en la siguiente forma tautomérica



Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, como también los llamados compuestos de profármacos.

Por compuestos de profármacos se entiende el compuesto
5 modificado, p.ej., con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se separan rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos bio-
10 degradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Los profármacos de especial preferencia son los derivados de éster de ácido fosfórico tales como, por ejemplo, los
15 derivados de éster de ácido mono- y/o difosfórico; derivados de azúcares tales como, por ejemplo, los mono- y/o diglucurónidos o los derivados de 5-tioxo.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que
20 provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Más allá de ello, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad que, en comparación con el su-
25 jeto correspondiente que no recibió esta cantidad, tiene co-

mo consecuencia:

mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos
5 colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

El nombre "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

10 También son objeto de la invención mezclas del compuesto según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

15 El compuesto según la invención y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de
20 química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se pueden usar aquí las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

25 Si se desea, las sustancias de partida también pueden

formarse *en situ* de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que, en lugar de ello, se convierten inmediatamente en los compuestos según la invención.

Los compuestos de partida son conocidos en general. Si
5 son nuevos, se pueden preparar por medio de métodos en sí conocidos.

El compuesto según la invención se prepara preferentemente según métodos como se describen en el documento WO 2006/087077.

10 La reacción se lleva a cabo según métodos que son conocidos por el especialista.

La reacción se realiza en un solvente inerte apropiado.

Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno,
15 tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroforno o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahi-
20 drofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo;
25 sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de

carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Como solvente se prefiere en especial, por ejemplo, el tetrahydrofurano.

El tiempo de reacción oscila, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente entre -10° y 130° , en especial entre aproximadamente 30° y aproximadamente 125° .

La separación de los grupos protectores se realiza de acuerdo con métodos que son conocidos por el especialista.

La separación de éter, por ejemplo, de un éter metílico, se lleva a cabo en un solvente apropiado tal como se indicó con anterioridad, preferentemente por adición de tribromuro de boro.

La reacción se lleva a cabo con preferencia especial en diclorometano a una temperatura de reacción de entre aproximadamente -30° y 50° , normalmente entre -20° y 20° , en especial entre aproximadamente -15° y aproximadamente 0° .

El compuesto según la invención también se puede obtener liberándolo de sus derivados funcionales por solvólisis, en especial hidrólisis, o por hidrogenólisis.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen los correspon-

dientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, preferentemente aquellos que llevan un grupo de protección amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, por ejemplo
5 aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que llevan un grupo -NHR' en lugar de un grupo NH₂ (en donde R' es un grupo protector amino, por ejemplo BOC o CBZ).

También se prefieren sustancias de partida que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un
10 grupo hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I pero que llevan un grupo un grupo R''O-fenilo en lugar de un grupo hidroxifenilo (en donde R'' significa un grupo protector hidroxi).

También es posible para una pluralidad de grupos amino
15 y/o hidroxi protegidos -idénticos o diferentes- estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos de protección presentes difieren entre sí, en muchos casos pueden clivarse de forma selectiva.

El término "grupo protector amino" se conoce en general
20 y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo,
25 arilo, aralcoximetilo o aralquilo insustituídos o sustitui-

dos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-
5 8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y sobre todo grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanooilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanooilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanooilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,
10 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (ter-butoxycarbonilo), 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo como CBZ ("carboben-zoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo tal como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

20 El término "grupo protector hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la
25 molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo

insustituídos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección hidroxí no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de re-
5 acciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de protección hidroxí son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluensulfonilo, ter-butilo y acetilo, prefiriéndose en es-
10 pecial el bencilo y el ter-butilo. Se prefieren los grupos COOH preferentemente en forma de sus ésteres ter-butílicos.

El compuesto de acuerdo con la invención se libera de sus derivados funcionales -según el grupo de protección usado- por ejemplo, con ácidos fuertes, ventajosamente TFA o
15 ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido bencen- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no
20 siempre necesaria. Los solventes inertes apropiados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, por ejemplo, orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol,
25 así como agua. También son adecuadas las mezclas de los sol-

ventes antes mencionados. Se usa TFA, con preferencia, en exceso sin adición de otro solvente, el ácido perclórico se usa, con preferencia, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para el clivaje son ventajosamente de entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, con preferencia, de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden ser preferentemente clivados, por ejemplo, usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC puede clivarse usando una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 - 50% aproximadamente en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden clivarse, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, ventajosamente en un soporte como carbón). En este caso, los solventes apropiados son aquéllos indicados con anterioridad, en particular, por ejemplo alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia, a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 -

10% en metanol o usando formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

El compuesto según la invención mencionado puede usarse
5 en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de este compuesto en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas
10 salinas farmacéuticamente inocuas del compuesto según la invención se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto según la invención contenga un grupo ácido carboxílico, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases
15 de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propa-
20 nolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio del compuesto según la invención también se cuentan aquí. También se pueden formar sales por adición de
25 ácidos tratando el compuesto con ácidos orgánicos e inorgá-

nicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo ácido halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares.

5

10 Conforme a ello, entre las sales por adición de ácidos farmacéuticamente inocuas del compuesto según la invención se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato,

15

caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotina-

20

25 to, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfa-

to, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representan ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas del compuesto según la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales del compuesto según la invención que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina

(trometamina), lo cual no debe representar ninguna limitación.

Puede cuaternizarse el compuesto de acuerdo con la presente invención que contiene grupos básicos con nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C_1-C_4)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; halogenuros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas precedentemente mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Las sales por adición de ácidos del compuesto básico según la invención se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado,

obteniéndose la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases farmacéuticamente inocuas del compuesto de acuerdo con la invención se forman con metales o aminos tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminos orgánicos. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminos orgánicos preferidos son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales por adición de bases se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención,

las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres pertinentes.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el organismo.

También es objeto de la invención el uso de compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para obtener un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por una vía no química. Pueden convertirse en este caso en una forma de dosificación apropiada junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o varios otros ingredientes activos.

También son objeto de la invención medicamentos que contienen 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-

il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,1 mg a 3 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien se pueden administrar formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente de ella de un principio activo. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal,

nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o trans-
dérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutá-
nea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulacio-
nes de este tipo pueden prepararse con todos los procedi-
5 mientos conocidos en el campo farmacéutico especializado,
reuniendo por ejemplo el principio activo con el o los exci-
pientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la adminis-
tración oral pueden ser administradas como unidades separa-
10 das como, p.ej., cápsulas o comprimidos; polvos o granula-
dos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no
acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líqui-
das de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en acei-
te.

15 De esta manera, se puede combinar, por ejemplo, en la
administración oral en forma de un comprimido o cápsula el
componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y
farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicer-
ina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto
20 hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un exci-
piente farmacéutico triturado de igual manera como, por
ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almi-
dón o manita. Asimismo puede haber un saborizante, un con-
servante, un dispersante y un colorante.

25 Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo

tal como se describió con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida se pueden adicionar a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo, se puede agregar un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

Además, en caso de ser deseado o necesario, se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes. A los aglutinantes apropiados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, goma natural y goma sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agre-

gando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, almidón, pasta, acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina tableteadora, donde se forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención se pueden combinar también con un excipiente inerte fluido y luego comprimir directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transpa-

rente compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos se pueden agregar colorantes para poder diferenciar las diversas unidades de dosis.

5 Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor
10 apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además, se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éte-
15 res de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

 Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral se pueden incluir opcionalmente en microcápsulas.
20 La formulación se puede preparar así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, ceras, etc.

 El compuesto de acuerdo con la invención, así como sus
25 sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, se

pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas como, p.ej., vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos como, p.ej., colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El compuesto de acuerdo con la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la

epidermis del receptor. De esta manera, el principio activo del parche se puede administrar, por ejemplo, por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

5 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

10 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo se
15 puede formular en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

20 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte apropiado, en especial un solvente acuoso.

 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o ene-

mas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente por las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, buffers, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del

paciente a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, am-
5 pollas selladas y viales y almacenar en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a
10 partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial con anterioridad, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral
15 pueden contener saborizantes.

Una cantidad de eficacia terapéutica del compuesto según la invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de
20 salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación, así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención varía en general
25 en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor

(mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como dosis única por día o usualmente en una serie de subdosis (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional se puede determinar *per se* como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Se puede suponer que son apropiadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados con anterioridad.

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren quimioterapéuticos, en especial aquellos que inhiben la angiogénesis y así el crecimiento y la difusión de células tumorales; se prefieren en este caso los inhibidores de los receptores de VEGF, que contienen robozimas y antisentido dirigidas a los receptores de VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos, que se pueden usar en combinación con los compuestos según la invención, contienen en general agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de
5 topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásicos se seleccionan, preferentemente, de las siguientes clases:

antraciclinas, fármacos vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas.
10

En las clases mencionadas se prefieren en especial, por ejemplo, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiomicina, 5-fluorouracilo, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, cladribina, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, tales como,
15 por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido, melfalano, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferidos se seleccionan del grupo discodermolida, epotilona D, estramustina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina,
20

ifosamida, melfalano, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecano, arabinosil-citosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferonas e interleuquinas.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren antibióticos. Los antibióticos preferidos se seleccionan del grupo dactinomicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de enzimas. Los inhibidores de enzimas preferidos se seleccionan del grupo de los inhibidores de desacetilación de la histona (por ejemplo, ácido hidroxámico de suberoilanolida [SAHA]) y los inhibidores de tirosina quinasas (por ejemplo, ZD 1839 [Iressa]).

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de la exportación nuclear impiden la exclusión hacia afuera de biopolímeros (por ejemplo, ARN) del núcleo celular. Los inhibidores de la exportación nuclear se seleccionan del grupo de calistatina, leptomicina B, ratjadona.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inmunosupresores. Los inmunosupresores preferidos se seleccionan del grupo rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (No-

vartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

(a) una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la
5 invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medica-
10 mentoso.

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas que contienen, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención y/o sus
15 derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamento disuelto o de forma liofilizada.

USO

20 El presente compuesto es apropiado como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeña un papel importante.

De esta manera, es objeto de la invención el uso de 5-
25 [4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-

dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de HSP90 desempeña un papel importante.

La presente invención comprende el uso de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangiosarcoma de endotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de la médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de

pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y grave enfermedad en cadena;

enfermedades virales, en donde el agente patógeno viral está seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripe, varicela, adenovirus, Herpes Simplex tipo I (HSV-I), Herpes Simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincicial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de la polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II);

para la inmunosupresión en caso de trasplantes; enfermedades causadas por inflamación, tales como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado; fibrosis quística; enfermedades relacionadas con la angiogénesis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis, angiogénesis tumoral; enfermedades

infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; estimulación de la regeneración nerviosa; enfermedades fibrogenéticas, tales como, por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

5 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida puede inhibir en especial el crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis tumorales y, por ello, es apropiado para la terapia
10 tumoral.

La presente invención también comprende el uso de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento
15 para la protección de células normales contra toxicidad causada por quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades en las que el incorrecto plegamiento de las proteínas o la agregación es un factor causal principal, tales como, por ejemplo, escrapia, enfermedad de Creutzfeldt-
20 Jakob, de Huntington o de Alzheimer.

La invención se refiere también al uso de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para
25 el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central,

de enfermedades cardiocirculatorias y caquexia.

La invención se refiere en otra forma de realización al uso de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida y/o sus sales y

5 solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, en donde la actividad biológica de la HSP90 modulada provoca una reacción inmune en un individuo, el transporte de proteínas del retículo endoplasmático, la curación del estrés hipóxico/anóxico, la curación de la subalimentación, la curación

10 del estrés por calor, o combinaciones de ellos, y/o en donde el trastorno es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno que está acompañado de un transporte de proteínas alterado del retículo endoplasmático, un trastorno

15 que está acompañado de isquemia / reperfusión, o combinaciones de ellos, en donde el trastorno acompañado de isquemia / reperfusión es una consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos,

20 lesión de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer,

25 corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o

estrés en el recién nacido.

La invención también se refiere, en otra forma de realización, al uso de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida
5 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemia como consecuencia de paro cardíaco, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación cardiopulmonar de bypass, trasplante de órganos, lesión
10 de la médula espinal, trauma cerebral, ataque apopléjico, ataque apopléjico tromboembólico, ataque apopléjico hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de
15 Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.

Procedimiento de ensayo para la medición de inhibidores de la HSP90

La unión de geldanamicina o 17-alilamino-17-desmetoxi-
20 geldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en HSP90 puede ser utilizada para determinar la actividad de inhibición de los compuestos según la invención (Carreras et al. 2003, Chiosis et al. 2002).

En el caso especial, se usa un ensayo de unión en filtro
25 a radioligando. En este caso, se usa como radioligando 17-

alilamino-geldanamicina marcada con tritio, [3H]17AAG. Este ensayo de unión en filtro permite una búsqueda dirigida de inhibidores que interfieren con el sitio de unión con ATP.

Material

- 5 HSP90 α humano recombinante (expresa E. coli, 95% de pureza);
 [3H]17AAG (17-alilamino-geldanamicina, [alilamino-2,3-³H].
 Actividad específica: 1,11 x 10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-
 1717); tampón de filtro HEPES (50 mM de HEPES, pH 7,0, 5 mM
 de MgCl₂, BSA 0,01 %); placa filtrante Multiscreen-FB (1 μ m)
 10 (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

Las placas filtrantes de microtitulación de 96 cavidades se mojan primero y se recubren con 0,1% de polietilenoimina.

- 15 El ensayo se realiza en las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22°C

Tiempo de reacción: 30 min., agitación a 800 rpm

Volumen de ensayo: 50 μ l

Concentraciones finales:

- 20 50 mM de HEPES-HCl, pH 7,0, 5 mM de MgCl₂, 0,01 % (p/v) BSA
 HSP90: 1,5 μ g/ensayo
 [3H]17AAG: 0,08 μ M.

- Al terminar la reacción, se filtra el sobrenadante por succión en la placa de filtro con ayuda de un múltiple al
 25 vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro

se lava dos veces.

Las placas filtrantes se miden luego con un contador beta (Microbeta, Wallac) con un centelleador (Microscint 20, Packard).

- 5 De los valores "conteos por minutos" se determina el "% del control" y se calcula a partir de ello el valor de IC_{50} de un compuesto.

En la siguiente tabla se indican mediciones comparativas del compuesto según la invención con el compuesto "A47" del
10 próximo estado de la técnica.

El compuesto "C1" según la invención presenta en la inhibición de HSP90 una actividad aproximadamente 10 veces mayor.

Resultados del ensayo

- 15 Tabla I

Inhibición de HSP90

Compuesto	IC_{50} [mol/l]
5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47")	1.60E-07
5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-	2.90E-08

N-butil-benzamida ("C1")	
--------------------------	--

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "elaboración convencional" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta -según la constitución del producto final- a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Condiciones de LC-MS

Sistema de Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electronebulización (modo positivo); scan: 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura gaseosa: 300° C, DAD: 220 nm. Velocidad de flujo: 2,4 ml/min. El divisor utilizado redujo después del DAD la velocidad de flujo para el MS a 0,75 ml/min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Solvente: Calidad LiChrosolv de la empresa Merck KGaA

Solvente A: H₂O (0,01 % de TFA)

Solvente B: ACN (0,008% de TFA)

Gradiente:

20% de B → 100% de B: 0 min a 2,8 min

100% de B: 2,8 min a 3,3 min

100% de B → 20% de B: 3,3 min a 4 min

Los tiempos de retención R_f o R_t [min] y datos de $M+H^+$ PM indicados en los siguientes ejemplos son los resultados de las mediciones de LC-MS.

Ejemplo de referencia 1

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

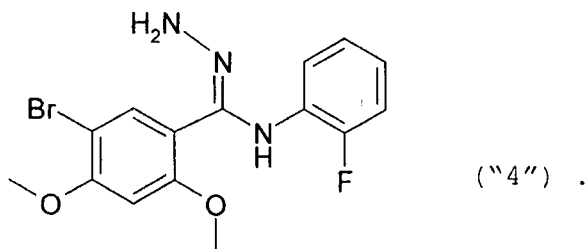
1.1 Una solución de 15 g de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico, 14,4 ml de yodometano y 62,9 g de carbonato de cesio en 100 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se calienta durante 16 horas a reflujo. Se elabora de manera usual y se obtienen 16,7 g de ácido 5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoico ("1").

1.2 Una mezcla de 4 g de "1" y 2 gotas de DMF en 40 ml de cloruro de tionilo se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de eliminar el solvente, se obtienen 4,3 g de cloruro de 5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoílo ("2"), R_f 1,610; PM 280,5. El producto se hace reaccionar sin ulterior purificación.

1.3 A una solución de 1,314 ml de 2-fluoroanilina y 1,13 ml de piridina en 25 ml de diclorometano se vierte gota a gota bajo enfriamiento con hielo una solución de 3,8 g de "2" en 25 ml de diclorometano y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de la elaboración usual y cristaliza-

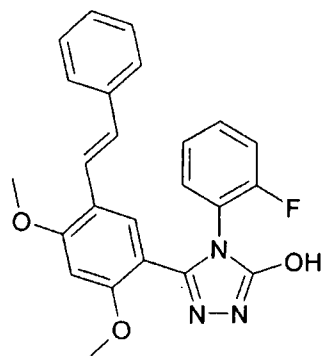
ción en isopropanol, se obtienen 4,5 g de 5-bromo-*N*-(2-fluorofenil)-2,4-dimetoxi-benzamida ("3"), R_f 2,217; PM 355,2.

1.4 A una solución de 4,5 g de "3" en 60 ml de tolueno se añaden bajo una atmósfera de nitrógeno 2,9 g de PCl_5 y se calienta durante 3 horas a reflujo. Se elimina el solvente, se disuelve el residuo en 100 ml de THF y se vierte la solución a 0° a 138 ml de una solución 1 M de hidrazina en THF. Se agita durante 16 horas, se trabaja de manera usual y se cristaliza en isopropanol. Se obtienen 3,6 g de *N*-(2-fluorofenil)-3-bromo-4,6-dimetoxi-benzamid-hidrazona ("4"), R_f 0,952; PM 369,2

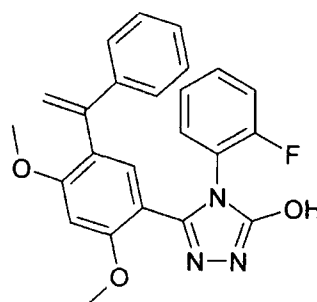


1.5 A una solución de 3,6 g de "4" en 300 ml de THF se añaden 1,86 g de 1,1'-carbonildiimidazol ("5") y se agita durante 16 horas. Se elabora de manera usual, se hierve el residuo con MTB-éter, se enfría y se separan los cristales. Se obtienen 700 mg de 5-(2,4-dimetoxi-5-bromo-fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol ("6"), R_f 1,413; PM 395,2.

1.6 Se añaden a un vasito de 10 ml 600 mg de "6", 178,4 μ l de estireno (estabilizado), 430,2 μ l de trietilamina, 14,1 mg de acetato de paladio (II) (47% de Pd), 19,17 mg de tri-*o*-tolilfosfina y 4 ml de acetonitrilo. Se irradia durante 30 minutos a 170° en el microondas. Se añade un poco más de catalizador y se vuelve a irradiar dos veces. La mezcla se combina con tolueno y se extrae varias veces con agua. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía RP. Se obtienen 140 mg de "7", R_f 1,765; PM 418,4 y 40 mg de "8"

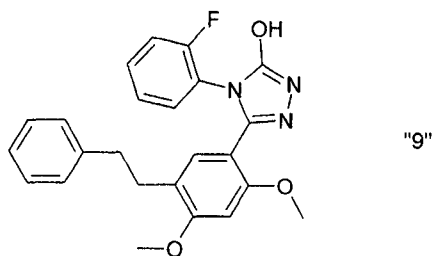


"7"



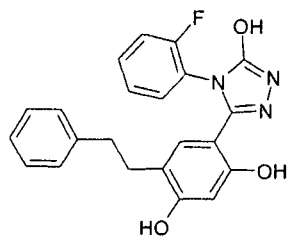
"8"

1.7 140 mg de "7" se hidrogenan en 10 ml de THF en presencia de 0,14 g de Pt-C (5%) en condiciones estándar. El catalizador luego se separa y se elabora de manera usual. Se obtienen 140 mg de "9", R_f 1,920, PM 420,5.



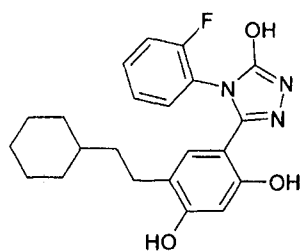
1.8 A una solución de 140 mg de "9" en 2 ml de diclorometano se añaden a -10° 158,5 μ l de tribromuro de boro y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añade a 0° 5 metanol, se separa el solvente y se purifica el residuo sobre cromatografía RP.

Se obtienen 74 mg de "A1", R_f 1,537; PM 392,4 y 27 mg de "A2", R_f 1,884; PM 398,4



"A1"

10



"A2"

Ejemplo de referencia 2

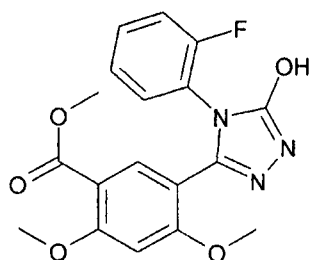
Preparación de 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidrox-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidrox-N-metil-N-propilbenzamida ("A46")

15 2.1 Una solución de 100 mg de 5-(2,4-dimetoxi-5-bromo-

15 [1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidrox-benzoico, R_t 0,598 min, m/z 332.

2.3 Se agitan 55 mg de ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidrox-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidrox-benzoico, 2 equivalentes molares de t-butildimetilclorosilano y 3 equivalentes molares de imidazol en 2 ml de THF durante 3 h a temperatura ambiente. Se obtienen

fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-*H*-[1,2,4]triazol ("6"),
 7 mg de cloruro de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-
 binaftil]paladio (II), 5,7 ml de monóxido de carbono y 35 µl
 de trietilamina en 20 ml de metanol se trata en un autoclave
 5 durante 20 h a 100 °C y 7,5 bar. Luego se concentra la solu-
 ción obtenida y se cristaliza en etanol. Se obtienen 91 mg
 de éster metílico del ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-
 4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dimetoxi-benzoico

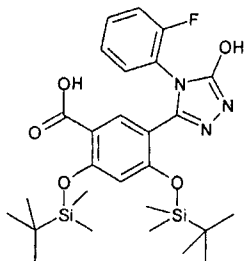


10

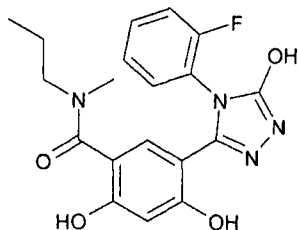
, R_t 1,057 min, m/z 374.

2.2 Análogamente al Ejemplo 1.8, se obtienen por reacción de
 90 mg de éster metílico del ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-
 hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dimetoxi-benzoico 57,2
 mg del compuesto ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-4*H*-
 15 [1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-benzoico, R_t 0,598 min,
 m/z 332.

2.3 Se agitan 55 mg de ácido 5-[4-(2-fluoro-fenil)-3-
 hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-benzoico, 2
 equivalentes molares de *t*-butildimetilclorosilano y 3 equi-
 20 valentes molares de imidazol en 2 ml de THF durante 3 h a
 temperatura ambiente. Se obtienen



2.4 El producto obtenido en el punto 2.3 se disuelve en 1,5 ml de THF y se mezcla con 2 eq. de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Al cabo de 1 h a temperatura ambiente, se añaden 1,2 eq. de propilmetilamina y se sigue agitando durante 18 h. Luego se añaden 3 eq. de fluoruro de tetrametilamonio y se agitan durante 2 h a temperatura ambiente. Tras concentrar, se separa el producto. Se obtienen 42 mg de "A46"; R_t 1,139 min, m/z 387; PM 386



"A46"

10

Análogamente se obtiene el siguiente compuesto

5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-propil-benzamida ("A47"), PM 383,4;

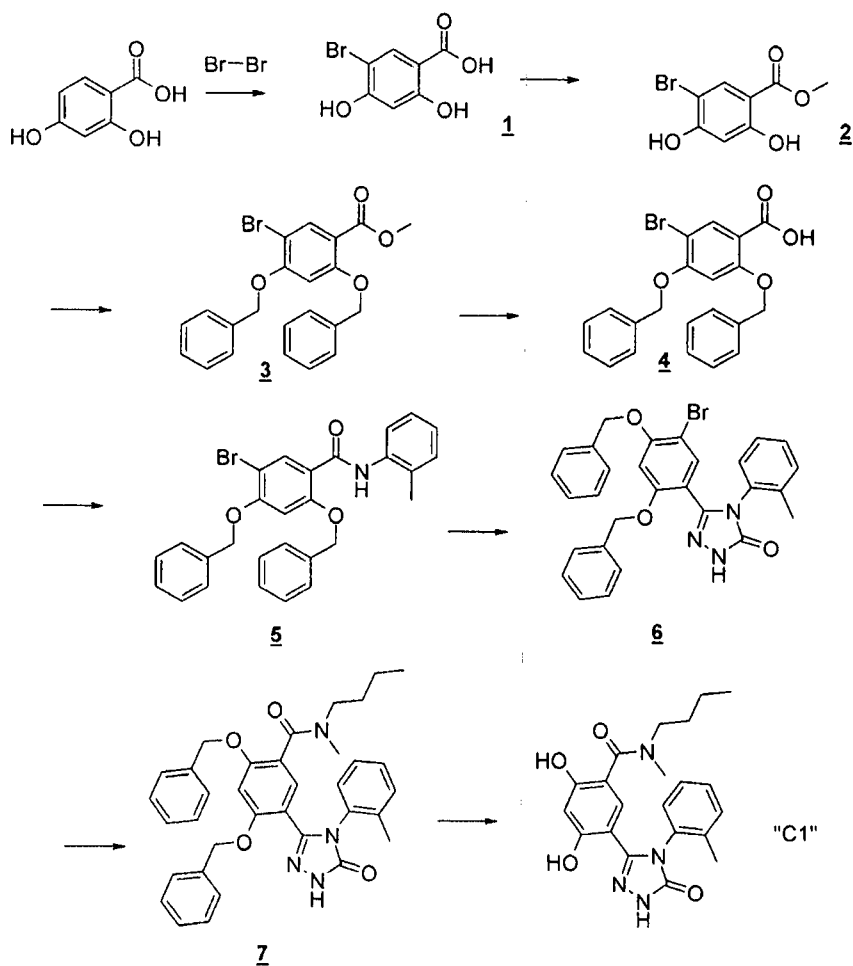
Ejemplo 1

15 Análogamente a la preparación de "A47", se obtiene el compuesto según la invención 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida ("C1");

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,16 (m amplio, 2H), 2,73 (s amplio, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,40 (m amplio, 2H), 1,15 (m amplio, 2H), 0,81 (m amplio, 3H).

Ejemplo 2

La síntesis de "C1" se puede realizar de la siguiente manera:



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

Se disuelven 3,55 kg de ácido 2,4-dihidroxibenzoico en 30 l de ácido acético glacial. Luego se añade a 15 °C una solución de 1060 ml de bromo en 10 l de ácido acético glacial durante un período de 8 h. Luego se sigue agitando a 20 °C durante 16 h, se concentra al vacío y el residuo cristallino se suspende en 20 l de diclorometano y se agita durante 1 h. La filtración y el secado al aire proporciona 4,9 kg de producto crudo blanco. La recristalización en 30 l de tolueno / acetonitrilo (1:1) proporciona después de secar 3,549 kg (rendimiento del 66%) de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico (p. f. 210-211,5 °C; PM 233,0).

2.2 Éster metílico del ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico (2):

Se disuelven 8,9 kg de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico en 70 l de metanol y se calientan a 55 °C. Luego se añaden 800 ml de ácido sulfúrico (p = 95-98%) y se agitan durante 4 días a reflujo leve, añadiendo por día otros 500 ml de ácido sulfúrico (p = 95-98%) (3 veces). La mezcla de reacción se vierte agitando en una solución fría (5 °C) de 9 kg de hidrógeno-carbonato de sodio en 100 l de agua. La filtración y el secado al vacío a 50 °C proporciona 7,87 kg (83%) de éster metílico del ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico (cristales blancos), PM 247,1.

2.3 Éster metílico del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-

durante 16 h a 25 °C. Más tarde se destila cloruro de tionilo al vacío (300 mbar, 46 °C). El residuo obtenido se vuelve a mezclar otras tres veces con 3 l de tolueno por vez y se concentra de nuevo hasta sequedad. El producto obtenido se
5 emplea para la siguiente reacción sin ulterior purificación.
13,6 kg (más tolueno).

En 50 l de diclorometano se incorporan a 3 °C 2,8 l de o-toluidina y 2,5 l de piridina. A esta solución, se añaden suspendidos 13,6 kg de cloruro de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-
10 bromo-benzoico (húmedo de tolueno) en 35 L de diclorometano, en un lapso de 2 h. Luego se agita a 23 °C durante la noche, se filtra y se lava posteriormente con diclorometano (2x con 5 l por vez). El producto crudo obtenido de esta manera (8 kg) se disuelve en 40 l de diclorometano y se lava sucesiva-
15 mente con 40 l de agua destilada, se extraen 50 l de ácido clorhídrico (~1 mol/l; preparado a partir de 5 l de HCl p: 37% y 50 l de agua). Luego se lava la fase orgánica con 50 l de agua. La fase orgánica se seca con 6 kg de sulfato de sodio durante 3 días. El agente desecante se filtra por suc-
20 ción a través de una nucha y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo hasta formar un residuo sólido. La recritalización en etanol (35 l, 65 °C) proporciona después de secar (50 °C / 35 mbar) hasta masa constante 10,84 kg (82%) de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-N-o-tolil-benzamida (p. f.
25 174,5 °C-176 °C; PM 502,4).

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

A 3,5 kg de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-N-o-tolil-benzamida en 60 l de tolueno se añaden a 3 °C 1,75 kg de
5 pentacloruro de fósforo. Luego se calienta durante 4 h hasta 135 °C y se sigue agitando luego durante 16 h a 25 °C. La concentración al vacío proporciona 3,6 kg de material cristalino. Se extrae en 18 l de THF y se vierte durante 1,5 h a
3 °C a una solución de 1,38 kg de Boc-hidrazina en 30 l de
10 THF. Tras calentar hasta 25 °C y agitar durante 16 h, se filtra por succión (4,3 kg de producto blanco - húmedo de THF) y se emplea directamente en la siguiente reacción.

El producto se disuelven en 30 l de THF y se mezcla a 1 °C en un lapso de 20 min con 7 l de ácido clorhídrico (p:
15 37%). Se deja bajo agitación durante 16 h a 23 °C, se enfría hasta -5 °C y se añaden durante 1,5 h 7,5 l de sosa alcalina (p: 32%). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 25 l de solución saturada de cloruro de sodio (preparada a partir de 8,75 kg de cloruro de sodio y 25 l de agua). La
20 fase orgánica se seca con 6 kg de sulfato de sodio, el agente de secado se filtra por succión y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo hasta formar un residuo. Al residuo se introducen 2x 5 l de tolueno por vez y se destila "mucho", para retirar el agua restante. El residuo obtenido
25 de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Se disuelven 1,3 kg de carbonildiimidazol (CDI) en 100 L de THF. Tras enfriar hasta 3 °C, el producto de la reacción anterior se vierte lentamente en 25 l de THF. Luego se agita durante 16 h a 25 °C, se extrae con 30 L de solución saturada de cloruro de sodio y luego se extrae la fase orgánica con 25 l de HCl 1 N. A continuación se lava la fase orgánica con 25 L de solución saturada de cloruro de sodio y se seca con 10 kg de sulfato de sodio. La filtración y la concentración de la fase orgánica al vacío proporciona un residuo sólido que se extrae en 5 l de tolueno y nuevamente se concentra al vacío hasta sequedad. La recrystalización en 20 l de 2-propanol a 70 °C proporciona 2,7 kg (76%) de 5-(2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4-H-[1,2,4]triazol, PM 542,4.

2.7 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-bis-benciloxi-N-metil-N-butil-benzamida (7):

Una solución de 2 kg de 5-(2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidroxi-4-H-[1,2,4]triazol, 90 g de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen)paladio (II), 83 l de monóxido de carbono, 479 g de trietilamina, 400 g de N-metilbutilamina en 25 l de THF se trata en un autoclave durante 20 h a 120 °C y 5-10 bar. Luego se concentra la solución obtenida y se cristaliza en etanol. Se obtienen 1,4 kg (70%) de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-bis-benciloxi-N-metil-N-butil-

benzamida, PM 476,7.

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

Una solución de 1,1 kg de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-
5 hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-bis-benciloxi-N-metil-N-
butil-benzamida, Pd-C al 5% (50,5% de agua) y 85 l de hidró-
geno en 10 l de THF se trata en un autoclave durante 7 h a
23 °C. Luego se concentra la solución obtenida y se crista-
liza en etanol. Se obtienen 738 g (95%) de 5-[4-(2-metil-
10 fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-
metil-N-butil-benzamida ("C1"); PM 396,5.

Del compuesto "C1" según la invención, se pueden aislar
dos formas polimorfas A1 y A2.

Puntos de fusión:

15 Forma A1: p. f. $238,5 \pm 0,1$ °C (n = 6)

Forma A2: p. f. $209,6 \pm 0,2$ °C (n = 6)

La forma A1 es la forma más estable desde un punto de
vista termodinámico.

Los espectros de difracción de polvos por rayos X de
20 ambas formas polimorfas están representados en la Fig. 1.

La forma A2 se puede convertir en A1, por ejemplo, por
agitación en solventes como metanol, etanol, acetona, DMF,
ácido acético, ácido fórmico, THF o isopropanol.

Datos de los espectros de XRD de polvos de los polimorfos A1
25 y A2:

Diez picos característicos se tomaron para su evaluación.

Muestra	Datos de XRD en bruto
Lote 7, Forma A1	RT 162-07
Lote 12, Forma A2	RT 2214-07

Procedimiento y resultados:

Difracción de polvos por rayos X (XRD)

Todas las muestras se midieron por XRD.

5 RT 162-07:

- Difractómetro D5000 [Bruker AXS]
- Modo de transmisión
- Potencia del generador 30kV/40mA
- Radiación $\text{CuK}\alpha 1$ 1.5406 Å (monocromador primario)

10 • Detector de posición sensible

Condiciones de medición de XRD:

Rango: 3-65 °2θ

Resolución: 0,05 °2θ

Tiempo de etapas: 1,4 s

15 RT 2214-07:

- Difractómetro de polvos por rayos X Stoe sistema STADIP 611 KL
- Modo de transmisión
- Potencia del generador 40 kV/40 mA

- Radiación Cu-K α 1 1,5406 Å (monocromador primario)
- Detector de posición sensible

Condiciones de medición XRD:

Rango: 3 - 65 °2 θ

5 Resolución: 0,5 °2 θ

Tiempo de etapas: 15 s

Forma A1; RT 162-07:

N.º	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	9,3	9,5	100
2	6,8	13,0	43
3	5,3	16,8	60
4	4,7	18,9	50
5	4,6	19,5	75
6	4,1	21,8	15
7	3,6	24,7	96
8	3,4	26,4	21
9	3,2	27,8	16
10	2,5	36,6	11

Forma A2; RT 2214-07:

10

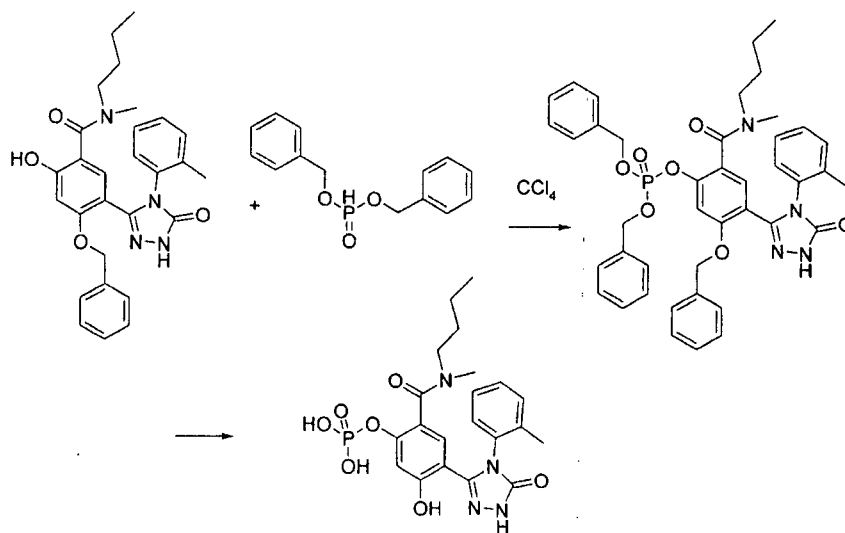
N.º	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	11,8	7,5	38
2	8,4	10,5	100

3	5, 4	16, 4	32
4	4, 4	20, 2	60
5	4, 2	20, 9	64
6	4, 0	22, 4	46
7	3, 8	23, 5	28
8	2, 9	31, 2	11
9	2, 3	38, 8	13
10	2, 2	41, 3	9

Preparación de compuestos profarmacológicos

Ejemplo 3

Preparación de éster mono-[2-(butil-metil-carbamoyl)-5-hidroxi-4-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenílico] del ácido fosfórico



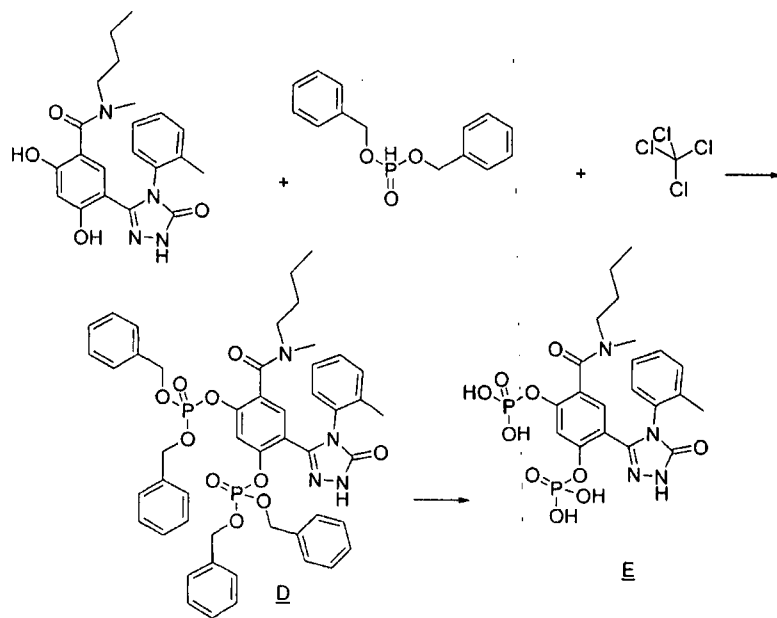
Se disponen 700 mg de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-4-benciloxi-2-hidroxi-N-metil-N-butil-

benzamida en 20 ml de acetonitrilo bajo enfriamiento y se mezclan con 10 ml de tetracloruro de carbono. Ahora se vierten gota a gota 0,5 ml de N-étildiisopropilamina y 50 mg de 4-(dimetilamino)-piridina y lentamente a -10 °C 326 µl de
 5 éster bencílico del ácido fosforoso. Se agita durante otros 30 min a esta temperatura, se mezcla con 10 ml de una solución 0,5 M de KH_2PO_4 en agua y se extrae con éter etílico, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna proporciona 550 mg (51%) de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-4-
 10 benciloxi-2-(éster dibencílico del ácido fosfórico)-N-metil-N-butil-benzamida (R_f 2,196 min; PM 746,8).

Una solución de 550 mg de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-4-benciloxi-2-(éster dibencílico del ácido fosfórico)-N-metil-N-butil-benzamida, Pd-C
 15 al 5% (50,5% de agua) y 49,5 ml de hidrógeno en 10 ml de THF se trata en un autoclave durante 19 h a 23 °C. Luego se concentra la solución obtenida y se cristaliza en éter etílico; 280 mg (79,8%) de éster mono-[2-(butil-metil-carbamoil)-5-hidroxi-4-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenílico] de ácido fosfórico (R_f 0,645 min; PM 476,4).
 20

Ejemplo 4

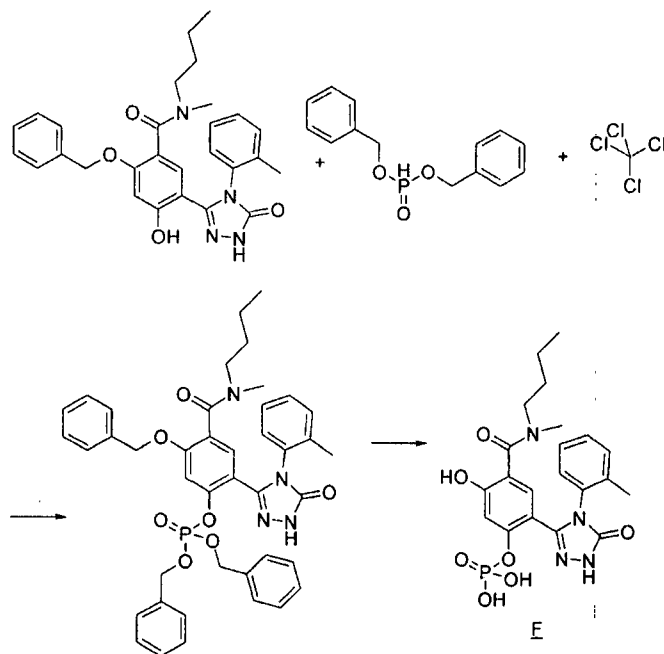
Preparación de éster mono-[4-(butil-metil-carbamoil)-2-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-
 25 fosfonooxi-fenílico] de ácido fosfórico (E)



La síntesis se realiza análogamente al Ejemplo 3; D: PM 916; Rf 2,335 min E: PM 556,4; Rf 0,883 min.

Ejemplo 5

- 5 Preparación de éster mono-[4-(butil-metil-carbamoil)-5-hidroxi-2-(5-oxo-4-o-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenílico] del ácido fosfórico (E)

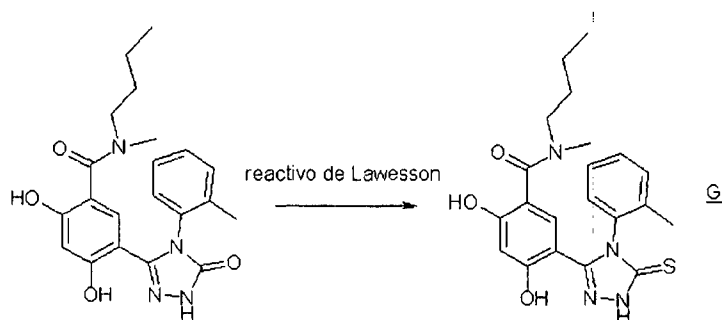


La síntesis se realiza análogamente al Ejemplo 3:

E: PM 476,4; Rf 1,321 min.

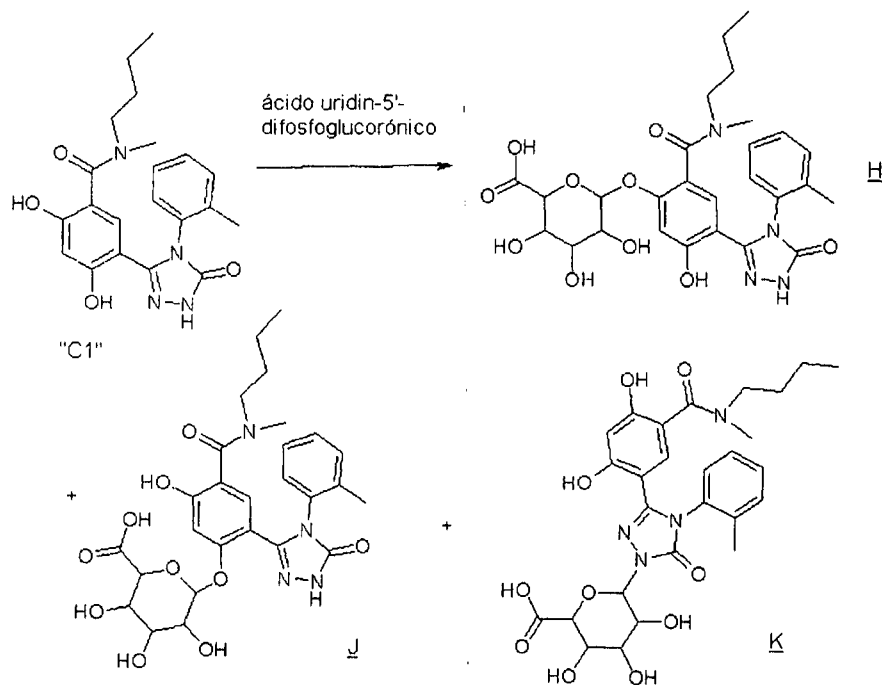
Ejemplo 6

- 5 Preparación de N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-tioxo-4-otolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida (G)



Ejemplo 7

- 10 Preparación de derivados de ácido glucurónico de "C1"



En tubitos de ensayo se vierten 4 ml de buffer de fosfato de potasio (0,1 M / pH 7,4 con 1,0 mM de MgCl_2), 100 mg de sal sódica de ácido uridin-5'-difosfogluconico, 10 mg de "C1" (suspendido en 1 ml de acetonitrilo al 20%) y 1 ml de homogenado de hígado de cerdo. La preparación se incuba a 37 °C.

Al cabo de 24 h, se mezcla con acetonitrilo, se centrifuga, y luego se concentran los sobrenadantes hasta sequedad.

La separación y el análisis de los tres regioisómeros se realizan por medio de LC-MS.

Condiciones de LC-MS

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: electronebulización (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300 °C;

5 DAD: 220 nm.

Velocidad de flujo: 2,4 ml/min. El splitter utilizado reduce después de DAD la velocidad de flujo para la MS a 0,75 ml/min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

10 Solvente: calidad LiChrosolv de la empresa Merck KGaA

Solvente A: H₂O (0,01% de TFA)

Solvente B: acetonitrilo (0,008% de TFA)

Gradiente polar:

5% de B → 100% de B: 0 min a 3,0 min

15 100% de B: 3,0 min a 3,3 min

100% de B → 20% B: 3,3 min a 4 min.

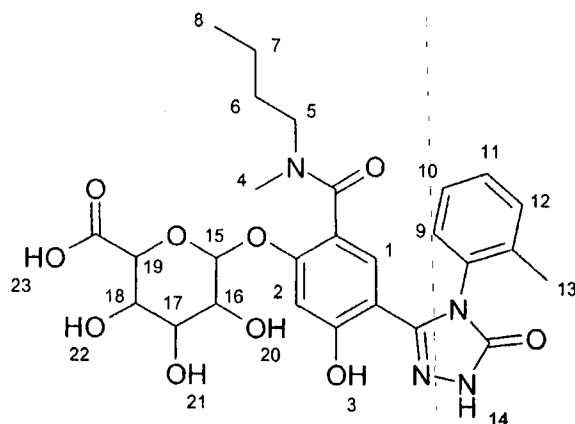
Para tres compuestos de masa igual, se hallaron los siguientes valores de R_T: 1,307, 1,406 y 1,465 min.

Por espectroscopia de RMN se pudo identificar claramente
20 el isómero H.

El espectro de ¹H-RMN unidimensional, así como los espectros HSQC, HMBC y ROESY bidimensionales se obtuvieron en las siguientes condiciones:

Espectrómetro Bruker DRX 500; DMSO-d₆, 303 K, TMS como es-
25 tándar.

Asignación del espectro de ^1H -RMN:



δ (^1H) [ppm]	Multipli- cidad	Intensidad	Asignación
11,97	s	1H	H14
10,2	amplio	1H	H3
7,35-7,0	m	4H	H9, H10, H11, H12
6,99, 6,94	s	1H	H1
6.50	s	1H	H2
5,30- 5,05	amplio	2H	2 grupos OH del anillo de azúcar
4,88	d	1H	H15
3,76	d	1H	H19
3,60- 3,10	m	5H	H5, H16, H17, H18, H ₂ O
2,95	m	1H	H5'

2,87, 2,63	s	3H	H4
2,50	m		DMSO-d ₅
2,17, 2,16, 2,14	s	3H	H13
1,55- 0,95	m	4H	H6, H7
0,91, 0,69	m	3H	H8
0,00	s		TMS

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

EJEMPLO A: FRASCOS-AMPOLLA PARA INYECTABLES

Una solución de 100 g del principio activo según la invención y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a frascos-ampolla para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada frasco-ampolla para inyectables contiene 5 mg de principio activo.

EJEMPLO B: SUPOSITARIOS

Se funde una mezcla de 20 g del principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada

supositorio contiene 20 mg de principio activo.

EJEMPLO C: SOLUCIÓN

Se prepara una solución de 1 g del principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

EJEMPLO D: UNGÜENTO

Se mezclan 500 mg del principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

EJEMPLO E: COMPRIMIDOS

Se comprime una mezcla de 1 kg del principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

EJEMPLO F: GRAGEAS

Análogamente al ejemplo E se prensan los comprimidos que luego se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

EJEMPLO G: CÁPSULAS

Se colocan 2 kg de principio activo de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsu-

la contenga 20 mg de principio activo.

EJEMPLO H: AMPOLLAS

Una solución de 1 kg del principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto

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

5 así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los derivados de utilidad farmacéutica están seleccionados del grupo de derivados de ácido mono- y difosfórico, derivados de tioxo, derivados de ácido mono- y diglucurónico.

3. Medicamento que contiene 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente excipientes y/o coadyuvantes.

4. Uso de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butil-benzamida, así como de sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en las que la inhibición, la regulación y/o la

modulación de HSP90 desempeña un papel importante.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades causadas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas, para estimular la regeneración nerviosa, para inhibir el crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis tumorales, para proteger células normales contra toxicidad causada por quimioterapia, para el tratamiento de enfermedades en las que el incorrecto plegamiento de las proteínas o la agregación es un factor causal principal.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en el caso de las enfermedades tumorales se trata de fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, lin-

fangiosarcoma, linfangiosarcoma de endotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de la médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y grave enfermedad en cadena.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente patógeno viral de las enfermedades virales está seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripe, varicela, adenovirus, Herpes Simplex tipo I (HSV-I), Herpes Simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincicial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus,

citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (VIH-II).

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en el caso de las enfermedades causadas por inflamación se trata de artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en el caso de las enfermedades relacionadas con angiogénesis se trata de retinopatía diabética, hemangiomas, endometriosis y angiogénesis tumoral.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en el caso de las enfermedades fibrogenéticas se trata de esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en el caso de las enfermedades, en las que el incorrecto plegamiento de las proteínas o la agregación es un factor causal principal, se trata de escrapia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington o mal de Alzheimer.

12. Medicamento que contiene 5-[4-(2-metil-fenil)-3-

hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

13. Kit compuesto por envases separados de

(a) una cantidad efectiva de 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-butyl-benzamida y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

15

RESUMEN

La 5-[4-(2-metil-fenil)-3-hidroxi-4*H*-[1,2,4]triazol-5-il]-2,4-dihidroxi-*N*-metil-*N*-butil-benzamida es un inhibidor de la HSP90 y puede ser utilizada para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la HSP90 desempeña un papel importante.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2008 (24.07.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/086857 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 249/12 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/010775

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2007 (11.12.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 002 715 .1 18. Januar 2007 (18.01.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EGGENWEILER,
Hans-Michael [DE/DE]; Kafkastrasse 4, 64291 Darm-
stadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee
59, 64297 Darmstadt (DE). BUCHSTALLER, Hans-Pe-
ter [AT/DE]; Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim (DE).
SIRRENBURG, Christian [DE/DE]; Taunusstrasse 10,
64289 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

WO 2008/086857 A1

(54) Title: TRIAZOLE DERIVATIVE AS AN HSP 90 INHIBITOR

(54) Bezeichnung: TRIAZOLDERIVAT ALS HSP 90 INHIBITOR

(57) Abstract: 5-[4-(2-Methyl-phenyl)-3-hydroxy-4H-[1,2,4]triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-A/- methyl-A/-butyl-benzamide is an
HSP90 inhibitor and can be used for producing a medicament for treating diseases in which the inhibition, regulation and/or
modulation of HSP90 plays a role.

(57) Zusammenfassung: 5-[4-(2-Methyl-phenyl)-3-hydroxy-4H-[1,2,4]triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-A/- methyl-A/-butyl-benz-
amid ist ein HSP90-Inhibitor und kann zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die
Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt, verwendet werden.

Triazole derivative

BACKGROUND OF THE INVENTION

5

The invention was based on the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for the preparation of medicaments.

10

The present invention relates to a compound in which the inhibition, regulation and/or modulation of HSP90 plays a role, furthermore to pharmaceutical compositions which comprise this compound, and to the use of the compound for the treatment of diseases in which HSP90 plays a role.

15

The correct folding and conformation of proteins in cells is ensured by molecular chaperones and is critical for the regulation of the equilibrium between protein synthesis and degradation. Chaperones are important for the regulation of many central functions of cells, such as, for example, cell proliferation and apoptosis (Jolly and Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

20

Heat shock proteins (HSPs)

25

The cells of a tissue react to external stress, such as, for example, heat, hypoxia, oxidative stress, or toxic substances, such as heavy metals or alcohols, with activation of a number of chaperones which are known under the term "heat shock proteins" (HSPs).

30

The activation of HSPs protects the cell against damage initiated by such stress factors, accelerates the restoration of the physiological state and results in a stress-tolerant state of the cell.

35

Besides this originally discovered protective mechanism promoted by HSPs against external stress, further important chaperone functions have also been described in the course of time for individual HSPs under normal stress-free conditions. Thus, various HSPs regulate, for

example, correct folding, intracellular localisation and function or regulated degradation of a number of biologically important proteins of cells.

HSPs form a gene family with individual gene products whose cellular expression, function and localisation differs in different cells. The naming and classification within the family is carried out on the basis of their molecular weight, for example HSP27, HSP70, and HSP90.

Some human diseases are based on incorrect protein folding (see review, for example, Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). The development of therapies which engages in the mechanism of the chaperone-dependent protein folding could therefore be useful in such cases. For example, incorrectly folded proteins result in aggregation of protein with neurodegenerative progression in the case of Alzheimer's disease, prion diseases or Huntington's syndrome. Incorrect protein folding may also result in loss of wild-type function, which can have the consequence of incorrectly regulated molecular and physiological function.

HSPs are also ascribed great importance in tumour diseases. There are, for example, indications that the expression of certain HSPs correlates with the stage of progression of tumours (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991).

The fact that HSP90 plays a role in a number of central oncogenic signalling pathways in the cell and certain natural products having cancer-inhibiting activity target HSP90 has led to the concept that inhibition of the function of HSP90 would be sensible in the treatment of tumour diseases. An HSP90 inhibitor, 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG), a derivative of geldanamycin, is currently undergoing clinical trials.

HSP90

HSP90 represents approximately 1-2% of the total cellular protein mass. It

is usually in the form of a dimer in the cell and is associated with a multiplicity of proteins, so-called co-chaperones (see, for example, Pratt, 1997). HSP90 is essential for the vitality of cells (Young et al., 2001) and plays a key role in the response to cellular stress by interaction with many proteins whose native folding has been modified by external stress, such as, for example, heat shock, in order to restore the original folding or to prevent aggregation of the proteins (Smith et al., 1998).

There are also indications that HSP90 is of importance as buffer against the effects of mutations, presumably through correction of incorrect protein folding caused by the mutation (Rutherford and Lindquist, 1998).

In addition, HSP90 also has a regulatory importance. Under physiological conditions, HSP90, together with its homologue in the endoplasmatic reticulum, GRP94, plays a role in the cell balance for ensuring the stability of the conformation and maturing of various client key proteins. These can be divided into three groups: receptors for steroid hormones, Ser/Thr or tyrosine kinases (for example ERBB2, RAF-1, CDK4 and LCK) and a collection of various proteins, such as, for example, mutated p53 or the catalytic subunit of telomerase hTERT. Each of these proteins takes on a key role in the regulation of physiological and biochemical processes of cells.

The preserved HSP90 family in humans consists of four genes, cytosolic HSP90 α , the inducible HSP90 β isoform (Hickey et al., 1989), GRP94 in the endoplasmatic reticulum (Argon et al., 1999) and HSP75/TRAP1 in the mitochondrial matrix (Felts et al., 2000). It is assumed that all members of the family have a similar mode of action, but, depending on their localisation in the cell, bind to different client proteins. For example, ERBB2 is a specific client protein of GRP94 (Argon et al., 1999), while the type 1 receptor of tumour necrosis factor (TNFR1) or the retinoblastoma protein (Rb) have been found to be clients of TRAP1 (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

HSP90 is involved in a number of complex interactions with a large number of client proteins and regulatory proteins (Smith, 2001). Although pre-

cise molecular details have not yet been clarified, biochemical experiments and investigations with the aid of X-ray crystallography in recent years have increasingly been able to decipher details of the chaperone function of HSP90 (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Accordingly, HSP90 is an ATP-dependent molecular chaperone (Prodromou et al, 1997), with dimerisation being important for ATP hydrolysis. The binding of ATP results in the formation of a toroidal dimer structure, in which the two N-terminal domains come into close contact with one another and act as a switch in the conformation (Prodromou and Pearl, 2000).

Known HSP90 inhibitors

The first class of HSP90 inhibitors to be discovered were benzoquinone ansamycins with the compounds herbimycin A and geldanamycin. Originally, the reversion of the malignant phenotype in fibroblasts which had been induced by transformation with the v-Src oncogene was detected with them (Uehara et al., 1985).

Later, a strong antitumoural activity was demonstrated in vitro (Schulte et al., 1998) and in vivo in animal models (Supko et al., 1995).

Immune precipitation and investigations on affinity matrices then showed that the principal mechanism of action of geldanamycin involves binding to HSP90 (Whitesell et al., 1994; Schulte and Neckers, 1998). In addition, X-ray crystallographic studies have shown that geldanamycin competes for the ATP binding site and inhibits the intrinsic ATPase activity of HSP90 (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). This prevents the formation of the multimeric HSP90 complex, with its property of functioning as chaperone for client proteins. As a consequence, client proteins are degraded via the ubiquitin-proteasome pathway.

The geldanamycin derivative 17- allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) showed an unchanged property in the inhibition of HSP90, the degradation of client proteins and antitumoural activity in cell cultures and

in xenograft tumour models (Schulte et al, 1998; Kelland et al, 1999), but had significantly lower liver cytotoxicity than geldanamycin (Page et al 1997). 17AAG is currently undergoing phase I/II clinical trials.

5 Radicicol, a macrocyclic antibiotic, likewise exhibited revision of the v-Src and v-Ha-Ras-induced malignant phenotype of fibroblasts (Kwon et al 1992; Zhao et al, 1995). Radicicol degrades a large number of signal proteins as a consequence of HSP90 inhibition (Schulte et al., 1998). X-ray crystallographic studies have shown that radicicol likewise
10 binds to the N-terminal domain of HSP90 and inhibits the intrinsic ATPase activity (Roe et al., 1998).

15 Antibiotics of the coumarine type, as is known, bind to the ATP binding site of the HSP90 homolog DNA gyrase in bacteria. The coumarine, Novobiocin, binds to the carboxy-terminal end of HSP90, i.e. to a different site in HSP90 than the benzoquinone-ansamycins and radicicol, which bind to the N-terminal end of HSP90 (Marcu et al., 2000b).

20 The inhibition of HSP90 by novobiocin results in degradation of a large number of HSP90-dependent signal proteins (Marcu et al., 2000a).

The degradation of signal proteins, for example ERBB2, was demonstrated using PU3, an HSP90 inhibitor derived from purines. PU3 causes
25 cell cycle arrest and differentiation in breast cancer cell lines (Chiosis et al., 2001).

HSP90 as therapeutic target

30 Due to the participation of HSP90 in the regulation of a large number of signalling pathways which have crucial importance in the phenotype of a tumour, and the discovery that certain natural products exert their biological effect through inhibition of the activity of HSP90, HSP90 is currently
35

being tested as a novel target for the development of a tumour therapeutic agent (Neckers et al., 1999).

5 The principal mechanism of action of geldanamycin, 17AAG, and radicicol includes the inhibition of the binding of ATP to the ATP binding site at the N-terminal end of the protein and the resultant inhibition of the intrinsic ATPase activity of HSP90 (see, for example, Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Inhibition of the ATPase activity of HSP90 prevents the recruitment of co-chaperones and favours the
10 formation of an HSP90 heterocomplex, which causes client proteins to undergo degradation via the ubiquitin-proteasome pathway (see, for example, Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). The treatment of tumour cells with HSP90 inhibitors results in selective degradation of important
15 proteins having fundamental importance for processes such as cell proliferation, regulation of the cell cycle and apoptosis. These processes are frequently deregulated in tumours (see, for example, Hostein et al., 2001). An attractive rationale for the development of an inhibitor of HSP90 is that
20 a strong tumour-therapeutic action can be achieved by simultaneous degradation of a plurality of proteins which are associated with the transformed phenotype.

25 In detail, the present invention relates to a compound which inhibits, regulates and/or modulates HSP90, to compositions which comprise this compound, and to methods for the use thereof for the treatment of HSP90-induced diseases, such as tumour diseases; viral diseases, such as, for example, hepatitis B (Waxman, 2002); immune suppression in transplants
30 (Bijlmakers, 2000 and Yorgin, 2000); inflammation-induced diseases (Bucci, 2000), such as rheumatoid arthritis, asthma, multiple sclerosis, type 1 diabetes, lupus erythematosus, psoriasis and inflammatory bowel disease; cystic fibrosis (Fuller, 2000); diseases associated with angiogenesis
35 (Hur, 2002 and Kurebayashi, 2001), such as, for example, diabetic retinopathy, haemangiomas, endometriosis and tumour angiogenesis; infec-

tious diseases; autoimmune diseases; ischaemia; promotion of nerve regeneration (Rosen et al., WO 02/09696; Degranco et al., WO 99/51223; Gold, US 6,210,974 B1); fibrogenetic diseases, such as, for example, scleroma, polymyositis, systemic lupus, cirrhosis of the liver, keloid formation, interstitial nephritis and pulmonary fibrosis (Strehlow, WO 02/02123).
The invention also relates to the use of the compound according to the invention for the protection of normal cells against toxicity caused by chemotherapy, and to the use in diseases where incorrect protein folding or aggregation is a principal causal factor, such as, for example, scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, Huntington's or Alzheimer's (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winkhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001). WO 01/72779 describes purine compounds and the use thereof for the treatment of GRP94 (homologue or paralogue of HSP90)-induced diseases, such as tumour diseases, where the cancerous tissue includes a sarcoma or carcinoma selected from the group consisting of fibrosarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic sarcoma, chordoma, angiosarcoma, endotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphangioendotheliosarcoma, synovioma, mesothelioma, Ewing's tumour, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, colon carcinoma, pancreatic cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, adenocarcinoma, syringocarcinoma, sebaceous gland carcinoma, papillary carcinoma, papillary adenocarcinomas, cystadenocarcinomas, bone marrow carcinoma, bronchogenic carcinoma, renal cell carcinoma, hepatoma, bile duct carcinoma, choriocarcinoma, seminoma, embryonic carcinoma, Wilm's tumour, cervical cancer, testicular tumour, lung carcinoma, small-cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carcinoma, glioma, astrocytoma, medulloblastoma, craniopharyngioma, ependymoma, pinealoma, haemangioblastoma, acoustic neuroma, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinaemia and heavy chain disease.

A. Kamal et al. in Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 June 2004, describe therapeutic and diagnostic applications of HSP90 activation, inter alia for the treatment of diseases of the central nervous system and of cardiovascular diseases.

5

The identification of small compounds which specifically inhibit, regulate and/or modulate HSP90 is therefore desirable and an aim of the present invention.

10

It has been found that 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and salts thereof have very valuable pharmacological properties while being well tolerated.

15

In particular, it exhibits HSP90-inhibiting properties.

20

The present invention therefore relates to 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide as medicament and/or medicament active ingredient in the treatment and/or prophylaxis of the said diseases and to the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide for the preparation of a pharmaceutical for the treatment and/or prophylaxis of the said diseases and also to a process for the treatment of the said diseases which comprises the administration of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide to a patient in need of such an administration.

25

30

The host or patient may belong to any mammal species, for example a primate species, particularly humans; rodents, including mice, rats and hamsters; rabbits; horses, cows, dogs, cats, etc. Animal models are of interest for experimental investigations, where they provide a model for the treatment of a human disease.

35

PRIOR ART

WO 2006/087077 describes other triazole derivatives as HSP90 inhibitors.

The present invention should be regarded as a selection invention hereto.

5

The closest prior art that should be mentioned therefrom is the compound
5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-
methyl-*N*-**propyl**benzamide ("A47").

10

WO 00/53169 describes HSP90 inhibition with coumarine or a coumarine
derivative.

WO 03/041643 A2 discloses HSP90-inhibiting zearalanol derivatives.

15

HSP90-inhibiting pyrazole derivatives which are substituted by an aromatic
radical in the 3- or 5-position are disclosed in WO 2004/050087 A1 and
WO 2004/056782 A1.

WO 03/055860 A1 describes 3,4-diarylpyrazoles as HSP90 inhibitors.

Purine derivatives having HSP90-inhibiting properties are disclosed in
WO 02/36075 A2.

20

WO 01/72779 describes purine compounds and the use thereof for the
treatment of GRP94 (homologue or paralogue of HSP90)-induced dis-
eases, such as tumour diseases, where the cancerous tissue includes a
sarcoma or carcinoma selected from the group consisting of fibrosarcoma,
myxosarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic sarcoma, chor-
doma, angiosarcoma, endotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymph-
angioendotheliosarcoma, synovioma, mesothelioma, Ewing's tumour, leio-
sarcoma, rhabdomyosarcoma, colon carcinoma, pancreatic cancer, breast
cancer, ovarian cancer, prostate cancer, squamous cell carcinoma, basal
cell carcinoma, adenocarcinoma, syringocarcinoma, sebaceous gland car-
cinoma, papillary carcinoma, papillary adenocarcinomas, cystadeno-
carcinomas, bone marrow carcinoma, bronchogenic carcinoma, renal cell
carcinoma, hepatoma, bile duct carcinoma, choriocarcinoma, seminoma,

35

- embryonic carcinoma, Wilm's tumour, cervical cancer, testicular tumour, lung carcinoma, small-cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carcinoma, glioma, astrocytoma, medulloblastoma, craniopharyngioma, ependymoma, pinealoma, haemangioblastoma, acoustic neuroma, oligo-
- 5 dendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinaemia and heavy chain disease.
- 10 WO 01/72779 furthermore discloses the use of the compounds mentioned therein for the treatment of viral diseases, where the viral pathogen is selected from the group consisting of hepatitis type A, hepatitis type B, hepatitis type C, influenza, varicella, adenovirus, herpes simplex type I (HSV-I),
- 15 herpes simplex type II (HSV-II), cattle plague, rhinovirus, echovirus, rotavirus, respiratory syncytial virus (RSV), papillomavirus, papovavirus, cytomegalovirus, equinovirus, arbovirus, huntavirus, Cocksackie virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, polio virus, human immunodeficiency virus type I (HIV-I) and human immunodeficiency virus type II (HIV-II).
- 20 WO 01/72779 furthermore describes the use of the compounds mentioned therein for GRP94 modulation, where the modulated biological GRP94 activity causes an immune reaction in an individual, protein transport from the endoplasmatic reticulum, recovery from hypoxic/anoxic stress, recovery from malnutrition, recovery from heat stress, or combinations thereof,
- 25 and/or where the disorder is a type of cancer, an infectious disease, a disorder associated with disrupted protein transport from the endoplasmatic reticulum, a disorder associated with ischaemia/reperfusion, or combinations thereof, where the disorder associated with ischaemia/reperfusion is
- 30 a consequence of cardiac arrest, asystolia and delayed ventricular arrhythmia, heart operation, cardiopulmonary bypass operation, organ transplant, spinal cord trauma, head trauma, stroke, thromboembolic stroke, haemorrhagic stroke, cerebral vasospasm, hypotonia, hypoglycaemia,
- 35 status epilepticus, an epileptic fit, anxiety, schizophrenia, a neurodegen-

erative disorder, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or neonatal stress.

5 Finally, WO 01/72779 describes the use of an effective amount of a
GRP94 protein modulator for the preparation of a medicament for chang-
ing a subsequent cellular reaction to an ischaemic state in a tissue site in
an individual, by treatment of the cells at the tissue site with the GRP94
protein modulator in order that the GRP94 activity in cells is increased to
10 such an extent that a subsequent cellular reaction to an ischaemic state is
changed, where the subsequent ischaemic condition is preferably the con-
sequence of cardiac arrest, asystolia and delayed ventricular arrhythmia,
heart operation, cardiopulmonary bypass operation, organ transplant, spi-
15 nal cord trauma, head trauma, stroke, thromboembolic stroke, haemor-
rhagic stroke, cerebral vasospasm, hypotonia, hypoglycaemia, status epi-
lepticus, an epileptic fit, anxiety, schizophrenia, a neurodegenerative dis-
order, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral scle-
rosis (ALS) or neonatal stress, or where the tissue site is the donor tissue
20 for a transplant.

The specifications mentioned below describe combinations of the HSP90
inhibitor geldanamycin with other medicament active ingredients:
25 WO 2004/108080 A2, WO 2005/002506 A2, WO 2005/000211 A2,
WO 2005/000212 A2, WO 2005/000213 A2, WO 2005/000214 A2,
WO 2005/000314 A1.

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

35 Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and
subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-
kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.

- 5 Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol. 131(1), pp. 13-16.
- 10 Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol. 317, pp 40-46.
- 15 Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.
- 20 Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.
- 25 Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezo H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bio-organic Med. Chem.*, Vol. 10, pp 3555-3564.
- 30 Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.
- 35 Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305-3312.

- 5 Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilises delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", J. Biol. Chem., Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- 10 Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol., Vol. 9, pp. 2615-2626.
- 15 Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol., Vol. 156, pp. 857-864.
- 20 Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, pp. 4003-4009.
- 25 Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", Mol. Pharmacol., Vol. 62(5), pp. 975-982.
- 30
- 35 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical

- Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 1564-1572.
- 5 Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Cancer, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- 10 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", Cancer Research, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- 15 Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 20 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", Jap. J. Cancer Res., Vol. 92(12), 1342-1351.
- 25 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem., Vol. 56, pp. 538-539.
- 30 Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mam-
- 35

mary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.

- 5 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognised ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- 10 Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242-248.
- 15 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.
- 20 Neckers L, Schulte TW and Momnaaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- 25 Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- 30
- 35 Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, OBrien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.

- 5 Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.
- 10 Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterisation of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- 15 Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerisation of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.
- 20 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260-266.
- 25 Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.
- 30 Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435-1448.
- 35 Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.

- 5 Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- 10 Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.
- 15 Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- 20 Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574-3581.
- 25 Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.
- 30 Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.
- 35 Tytell M and Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, pp. 267-287.

Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 2198-2206.

5

Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761

10

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 91, pp. 8324-8328.

15

Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol. 164(6), pp. 2915-2923.

20

Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialised but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267-273.

25

Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161-173.

30

35

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The invention relates to the compound 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

10 In particular, the invention relates to the compound 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and pharmaceutically usable derivatives, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

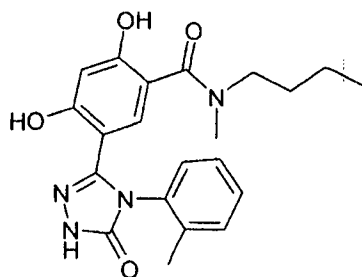
15 The invention particularly preferably relates to the compound 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and mono- and diphosphoric acid derivatives, thioxo-derivatives, mono- and diglucuronic acid derivatives, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20 The invention very particularly preferably relates to the compound 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide.

25 The invention also relates to the hydrates and solvates of these compounds. solvates of the compounds are taken to mean adductions of inert solvent molecules onto the compounds which form owing to their mutual attractive force. solvates are, for example, mono- or dihydrates or alcoholates.

30 The compound according to the invention may also exist in the following tautomeric form

35



5

10

Pharmaceutically usable derivatives are taken to mean, for example, the salts of the compound according to the invention and also so-called pro-drug compounds.

15

Prodrug derivatives are taken to mean the compound according to the invention which has been modified with, for example, alkyl or acyl groups, sugars or oligopeptides and which is rapidly cleaved in the organism to give the active compound according to the invention.

20

These also include biodegradable polymer derivatives of the compound according to the invention, as described, for example, in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

25

Particularly preferred prodrugs are the phosphoric acid ester derivatives, such as, for example, the mono- and/or diphosphoric acid ester derivatives; sugar derivatives, such as, for example, the mono- and/or diglucuronides or the 5-thioxo derivatives.

30

The expression "effective amount" means the amount of a medicament or pharmaceutical active ingredient which causes a biological or medical response which is sought or desired, for example, by a researcher or physician in a tissue, system, animal or human.

35

In addition, the expression "therapeutically effective amount" means an amount which, compared with a corresponding subject who has not received this amount, has the following consequence:

improved healing treatment, healing, prevention or elimination of a disease, a disease picture, a disease state, a complaint, a disorder or of side effects or also the reduction in the progress of a disease, a complaint or a disorder.

5 The term "therapeutically effective amount" also encompasses the amounts which are effective for increasing normal physiological function.

10 The invention also relates to mixtures of the compound according to the invention, for example mixtures of two diastereomers, for example in the ratio 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 or 1:1000.

These are particularly preferably mixtures of stereoisomeric compounds.

15 The compound according to the invention and also the starting materials for its preparation are, in addition, prepared by methods known per se, as described in the literature (for example in the standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry] , Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), to be precise under reaction
20 conditions which are known and suitable for the said reactions. Use may also be made here of variants known per se which are not mentioned here in greater detail.

25 If desired, the starting materials can also be formed in situ by not isolating them from the reaction mixture, but instead immediately converting them further into the compounds according to the invention.

30 The starting compounds are generally known. If they are novel, however, they can be prepared by methods known per se.

The compound according to the invention is prepared by methods as
35 described in WO 2006/087077.

The reaction is carried out by methods which are known to the person skilled in the art.

The reaction is carried out in a suitable inert solvent.

5 Examples of suitable inert solvents are hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether,
10 diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide or dimethylformamide (DMF); nitriles, such
15 as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); carbon disulfide; carboxylic acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents.

20 The solvent is particularly preferably, for example, tetrahydrofuran.

Depending on the conditions used, the reaction time is between a few minutes and 14 days, the reaction temperature is between about -30° and 140°, normally between -10° and 130°, in particular between about 30° and
25 about 125°.

The protecting groups are removed by methods which are known to the person skilled in the art.

30 The cleavage of an ether, for example a methyl ether, is carried out in a suitable solvent, as indicated above, preferably by addition of boron tribromide.

The reaction is particularly preferably carried out in dichloromethane at a reaction temperature between about -30° and 50°, normally between -20°
35 and 20°, in particular between about -15° and about 0°.

The compound according to the invention can furthermore be obtained by liberating them from functional derivatives thereof by solvolysis, in particular hydrolysis, or by hydrogenolysis.

5 Preferred starting materials for the solvolysis or hydrogenolysis are those which contain corresponding protected amino and/or hydroxyl groups instead of one or more free amino and/or hydroxyl groups, preferably those which carry an amino-protecting group instead of an H atom bonded to an
10 N atom, for example those which conform to the formula I, but contain an NHR' group (in which R' denotes an amino-protecting group, for example BOC or CBZ) instead of an NH₂ group.

15 Preference is furthermore given to starting materials which carry a hydroxyl-protecting group instead of the H atom of an hydroxyl group, for example those which conform to the formula I, but contain an R"O-phenyl group (in which R" denotes an hydroxyl-protecting group) instead of an hydroxyphenyl group.
20

It is also possible for a plurality of – identical or different – protected amino and/or hydroxyl groups to be present in the molecule of the starting material. If the protecting groups present are different from one another, they
25 can in many cases be cleaved off selectively.

The term "amino-protecting group" is known in general terms and relates to groups which are suitable for protecting (blocking) an amino group against
30 chemical reactions, but which are easy to remove after the desired chemical reaction has been carried out elsewhere in the molecule. Typical of such groups are, in particular, unsubstituted or substituted acyl, aryl, aralkoxymethyl or aralkyl groups. Since the amino-protecting groups are removed after the desired reaction (or reaction sequence), their type and
35 size are furthermore not crucial; however, preference is given to those having 1-20, in particular 1-8, carbon atoms. The term "acyl group" is to be

understood in the broadest sense in connection with the present process. It includes acyl groups derived from aliphatic, araliphatic, aromatic or heterocyclic carboxylic acids or sulfonic acids, and, in particular, alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl and especially aralkoxycarbonyl groups. Exam-
5 ples of such acyl groups are alkanoyl, such as acetyl, propionyl and butyr-yl; aralkanoyl, such as phenylacetyl; aroyl, such as benzoyl and tolyl; aryl-oxyalkanoyl, such as POA; alkoxy-carbonyl, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, BOC and 2-iodoethoxy-carbonyl; aralkoxycarbonyl, such as CBZ ("carbobenzoxo"), 4-methoxy-benzyloxy-carbonyl and FMOC; and arylsulfonyl, such as Mtr, Pbf or Pmc. Preferred amino-protecting groups are BOC and Mtr, furthermore CBZ, Fmoc, benzyl and acetyl.

15 The term "hydroxyl-protecting group" is likewise known in general terms and relates to groups which are suitable for protecting a hydroxyl group against chemical reactions, but are easy to remove after the desired
20 chemical reaction has been carried out elsewhere in the molecule. Typical of such groups are the above-mentioned unsubstituted or substituted aryl, aralkyl or acyl groups, furthermore also alkyl groups. The nature and size of the hydroxyl-protecting groups are not crucial since they are removed again after the desired chemical reaction or reaction sequence; preference
25 is given to groups having 1-20, in particular 1-10, carbon atoms. Examples of hydroxyl-protecting groups are, inter alia, benzyl, p-nitrobenzoyl, p-toluenesulfonyl, tert-butyl and acetyl, where benzyl and tert-butyl are particularly preferred. COOH groups are preferably protected in the form of
30 their tert-butyl esters.

The compound according to the invention is liberated from its functional derivatives – depending on the protecting group used – for example using
35 strong acids, advantageously using TFA or perchloric acid, but also using other strong inorganic acids, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, strong organic carboxylic acids, such as trichloroacetic acid, or sulfonic

acids, such as benzene- or p-toluenesulfonic acid. The presence of an additional inert solvent is possible, but is not always necessary. Suitable inert solvents are preferably organic, for example carboxylic acids, such as acetic acid, ethers, such as tetrahydrofuran or dioxane, amides, such as DMF, halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, furthermore also alcohols, such as methanol, ethanol or isopropanol, and water. Mixtures of the above-mentioned solvents are furthermore suitable. TFA is preferably used in excess without addition of a further solvent, and perchloric acid is preferably used in the form of a mixture of acetic acid and 70% perchloric acid in the ratio 9:1. The reaction temperatures for the cleavage are advantageously between about 0 and about 50°, preferably between 15 and 30° (room temperature).

The BOC, OBut, Pbf, Pmc and Mtr groups can, for example, preferably be cleaved off using TFA in dichloromethane or using approximately 3 to 5N HCl in dioxane at 15-30°, and the FMOC group can be cleaved off using an approximately 5 to 50% solution of dimethylamine, diethylamine or piperidine in DMF at 15-30°.

Protecting groups which can be removed hydrogenolytically (for example CBZ or benzyl) can be cleaved off, for example, by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst (for example a noble-metal catalyst, such as palladium, advantageously on a support, such as carbon). Suitable solvents here are those indicated above, in particular, for example, alcohols, such as methanol or ethanol, or amides, such as DMF. The hydrogenolysis is generally carried out at temperatures between about 0 and 100° and pressures between about 1 and 200 bar, preferably at 20-30° and 1-10 bar. Hydrogenolysis of the CBZ group succeeds well, for example, on 5 to 10% Pd/C in methanol or using ammonium formate (instead of hydrogen) on Pd/C in methanol/DMF at 20-30°.

Pharmaceutical salts and other forms

The said compound according to the invention can be used in its final non-salt form. On the other hand, the present invention also encompasses the use of this compound in the form of its pharmaceutically acceptable salts, which can be derived from various organic and inorganic acids and bases by procedures known in the art. Pharmaceutically acceptable salt forms of the compound according to the invention are for the most part prepared by conventional methods. A suitable salt can be formed by reacting the compound with a suitable base to give the corresponding base-addition salt. Such bases are, for example, alkali metal hydroxides, including potassium hydroxide, sodium hydroxide and lithium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides, such as barium hydroxide and calcium hydroxide; alkali metal alkoxides, for example potassium ethoxide and sodium propoxide; and various organic bases, such as piperidine, diethanolamine and N-methylglutamine. The aluminium salts of the compound according to the invention are likewise included. Acid-addition salts can also be formed by treating the compound with pharmaceutically acceptable organic and inorganic acids, for example hydrogen halides, such as hydrogen chloride, hydrogen bromide or hydrogen iodide, other mineral acids and corresponding salts thereof, such as sulfate, nitrate or phosphate and the like, and alkyl- and monoarylsulfonates, such as ethanesulfonate, toluenesulfonate and benzenesulfonate, and other organic acids and corresponding salts thereof, such as acetate, trifluoroacetate, tartrate, maleate, succinate, citrate, benzoate, salicylate, ascorbate and the like. Accordingly, pharmaceutically acceptable acid-addition salts of the compound according to the invention include the following: acetate, adipate, alginate, arginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, bisulfite, bromide, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, galacterate (from mucic acid), galacturonate, glucoheptanoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate,

5 hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethane-sulfonate, iodide, isethionate, isobutyrate, lactate, lactobionate, malate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulfonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, palmoate, pectinate, persulfate, phenyl-
acetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, phthalate, but this
does not represent a restriction.

10 Furthermore, the base salts of the compound according to the invention include aluminium, ammonium, calcium, copper, iron(III), iron(II), lithium, magnesium, manganese(III), manganese(II), potassium, sodium and zinc
15 salts, but this is not intended to represent a restriction. Of the above-men-
tioned salts, preference is given to ammonium; the alkali metal salts so-
dium and potassium, and the alkaline earth metal salts calcium and mag-
nesium. Salts of the compound according to the invention which are de-
rived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include
20 salts of primary, secondary and tertiary amines, substituted amines, also
including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic
ion exchanger resins, for example arginine, betaine, caffeine, chloropro-
caine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine (benzathine), dicyclohexyl-
amine, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethyl-
25 aminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethyl-
piperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropyl-
amine, lidocaine, lysine, meglumine, N-methyl-D-glucamine, morpholine,
piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine,
30 triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine and tris-
(hydroxymethyl)methylamine (tromethamine), but this is not intended to
represent a restriction.

35 The compound according to the invention of the present invention which
contain basic nitrogen-containing groups can be quaternised using agents
such as (C₁-C₄)alkyl halides, for example methyl, ethyl, isopropyl and tert-

5 butyl chloride, bromide and iodide; di(C₁-C₄)alkyl sulfates, for example dimethyl, diethyl and diamyl sulfate; (C₁₀-C₁₈)alkyl halides, for example decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chloride, bromide and iodide; and aryl(C₁-C₄)alkyl halides, for example benzyl chloride and phenethyl bromide. Both water- and oil-soluble compounds according to the invention can be prepared using such salts.

10 The above-mentioned pharmaceutical salts which are preferred include acetate, trifluoroacetate, besylate, citrate, fumarate, gluconate, hemisuccinate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, isethionate, mandelate, meglumine, nitrate, oleate, phosphonate, pivalate, sodium phosphate, stearate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiomalate, tosylate and tromethamine, but this is not intended to represent a restriction.

20 The acid-addition salts of the compound according to the invention are prepared by bringing the free base form into contact with a sufficient amount of the desired acid, causing the formation of the salt in a conventional manner. The free base can be regenerated by bringing the salt form into contact with a base and isolating the free base in a conventional manner. The free base forms differ in a certain respect from the corresponding salt forms thereof with respect to certain physical properties, such as solubility in polar solvents; for the purposes of the invention, however, the salts otherwise correspond to the respective free base forms thereof.

30 As mentioned, the pharmaceutically acceptable base-addition salts of the compound according to the invention are formed with metals or amines, such as alkali metals and alkaline earth metals or organic amines. Preferred metals are sodium, potassium, magnesium and calcium. Preferred organic amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methyl-D-glucamine and procaine.

35

5 The base-addition salts are prepared by bringing the free acid form into contact with a sufficient amount of the desired base, causing the formation of the salt in a conventional manner. The free acid can be regenerated by bringing the salt form into contact with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ in a certain respect from the corresponding salt forms thereof with respect to certain physical properties, such as solubility in polar solvents; for the purposes of the invention, however, the salts otherwise correspond to the respective free acid forms thereof.

15 With regard to that stated above, it can be seen that the expression "pharmaceutically acceptable salt" in the present connection is taken to mean an active ingredient which comprises a compound according to the invention in the form of one of its salts, in particular if this salt form imparts improved pharmacokinetic properties on the active ingredient compared with the free form of the active ingredient or any other salt form of the active ingredient used earlier. The pharmaceutically acceptable salt form of the active ingredient can also provide this active ingredient for the first time with a desired pharmacokinetic property which it did not have earlier and can even have a positive influence on the pharmacodynamics of this active ingredient with respect to its therapeutic efficacy in the body.

25 The invention furthermore relates to the use of the compound according to the invention and/or physiologically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament (pharmaceutical composition), in particular by non-chemical methods. They can be converted into a suitable dosage form here together with at least one solid, liquid and/or semi-liquid excipient or adjuvant and, if desired, in combination with one or more further active ingredients.

35 The invention furthermore relates to medicaments comprising 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-

butylbenzamide and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

5 Pharmaceutical formulations can be administered in the form of dosage units which comprise a predetermined amount of active ingredient per dosage unit. Such a unit can comprise, for example, 0.1 mg to 3 g, preferably 1 mg to 700 mg, particularly preferably 5 mg to 100 mg, of a compound according to the invention, depending on the disease condition
10 treated, the method of administration and the age, weight and condition of the patient, or pharmaceutical formulations can be administered in the form of dosage units which comprise a predetermined amount of active ingredient per dosage unit. Preferred dosage unit formulations are those
15 which comprise a daily dose or part-dose, as indicated above, or a corresponding fraction thereof of an active ingredient. Furthermore, pharmaceutical formulations of this type can be prepared using a process which is generally known in the pharmaceutical art.

20 Pharmaceutical formulations can be adapted for administration via any desired suitable method, for example by oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual or transdermal), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous
25 or intradermal) methods. Such formulations can be prepared using all processes known in the pharmaceutical art by, for example, combining the active ingredient with the excipient(s) or adjuvant(s).

30 Pharmaceutical formulations adapted for oral administration can be administered as separate units, such as, for example, capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or foam foods; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.
35

Thus, for example, in the case of oral administration in the form of a tablet or capsule, the active-ingredient component can be combined with an oral, non-toxic and pharmaceutically acceptable inert excipient, such as, for example, ethanol, glycerol, water and the like. Powders are prepared by
5 comminuting the compound to a suitable fine size and mixing it with a pharmaceutical excipient comminuted in a similar manner, such as, for example, an edible carbohydrate, such as, for example, starch or mannitol. A flavour, preservative, dispersant and dye may likewise be present.

10 Capsules are produced by preparing a powder mixture as described above and filling shaped gelatine shells therewith. Glidants and lubricants, such as, for example, highly disperse silicic acid, talc, magnesium stearate, calcium stearate or polyethylene glycol in solid form, can be added to the
15 powder mixture before the filling operation. A disintegrant or solubiliser, such as, for example, agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate, may likewise be added in order to improve the availability of the medication after the capsule has been taken.

20 In addition, if desired or necessary, suitable binders, lubricants and disintegrants as well as dyes can likewise be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatine, natural sugars, such as, for example, glucose or beta-lactose, sweeteners made from maize, natural and
25 synthetic rubber, such as, for example, acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. The lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. The disintegrants include, without being restricted thereto, starch, methylcellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. The tablets are formulated by, for example, preparing a powder mixture, granulating or dry-pressing the mixture, adding a lubricant and a disintegrant and pressing the entire mixture to give tablets. A powder mixture is
35 prepared by mixing the compound comminuted in a suitable manner with a

diluent or a base, as described above, and optionally with a binder, such as, for example, carboxymethylcellulose, an alginate, gelatine or polyvinylpyrrolidone, a dissolution retardant, such as, for example, paraffin, an absorption accelerator, such as, for example, a quaternary salt, and/or an
5 absorbent, such as, for example, bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting it with a binder, such as, for example, syrup, starch paste, acacia mucilage or solutions of cellulose or polymer materials and pressing it through a sieve. As an alternative to
10 granulation, the powder mixture can be run through a tableting machine, giving lumps of non-uniform shape which are broken up to form granules. The granules can be lubricated by addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil in order to prevent sticking to the tablet casting moulds. The lubricated mixture is then pressed to give tablets. The compound
15 according to the invention can also be combined with a free-flowing inert excipient and then pressed directly to give tablets without carrying out the granulation or dry-pressing steps. A transparent or opaque protective layer consisting of a shellac sealing layer, a layer of sugar or polymer material
20 and a gloss layer of wax may be present. Dyes can be added to these coatings in order to be able to differentiate between different dosage units.

Oral liquids, such as, for example, solution, syrups and elixirs, can be prepared in the form of dosage units so that a given quantity comprises a pre-
25 specified amount of the compounds. Syrups can be prepared by dissolving the compound in an aqueous solution with a suitable flavour, while elixirs are prepared using a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersion of the compound in a non-toxic vehicle. Solubilisers and emulsifiers, such as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavour additives, such as,
30 for example, peppermint oil or natural sweeteners or saccharin, or other artificial sweeteners and the like, can likewise be added.

35

5 The dosage unit formulations for oral administration can, if desired, be encapsulated in microcapsules. The formulation can also be prepared in such a way that the release is extended or retarded, such as, for example, by coating or embedding of particulate material in polymers, wax and the like.

10 The compound according to the invention and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants and salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as, for example, small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multi-
15 lamellar vesicles. Liposomes can be formed from various phospholipids, such as, for example, cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

20 The compound according to the invention and the salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can also be delivered using monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds can also be coupled to soluble polymers as targeted medicament carriers. Such polymers may encompass polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamido-
25 phenol, polyhydroxyethylaspartamidophenol or polyethylene oxide polylysine, substituted by palmitoyl radicals. The compounds may furthermore be coupled to a class of biodegradable polymers which are suitable for achieving controlled release of a medicament, for example polylactic acid, poly-epsilon-caprolactone, polyhydroxybutyric acid, polyorthoesters, poly-
30 acetals, polydihydroxypyranes, polycyanoacrylates and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

35 Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration can be administered as independent plasters for extended, close contact with the epidermis of the recipient. Thus, for example, the active ingredient can

be delivered from the plaster by iontophoresis, as described in general terms in *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

5 Pharmaceutical compounds adapted for topical administration can be formulated as ointments, creams, suspensions, lotions, powders, solutions, pastes, gels, sprays, aerosols or oils.

10 For the treatment of the eye or other external tissue, for example mouth and skin, the formulations are preferably applied as topical ointment or cream. In the case of formulation to give an ointment, the active ingredient can be employed either with a paraffinic or a water-miscible cream base. Alternatively, the active ingredient can be formulated to give a cream with
15 an oil-in-water cream base or a water-in-oil base.

20 Pharmaceutical formulations adapted for topical application to the eye include eye drops, in which the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, in particular an aqueous solvent.

25 Pharmaceutical formulations adapted for topical application in the mouth encompass lozenges, pastilles and mouthwashes.

30 Pharmaceutical formulations adapted for rectal administration can be administered in the form of suppositories or enemas.

35 Pharmaceutical formulations adapted for nasal administration in which the carrier substance is a solid comprise a coarse powder having a particle size, for example, in the range 20-500 microns, which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e. by rapid inhalation via the nasal passages from a container containing the powder held close to the nose. Suitable formulations for administration as nasal spray or nose drops with a liquid as carrier substance encompass active-ingredient solutions in water or oil.

5 Pharmaceutical formulations adapted for administration by inhalation encompass finely particulate dusts or mists, which can be generated by various types of pressurised dispensers with aerosols, nebulisers or insufflators.

10 Pharmaceutical formulations adapted for vaginal administration can be administered as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations.

15 Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions comprising antioxidants, buffers, bacteriostatics and solutes, by means of which the formulation is rendered isotonic with the blood of the recipient to be treated; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions, which may comprise suspension media and thickeners. The formulations can be administered in single-dose or multidose containers, for example sealed ampoules and vials, and stored in freeze-dried (lyophilised) state, so that only the addition of the sterile carrier liquid, for example water for injection purposes, immediately before use is necessary.

25 Injection solutions and suspensions prepared in accordance with the recipe can be prepared from sterile powders, granules and tablets.

30 It goes without saying that, in addition to the above particularly mentioned constituents, the formulations may also comprise other agents usual in the art with respect to the particular type of formulation; thus, for example, formulations which are suitable for oral administration may comprise flavours.

35 A therapeutically effective amount of the compound according to the invention depends on a number of factors, including, for example, the age

and weight of the human or animal, the precise disease condition which requires treatment, and its severity, the nature of the formulation and the method of administration, and is ultimately determined by the treating doctor or vet. However, an effective amount of the compound according to the invention is generally in the range from 0.1 to 100 mg/kg of body weight of the recipient (mammal) per day and particularly typically in the range from 1 to 10 mg/kg of body weight per day. Thus, the actual amount per day for an adult mammal weighing 70 kg is usually between 70 and 700 mg, where this amount can be administered as an individual dose per day or usually in a series of part-doses (such as, for example, two, three, four, five or six) per day, so that the total daily dose is the same. An effective amount of a salt or solvate or of a physiologically functional derivative thereof can be determined as the fraction of the effective amount of the compound according to the invention *per se*. It can be assumed that similar doses are suitable for the treatment of other conditions mentioned above.

The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound according to the invention and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.

Further medicament active ingredients are preferably chemotherapeutic agents, in particular those which inhibit angiogenesis and thus inhibit the growth and spread of tumour cells; preference is given here to VEGF receptor inhibitors, including robozymes and antisense which are directed to VEGF receptors, and angiostatin and endostatin.

Examples of antineoplastic agents which can be used in combination with the compounds according to the invention generally include alkylating agents, antimetabolites; epidophyllotoxin; an antineoplastic enzyme; a

topoisomérase inhibitor; procarbazine; mitoxantron or platinum coordination complexes.

5 Antineoplastic agents are preferably selected from the following classes:
anthracyclins, vinca medicaments, mitomycins, bleomycins, cytotoxic
nucleosides, epothilones, discormolides, pteridines, diynenes and podo-
phyllotoxins.
Particular preference is given in the said classes to, for example, carmino-
10 mycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexate, methopterin, dichloro-
methotrexate, mitomycin C, porfiromycin, 5-fluorouracil, 5-fluorodeoxy-
uridine monophosphate, cytarabine, 5-azacytidine, thioguanine, azathio-
prine, adenosine, pentostatin, erythrohydroxynonyladenine, cladribine,
15 6-mercaptopurine, gemcitabine, cytosinarabioside, podophyllotoxin or
podophyllotoxin derivatives, such as, for example, etoposide, etoposide
phosphate or teniposide, melphalan, vinblastine, vinorelbine, vincristine,
leurosidine, vindesine, leurosine, docetaxel and paclitaxel. Other preferred
antineoplastic agents are selected from the group discormolide, epothilone
20 D, estramustine, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, cyclophosphamide,
bleomycin, gemcitabine, ifosamide, melphalan, hexamethylmelamine, thio-
tepa, idatrexate, trimetrexate, dacarbazine, L-asparaginase, camptothecin,
CPT-11, topotecan, arabinosylcytosine, bicalutamide, flutamide, leuprolide,
25 pyridobenzoindeole derivatives, interferons and interleukins.

Further medicament active ingredients are preferably antibiotics. Preferred
antibiotics are selected from the group
30 dactinomycin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantrone, bleo-
mycin, plicamycin, mitomycin.

Further medicament active ingredients are preferably enzyme inhibitors.
Preferred enzyme inhibitors are selected from the group
35 of the histone deacetylation inhibitors (for example suberoylanilide hydrox-

amic acid [SAHA]) and the tyrosine kinase inhibitors (for example ZD 1839 [Iressa]).

5 Further medicament active ingredients are preferably nuclear export inhibitors. Nuclear export inhibitors prevent the output of biopolymers (for example RNA) from the cell nucleus. Preferred nuclear export inhibitors are selected from the group calystatin, leptomycin B, ratjadone.

10 Further medicament active ingredients are preferably nuclear export inhibitors. Nuclear export inhibitors prevent the output of biopolymers (for example RNA) from the cell nucleus. Preferred nuclear export inhibitors are selected from the group calystatin, leptomycin B, ratjadone.

15 Further medicament active ingredients are preferably immunosuppressants. Preferred immunosuppressants are selected from the group rapamycin, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

20 The invention also relates to a set (kit) consisting of separate packs of

(a) an effective amount of the compound according to the invention and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,

25 and

(b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

30 The set comprises suitable containers, such as boxes, individual bottles, bags or ampoules. The set may, for example, comprise separate ampoules, each containing an effective amount of a compound according to the invention and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,

35 and an effective amount of a further medicament active ingredient in dissolved or lyophilised form.

USE

5 The present compound is suitable as pharmaceutical active ingredient for mammals, in particular for humans, in the treatment of diseases in which HSP90 plays a role.

10 The invention thus relates to the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide, and pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of diseases in which the inhibition, regulation and/or
15 modulation of HSP90 plays a role.

The present invention encompasses the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers
20 thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of tumour diseases, for example fibrosarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic sarcoma, chordoma, angiosarcoma, endotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphangioendotheliosarcoma, synovioma, mesothelioma, Ewing's tu-
25 mour, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, colon carcinoma, pancreatic cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, adenocarcinoma, syringocarcinoma, sebaceous gland carcinoma, papillary carcinoma, papillary adenocarcinomas, cystadenocarcinomas, bone marrow carcinoma, bronchogenic carcinoma, renal cell carcinoma, hepatoma, bile duct carcinoma, choriocarcinoma, seminoma, embryonic carcinoma, Wilm's tumour, cervical cancer, testicu-
30 lar tumour, lung carcinoma, small-cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carcinoma, glioma, astrocytoma, medulloblastoma, cranio-
35

pharyngioma, ependymoma, pinealoma, haemangioblastoma, acoustic neuroma, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinaemia and heavy chain disease;

5 viral diseases, where the viral pathogen is selected from the group consisting of hepatitis type A, hepatitis type B, hepatitis type C, influenza, varicella, adenovirus, herpes simplex type I (HSV-I), herpes simplex type II (HSV-II), cattle plague, rhinovirus, echovirus, rotavirus, respiratory syncytial virus (RSV), papillomavirus, papovavirus, cytomegalovirus, echinovirus, arbovirus, huntavirus, Coxsackie virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, polio virus, human immunodeficiency virus type I (HIV-I) and human immunodeficiency virus type II (HIV-II);

10 for immune suppression in transplants; inflammation-induced diseases, such as rheumatoid arthritis, asthma, multiple sclerosis, type 1 diabetes, lupus erythematosus, psoriasis and inflammatory bowel disease; cystic fibrosis; diseases associated with angiogenesis, such as, for example, diabetic retinopathy, haemangioma, endometriosis, tumour angiogenesis; infectious diseases; autoimmune diseases; ischaemia; promotion of nerve regeneration; fibrogenetic diseases, such as, for example, sclerorma, polymyositis, systemic lupus, cirrhosis of the liver, keloid formation, interstitial nephritis and pulmonary fibrosis;

25 5-[4-(2-Methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide can inhibit, in particular, the growth of cancer, tumour cells and tumour metastases and is therefore suitable for tumour therapy.

30 The present invention furthermore encompasses the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the protection of normal cells against toxicity caused by chemotherapy, and for the treatment of

diseases in which incorrect protein folding or aggregation is a principal causal factor, such as, for example, scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, Huntington's or Alzheimer's.

5 The invention also relates to the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of diseases of the central nervous system,
10 of cardiovascular diseases and cachexia.

In a further embodiment, the invention also relates to the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-
15 butylbenzamide and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for HSP90 modulation, where the modulated biological HSP90 activity causes an immune reaction in an individual, protein transport from the endoplasmatic reticulum, recovery from hypoxic/anoxic stress, recovery from malnutrition, recovery from heat
20 stress, or combinations thereof, and/or where the disorder is a type of cancer, an infectious disease, a disorder associated with disrupted protein transport from the endoplasmatic reticulum, a disorder associated with ischaemia/reperfusion, or combinations thereof, where the the disorder
25 associated with ischaemia/reperfusion is a consequence of cardiac arrest, asystolia and delayed ventricular arrhythmia, heart operation, cardio-pulmonary bypass operation, organ transplant, spinal cord trauma, head trauma, stroke, thromboembolic stroke, haemorrhagic stroke, cerebral
30 vasospasm, hypotonia, hypoglycaemia, status epilepticus, an epileptic fit, anxiety, schizophrenia, a neurodegenerative disorder, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or neonatal stress.

35 In a further embodiment, the invention also relates to the use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-

butylbenzamide and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of ischaemia as a consequence of cardiac arrest, asystolia and delayed ventricular arrhythmia, heart operation, cardiopulmonary bypass operation, organ transplant, spinal cord trauma, head trauma, stroke, thromboembolic stroke, haemorrhagic stroke, cerebral vasospasm, hypotonia, hypoglycaemia, status epilepticus, an epileptic fit, anxiety, schizophrenia, a neurodegenerative disorder, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or neonatal stress.

Test method for the measurement of HSP90 inhibitors

The binding of geldanamycin or 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) to HSP90 and competitive inhibition thereof can be utilised in order to determine the inhibitory activity of the compounds according to the invention (Carreras et al. 2003, Chiosis et al. 2002).

In the specific case, a radioligand filter binding test is used. The radioligand used here is tritium-labelled 17-allylaminogeldanamycin, [3H]17AAG. This filter binding test allows a targeted search for inhibitors which interfere with the ATP binding site.

Material

Recombinant human HSP90 α (E. coli expressed, 95% purity);
[3H]17AAG (17-allylaminogeldanamycin, [allylamino-2,3-³H. Specific activity: 1.11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717);
HEPES filter buffer (50 mM HEPES, pH 7.0, 5 mM MgCl₂, BSA 0.01%)
Multiscreen FB (1 μ m) filter plate (Millipore, MAFBNOB 50).

Method

The 96-well microtitre filter plates are firstly irrigated and coated with 0.1% of polyethylenimine.

5 The test is carried out under the following conditions:

Reaction temperature 22°C

Reaction time: 30 min., shaking at 800 rpm

Test volume: 50 µl

10 Final concentrations:

50 mM HEPES HCl, pH 7.0, 5 mM MgCl₂, 0.01% (w/v) BSA

HSP90: 1.5 µg/assay

[³H]17AAG: 0.08 µM.

15

At the end of the reaction, the supernatant in the filter plate is removed by suction with the aid of a vacuum manifold (Multiscreen Separation System, Millipore), and the filter is washed twice.

20 The filter plates are then measured in a beta counter (Microbeta, Wallac) with scintillator (Microscint 20, Packard).

"% of control" is determined from the "counts per minutes" values and the IC₅₀ value of a compound is calculated therefrom.

25

The following table shows comparative measurements of the compound according to the invention with compound "A47" from the closest prior art. Compound "C1" according to the invention has an approximately 10 times higher activity in HSP90 inhibition.

30

35

Test resultsTable I

HSP90 inhibition

5	Compound	IC ₅₀ [mol/l]
	5-[4-(2-Methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-propylbenzamide ("A47")	1.60E-07
10		
	5-[4-(2-Methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-butylbenzamide ("C1")	2.90E-08

15

Above and below, all temperatures are indicated in°C. In the following examples, "conventional work-up" means: if necessary, water is added, the pH is adjusted, if necessary, to between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the product is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallisation. R_f values on silica gel; eluent: ethyl acetate/methanol 9:1.

20

25

LC-MS conditions

HP 1100 series Hewlett Packard System having the following features: ion source: electrospray (positive mode); scan: 100-1000 m/e; fragmentation voltage: 60 V; gas temperature: 300°C, DAD: 220 nm.

30

Flow rate: 2.4 ml/min. The splitter used reduced the flow rate for the MS to 0.75 ml/min. after the DAD.

Column: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

35

Solvent: LiChrosolv quality from Merck KGaA

Solvent A: H₂O (0.01% of TFA)

Solvent B: ACN (0.008% of TFA)

Gradient:

- 5 20% of B → 100% of B: 0 min to 2.8 min
100% of B: 2.8 min to 3.3 min
100% of B → 20% of B: 3.3 min to 4 min

10 The retention times R_f or R_t [min] and $M+H^+$ data MW indicated in the following examples are the measurement results of the LC-MS measurements.

Reference Example 1

15 Preparation of 5-(2,4-dihydroxy-5-phenethylphenyl)-4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazole ("A1"):

20 1.1 A solution of 15 g of 5-bromo-2,4-dihydroxybenzoic acid, 14.4 ml of iodomethane and 62.9 g of caesium carbonate in 100 ml of N,N-dimethylformamide (DMF) is heated under reflux for 16 hours. The mixture is subjected to conventional work-up, giving 16.7 g of 5-bromo-2,4-dimethoxybenzoic acid ("1").

25 1.2 A mixture of 4 g of "1" and 2 drops of DMF in 40 ml of thionyl chloride is stirred at room temperature for 16 hours. Removal of the solvent gives 4.3 g of 5-bromo-2,4-dimethoxybenzoyl chloride ("2"), R_f 1.610; MW 280.5.

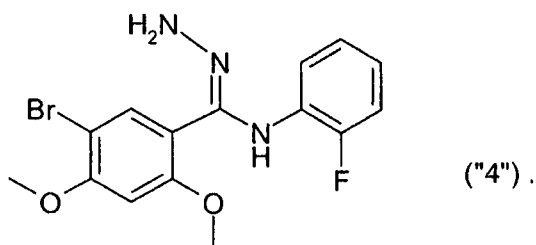
30 The product is reacted without further purification.

35 1.3 A solution of 3.8 g of "2" in 25 ml of dichloromethane is added dropwise with ice-cooling to a solution of 1.314 ml of 2-fluoroaniline and 1.13 ml of pyridine in 25 ml of dichloromethane, and the mixture is stirred at room temperature for 5 hours. Conventional work-up and crystallisation

- 46 -

from isopropanol gives 4.5 g of 5-bromo-*N*-(2-fluorophenyl)-2,4-dimethoxybenzamide ("3"), R_f 2.217; MW 355.2.

1.4 2.9 g of PCl_5 are added under a nitrogen atmosphere to a solution of 4.5 g of "3" in 60 ml of toluene, and the mixture is heated under reflux for 3 hours. The solvent is removed, the residue is dissolved in 100 ml of THF, and the solution is added dropwise at 0° to 138 ml of a 1 M hydrazine solution in THF. The mixture is stirred for a further 16 hours, subjected to conventional work-up and crystallised from isopropanol, giving 3.6 g of *N*-(2-fluorophenyl)-3-bromo-4,6-dimethoxybenzamide hydrazone ("4"), R_f 0.952; MW 369.2



1.5 1.86 g of 1,1'-carbonyldiimidazole ("5") are added to a solution of 3.6 g of "4" in 300 ml of THF, and the mixture is stirred for a further 16 hours. The mixture is subjected to conventional work-up, the residue is boiled up with MTB ether and cooled, and the crystals are separated off, giving 700 mg of 5-(2,4-dimethoxy-5-bromophenyl)-4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazole ("6"), R_f 1.413; MW 395.2.

1.6 600 mg of "6", 178.4 μl of styrene (stabilised), 430.2 μl of triethylamine, 14.1 mg of palladium(II) acetate (47% of Pd), 19.17 mg of tri-*o*-tolylphosphine and 4 ml of acetonitrile are introduced into a 10 ml vial. The mixture is irradiated for 30 minutes at 170° in the microwave. A little catalyst is added, and the mixture is irradiated a further twice. Toluene is added to the mixture, which is then extracted a number of times with water. The organic phase is dried and evaporated. The residue is purified via RP

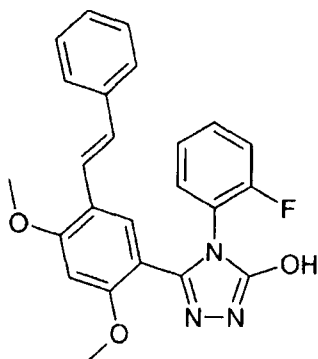
166

- 47 -

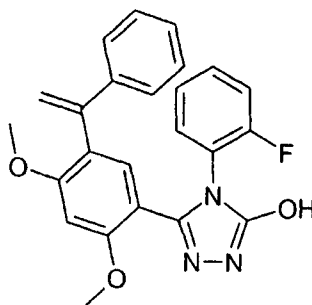
chromatography, giving 140 mg of "7", R_f 1.765; MW 418.4, and 40 mg of "8"

5

10



"7"



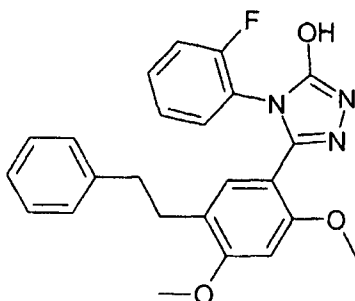
"8"

15

1.7 140 mg of "7" are hydrogenated under standard conditions in 10 ml of THF in the presence of 0.14 g of Pt/C (5%). The catalyst is subsequently separated off and subjected to conventional work-up, giving 140 mg of "9", R_f 1.920, MW 420.5

20

25

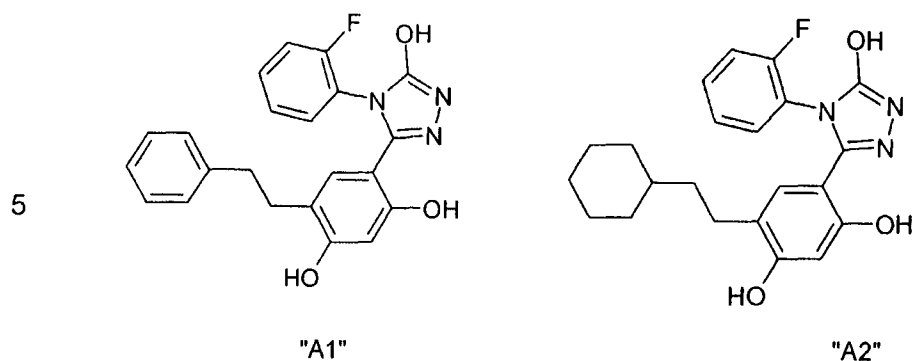


"9"

30

1.8 158.5 μ l of boron tribromide are added at -10° to a solution of 140 mg of "9" in 2 ml of dichloromethane, and the mixture is stirred at room temperature for a further 16 hours. Methanol is added at 0° , the solvents are separated off, and the residue is purified via RP chromatography, giving 74 mg of "A1", R_f 1.537; MW 392.4, and 27 mg of "A2", R_f 1.884; MW 398.4

35



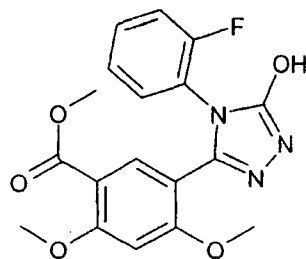
10

Reference Example 2

15 Preparation of 5-[4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-propylbenzamide ("A46")

2.1 A solution of 100 mg of 5-(2,4-dimethoxy-5-bromophenyl)-4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazole ("6"), 7 mg of [(*R*)-(+)-2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]palladium(II) chloride, 5.7 ml of carbon
20 monoxide and 35 μ l of triethylamine in 20 ml of methanol is treated at 100°C and 7.5 bar for 20 h in an autoclave. The resultant solution is subsequently concentrated and crystallised from ethanol, giving 91 mg of methyl 5-[4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-
25 dimethoxybenzoate

30

, R_t 1.057 min, m/e 374.

35 2.2 Analogously to Example 1.8, reaction of 90 mg of methyl 5-[4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dimethoxybenzoate gives

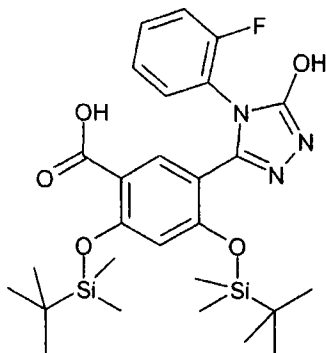
- 49 -

57.2 mg of the compound 5-[4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxybenzoic acid, R_t 0.598 min, m/e 332.

5 2.3 55 mg of 5-[4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxybenzoic acid, 2 mole-equivalents of *t*-butyldimethylchlorosilane and 3 mole-equivalents of imidazole in 2 ml of THF are stirred at room temperature for 3 h, giving

10

15

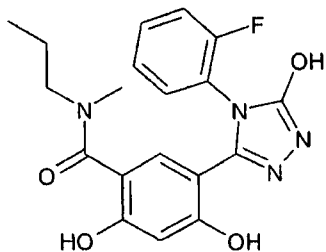


20

25

2.4 The product obtained in 2.3 is dissolved in 1.5 ml of THF, and 2 eq. of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride are added. After 1 h at room temperature, 1.2 eq. of propylmethylamine are added, and the mixture is stirred for a further 18 h. 3 eq. of tetramethylammonium fluoride are subsequently added, and the mixture is stirred at room temperature for 2 h. After concentration, the product is separated off, giving 42 mg of "A46"; R_t 1.139 min, m/e 387; MW 386

30



"A46"

35

The following compound is obtained analogously:

5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-propylbenzamide ("A47"), MW 383.4.

Example 1

5

The compound according to the invention 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide ("C1") is obtained analogously to the preparation of "A47";

10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.16 (broad m, 2H), 2.73 (broad s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.40 (broad m, 2H), 1.15 (broad m, 2H), 0.81 (broad m, 3H).

15

Example 2

20

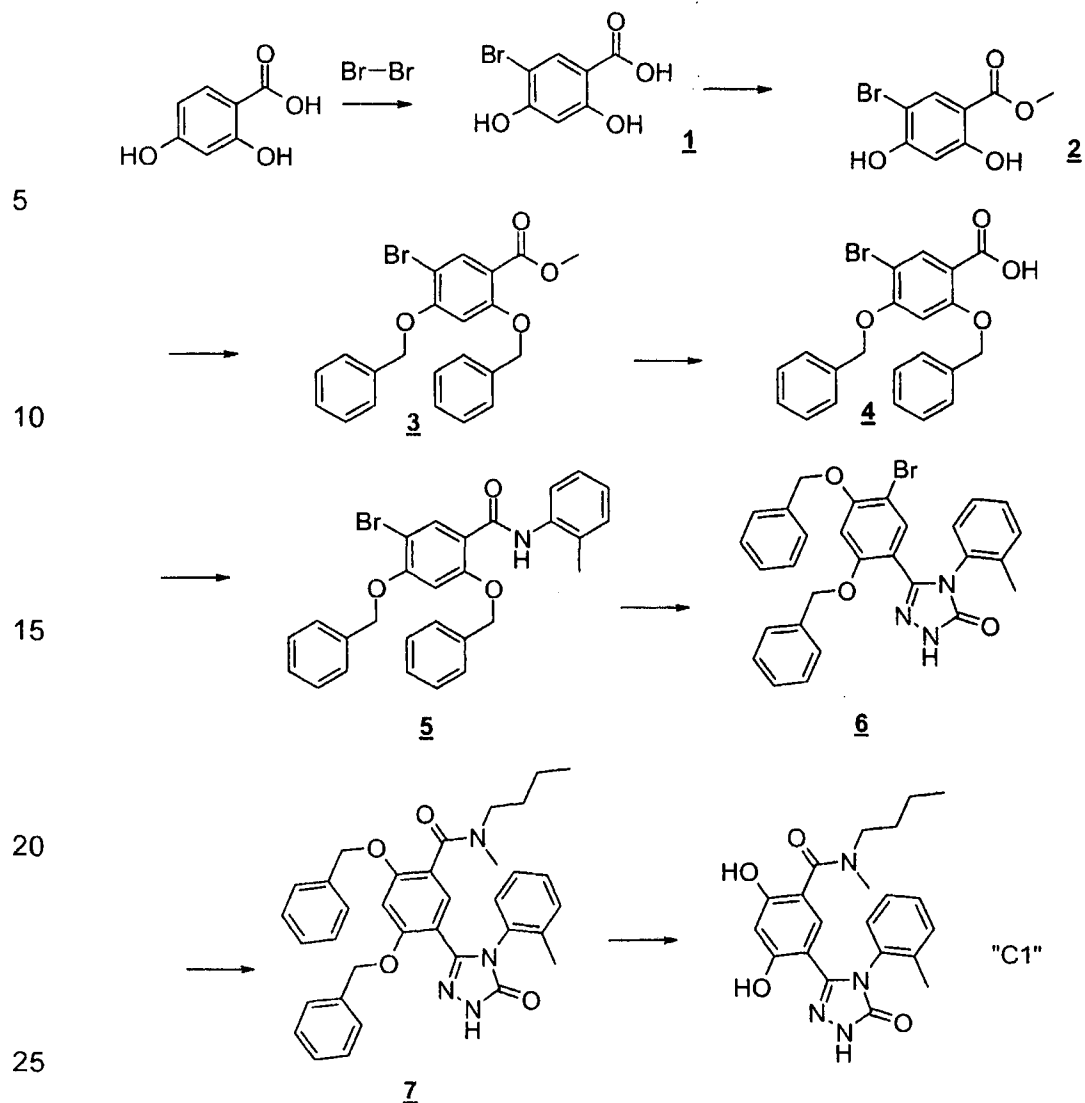
The synthesis of "C1" can be carried out as follows:

25

30

35

- 51 -



2.1 5-Bromo-2,4-dihydroxybenzoic acid (1):

3.55 kg of 2,4-dihydroxybenzoic acid are dissolved in 30 l of glacial acetic acid. A solution of 1060 ml of bromine in 10 l of glacial acetic acid is subsequently added dropwise at 15°C over a period of 8 h. Stirring is then continued at 20°C for 16 h, the mixture is evaporated in vacuo, and the crystalline residue is slurried in 20 l of dichloromethane and stirred for 1 h. Filtration and drying in air gives 4.9 kg of white crude product. Recrystallisation from 30 l of toluene/acetonitrile (1:1) and drying gives 3.549 kg

(66% yield) of 5-bromo-2,4-dihydroxybenzoic acid (m.p. 210-211.5°C; MW 233.0).

2.2 Methyl 5-bromo-2,4-dihydroxybenzoate (2):

5 8.9 kg of 5-bromo-2,4-dihydroxybenzoic acid are dissolved in 70 l of methanol and heated to 55°C. 800 ml of sulfuric acid (w = 95-98%) are subsequently metered in, and the mixture is stirred under gentle reflux for 4 days, with a further 500 ml of sulfuric acid (w = 95-98%) being added
10 daily (3 times). The reaction mixture is stirred into a cooled solution (5°C) of 9 kg of sodium hydrogencarbonate in 100 l of water. Filtration and drying in vacuo at 50°C gives 7.87 kg (83%) of methyl 5-bromo-2,4-dihydroxybenzoate (white crystals), MW 247.1.

15 2.3 Methyl 2,4-bisbenzyloxy-5-bromobenzoate (3):

7.86 kg (83%) of methyl 5-bromo-2,4-dihydroxybenzoate and 9.65 kg of potassium carbonate are suspended in 100 l of acetonitrile at 0°C. The mixture is subsequently heated to 80°C, and 7575 ml of benzyl bromide
20 are added via a dropping funnel over a period of 40 min. After stirring at 80°C for 16 h, the mixture is filtered, and the collected filtrate is evaporated in vacuo: 12.95 kg (95%) of methyl 2,4-bisbenzyloxy-5-bromobenzoate (slightly yellow crystals); MW 427.3.

25 2.4 2,4-Bisbenzyloxy-5-bromobenzoic acid (4):

6.4 kg of methyl 2,4-bisbenzyloxy-5-bromobenzoate in 18 l of THF are added to a solution of 3 kg of sodium hydroxide in 30 l of water. After stirring overnight at 68°C, the mixture is cooled to 10°C, and 7.5 l of HCl (w:
30 37%) are added via a dropping funnel (pH 1). The mixture is stirred for a further 1 h and subsequently filtered. The residue is dried to constant weight in vacuo at 60°C; 5.687 kg (91%) of 2,4-bisbenzyloxy-5-bromo-benzoic acid (m.p. 150-152°C; MW 413.3).

35

2.5 2,4-Bisbenzyloxy-5-bromo-N-o-tolylbenzamide (5):

80 ml of DMF are added to 42 l of thionyl chloride. The mixture is cooled to 2-9°C, and 11.55 kg of 2,4-bisbenzyloxy-5-bromobenzoic acid are added over a period of 1 h. Stirring is continued at this temperature for a further 1 h and then at 25°C for 16 h. Thionyl chloride is then distilled off in vacuo (300 mbar, 46°C). 3 l of toluene are added to the resultant residue, and the mixture is again evaporated to dryness, and this procedure is repeated a further twice. The resultant product is employed for the following reaction without further purification. 13.6 kg (plus toluene).

2.8 l of o-toluidine and 2.5 l of pyridine are added to 50 l of dichloromethane at 3°C. 13.6 kg of 2,4-bisbenzyloxy-5-bromobenzoyl chloride (toluene-moist) suspended in 35 l of dichloromethane are added to this solution over the course of 2 h. The mixture is subsequently stirred overnight at 23°C, and the solid is filtered off and rinsed with dichloromethane (2x with 5 l each time). The crude product obtained in this way (8 kg) is dissolved in 40 l of dichloromethane and extracted successively with 40 l of distilled water, 50 l of hydrochloric acid (~ 1 mol/l; prepared from 5 l of HCl w: 37% and 50 l of water). The organic phase is subsequently washed with 50 l of water. The organic phase is dried for 3 days using 6 kg of sodium sulfate. The drying agent is filtered off with suction via a suction filter, and the filtrate is evaporated to dryness in a rotary evaporator. Recrystallisation from ethanol (35 l, 65°C) and drying (50°C/35 mbar) to constant weight gives 10.84 kg (82%) of 2,4-bisbenzyloxy-5-bromo-N-o-tolylbenzamide (m.p. 174.5°C-176°C; MW 502.4).

2.6 5-(2,4-Bisbenzyloxy-5-bromophenyl)-4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazole (6):

1.75 kg of phosphorus pentachloride are added at 3°C to 3.5 kg of 2,4-bisbenzyloxy-5-bromo-N-o-tolylbenzamide in 60 l of toluene. The mixture is subsequently heated at 135°C for 4 h, and stirring is then continued at 25°C for 16 h. Evaporation in vacuo gives 3.6 kg of crystalline material. The latter is taken up in 18 l of THF and added to a solution of 1.38 kg of

Boc-hydrazine in 30 l of THF at 3°C over the course of 1.5 h. After warming to 25°C and stirring for 16 h, the product is filtered off with suction (4.3 kg of white product – THF-moist) and employed directly in the following reaction.

5 The product is dissolved in 30 l of THF, and 7 l of hydrochloric acid (w: 37%) are added at 1°C over the course of 20 min. The mixture is stirred at 23°C for 16 h and cooled to -5°C, and 7.5 l of sodium hydroxide solution (w: 32%) are added dropwise over the course of 1.5 h. The
10 phases are separated, and the organic phase is washed with 25 l of saturated sodium chloride solution (prepared from 8.75 kg of sodium chloride and 25 l of water). The organic phase is dried using 6 kg of sodium sulfate, the drying agent is filtered off with suction, and the filtrate is evaporated to
15 dryness in a rotary evaporator. 2x 5 l of toluene are added to the residue, and a "sharp" distillation is carried out in order to "entrain" remaining water. The residue obtained in this way is reacted further directly.

20 1.3 kg of carbonyldiimidazole (CDI) are dissolved in 100 l of THF. After cooling to 3°C, the product from the preceding reaction is slowly added dropwise to 25 l of THF. The mixture is subsequently stirred at 25°C for 16 h and extracted with 30 l of saturated sodium chloride solution, and the organic phase is then extracted with 25 l of 1N HCl. The organic phase is subsequently washed with 25 l of saturated sodium chloride solution and
25 dried using 10 kg of sodium sulfate. Filtration and evaporation of the organic phase in vacuo gives a solid residue, which is taken up in 5 l of toluene and again evaporated to dryness in vacuo. Recrystallisation from 20 l of 2-propanol at 70°C gives 2.7 kg (76%) of 5-(2,4-bisbenzyloxy-5-bromophenyl)-4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazole, MW 542.4.
30

2.7 5-[4-(2-Methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-bisbenzyloxy-N-methyl-N-butylbenzamide (7):

35 A solution of 2 kg of 5-(2,4-bisbenzyloxy-5-bromophenyl)-4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazole, 90 g of (1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene)palladium(II) chloride, 83 l of carbon monoxide, 479 g of triethyl-

amine and 400 g of *N*-methylbutylamine in 25 l of THF is treated at 120°C and 5-10 bar for 20 h in an autoclave. The resultant solution is subsequently evaporated and crystallised from ethanol, giving 1.4 kg (70%) of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-bis-benzyloxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide, MW 476.7.

2.8 5-[4-(2-Methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide ("A1"):
A solution of 1.1 kg of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-bisbenzyloxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide, 5% Pd/C (50.5% of water) and 85 l of hydrogen in 10 l of THF is treated at 23°C for 7 h in an autoclave. The resultant solution is subsequently evaporated and crystallised from ethanol, giving 738 g (95%) of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide ("C1"); MW 396.5.

Two polymorphic forms A1 and A2 of the compound "C1" according to the invention can be isolated.

Melting points:

Form A1: m.p. $238.5 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ($n = 6$)

Form A2: m.p. $209.6 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ($n = 6$)

Form A1 is the thermodynamically more stable form.

Powder X-ray diffractometry spectra of the two polymorphic forms are shown in Fig. 1.

Form A2 can be converted into A1, for example by stirring in solvents such as methanol, ethanol, acetone, DMF, acetic acid, formic acid, THF or isopropanol.

Powder XRD spectral data of the polymorphs A1 and A2:

10 characteristic peaks were in each case used for the evaluation.

5	Sample	XRD raw data
	Batch 7, form A1	RT 162-07
	Batch 12, form A2	RT 2214-07

Procedure and results:

10 **X-ray powder diffraction (XRD)**

All samples were measured by XRD

RT 162-07:

- 15
- D5000 diffractometer [Bruker AXS]
 - Transmission mode
 - Generator power 30 kV/40 mA
 - CuK α 1-radiation 1.5406 Å (primary monochromator)
 - Position sensitive detector
- 20

XRD measurement conditions:

Range: 3-65°2 θ

Resolution: 0.05°2 θ

25 Step time: 1.4 s

RT 2214-07:

- 30
- Stoe Powder-X-ray-diffractometer system STADIP 611 KL
 - Transmission mode
 - Generator power 40 kV/40 mA
 - Cu-K α 1 radiation 1.5406 Å (primary monochromator)
 - Position-sensitive detector
- 35

- 57 -

XRD measurement conditions:Range: 3 – 65°2 θ Resolution: 0.5°2 θ

Step time: 15 s

5

Form A1; RT 162-07:

10

No.	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	9.3	9.5	100
2	6.8	13.0	43
3	5.3	16.8	60
4	4.7	18.9	50
5	4.6	19.5	75
6	4.1	21.8	15
7	3.6	24.7	96
8	3.4	26.4	21
9	3.2	27.8	16
10	2.5	36.6	11

15

Form A2; RT 2214-07:

20

No.	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	11.8	7.5	38
2	8.4	10.5	100
3	5.4	16.4	32
4	4.4	20.2	60
5	4.2	20.9	64
6	4.0	22.4	46
7	3.8	23.5	28
8	2.9	31.2	11
9	2.3	38.8	13
10	2.2	41.3	9

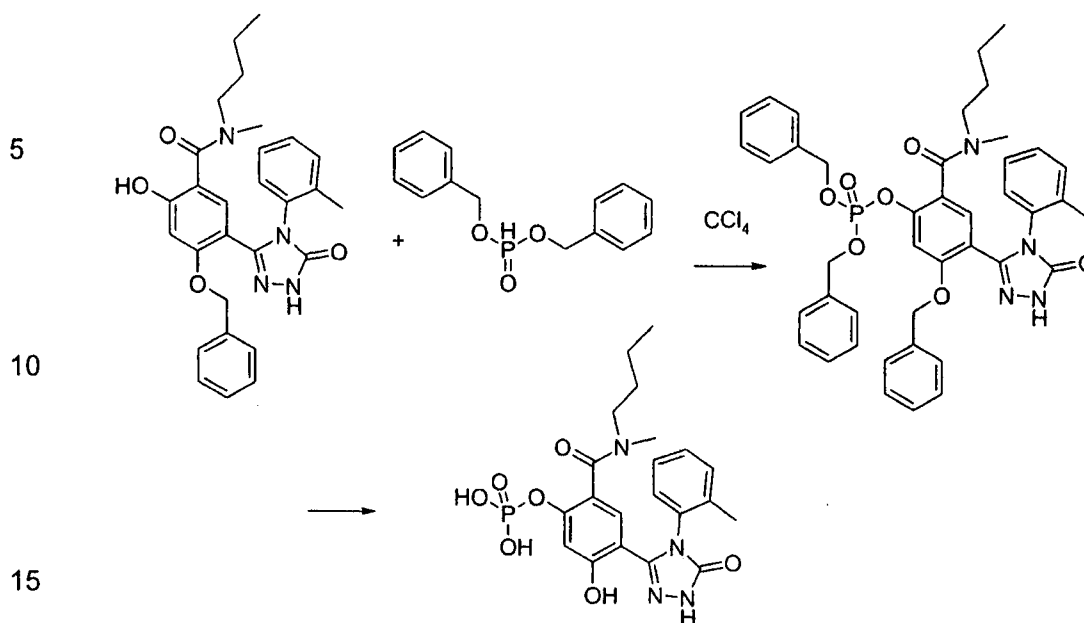
25

30

Preparation of prodrug compounds**Example 3**

35

Preparation of mono-[2-(butylmethylcarbamoyl)-5-hydroxy-4-(5-oxo-4-o-tolyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl] phosphate



700 mg of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-5-yl]-4-benzyloxy-2-hydroxy-N-methyl-N-butylbenzamide are initially introduced in 20 ml of acetonitrile with cooling, and 10 ml of carbon tetrachloride are added. 0.5 ml of N-ethyldiisopropylamine and 50 mg of 4-(dimethylamino)pyridine and, slowly at -10°C, 326 µl of dibenzyl phosphonite are then added dropwise. The mixture is stirred at this temperature for a further 30 min, 10 ml of a 0.5 M KH₂PO₄ solution in water are added, and the mixture is extracted with ethyl ether, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. Column chromatography gives 550 mg (51%) of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-5-yl]-4-benzyloxy-2-(dibenzyl phosphate)-N-methyl-N-butylbenzamide (R_f 2.196 min; MW 746.8).

A solution of 550 mg of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-5-yl]-4-benzyloxy-2-(dibenzyl phosphite)-N-methyl-N-butylbenzamide, 5% Pd/C (50.5% of water) and 49.5 ml of hydrogen in 10 ml of THF is treated at 23°C for 19 h in an autoclave. The resultant solution is subsequently evaporated and crystallised from ethyl ether; 280 mg (79.8%) of mono-[2-

(butylmethylcarbamoyl)-5-hydroxy-4-(5-oxo-4-o-tolyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl] phosphate (Rf 0.645 min; MW 476.4).

Example 4

5

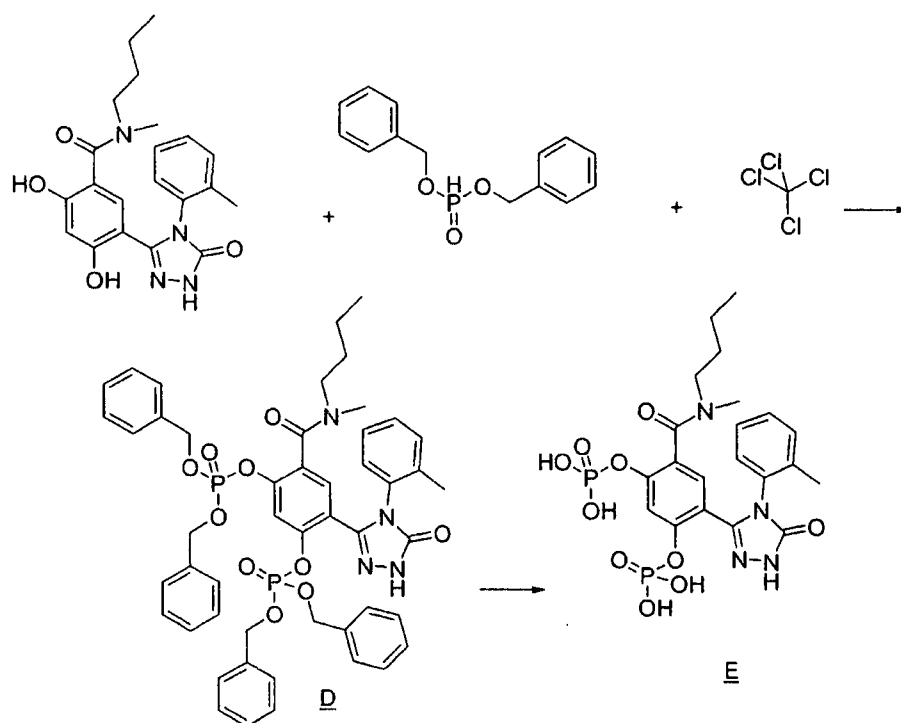
Preparation of mono-[4-(butylmethylcarbamoyl)-2-(5-oxo-4-o-tolyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-phosphonooxyphenyl] phosphate (E)

10

15

20

25



30

The synthesis is carried out analogously to Example 3; D: MW 916; Rf 2.335 min E: MW 556.4; Rf 0.883 min.

35

Example 5

Preparation of mono-[4-(butylmethylcarbamoyl)-5-hydroxy-2-(5-oxo-4-o-tolyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl] phosphate (E)

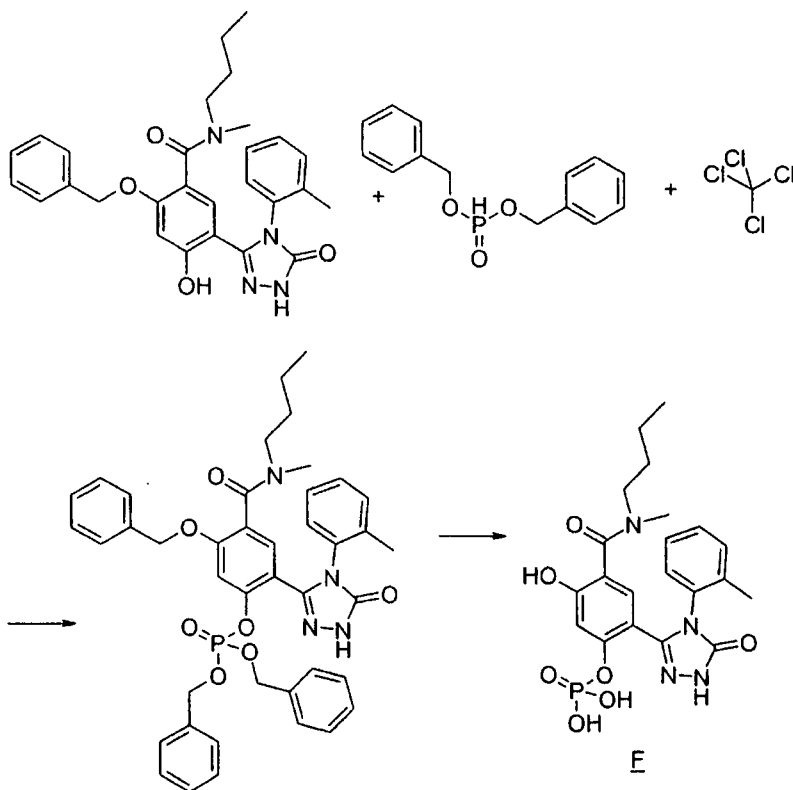
5

10

15

20

25



The synthesis is carried out analogously to Example 3:

E: MW 476.4; R_f 1.321 min.

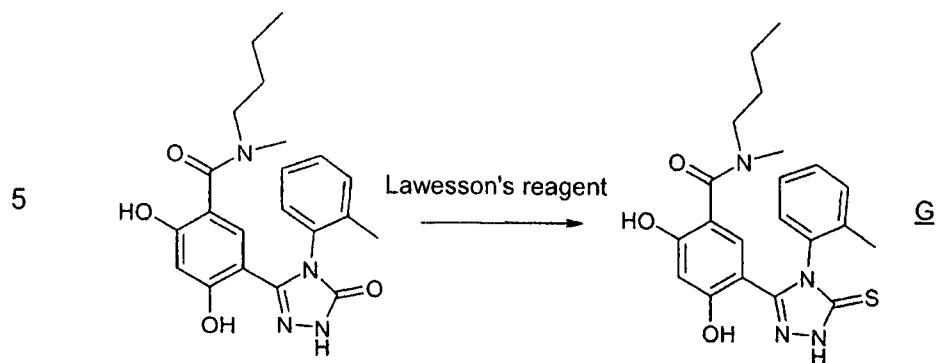
30

Example 6

Preparation of N-butyl-2,4-dihydroxy-N-methyl-5-(5-thioxo-4-o-tolyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzamide (G)

35

- 61 -

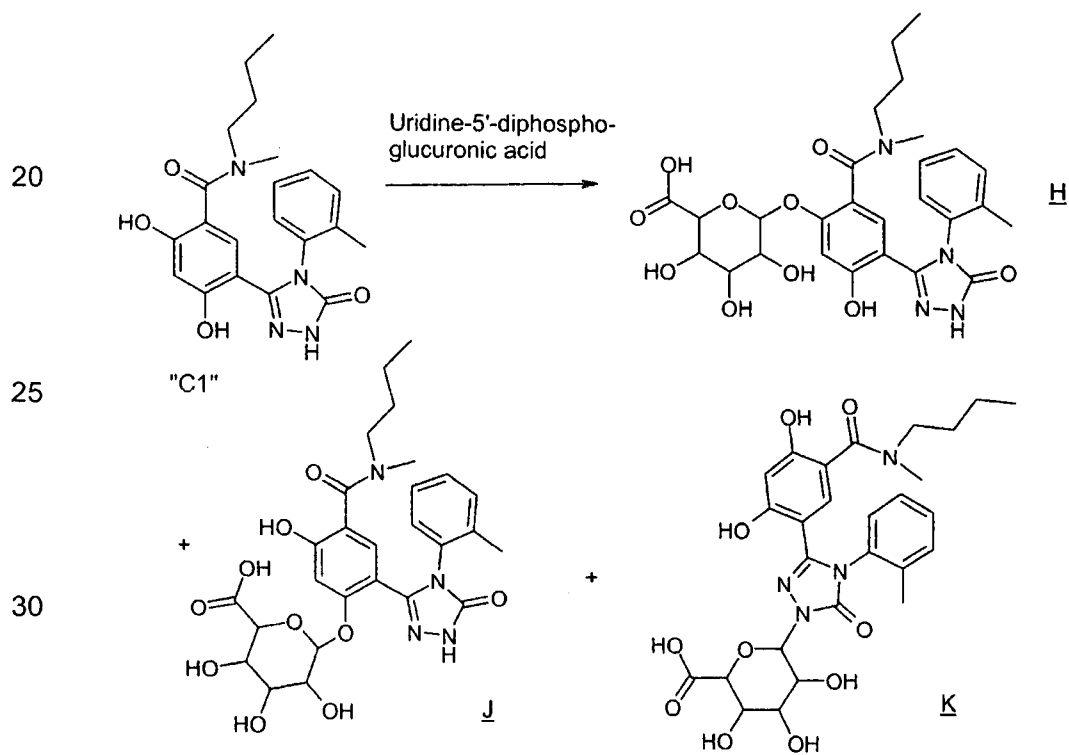


10

Example 7

Preparation of glucuronic acid derivatives of "C1"

15



35

4 ml of potassium phosphate buffer (0.1 M/pH 7.4 with 1.0 mM MgCl₂),
100 mg of uridine-5'-diphosphoglucuronic acid sodium salt, 10 mg of "C1"
(suspended in 1 ml of 20% acetonitrile) and 1 ml of pig liver homogenate
are introduced into a sample vial. The batch is incubated at 37°.
5 After 24 h, acetonitrile is added, the mixture is centrifuged, and the super-
natants are then evaporated to dryness.

Separation and analysis of the three regioisomers is carried out by means
10 of LC-MS.

LC-MS conditions

Hewlett Packard HP 1100 series system with the following features: ion
source: electrospray (positive mode); scan: 100-1000 m/e;
15 Fragmentation voltage: 60 V;
Gas temperature: 300°C;
DAD: 220 nm.

Flow rate: 2.4 ml/min. The splitter used reduces the flow rate for the MS to
20 0.75 ml/min after the DAD.

Column: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Solvent: LiChrosolv grade from Merck KGaA

Solvent A: H₂O (0.01% of TFA)

25 Solvent B: acetonitrile (0.008% of TFA)

Polar gradient:

5% of B → 100% of B: 0 min to 3.0 min
100% of B: 3.0 min to 3.3 min
30 100% of B → 20% of B: 3.3 min to 4 min.

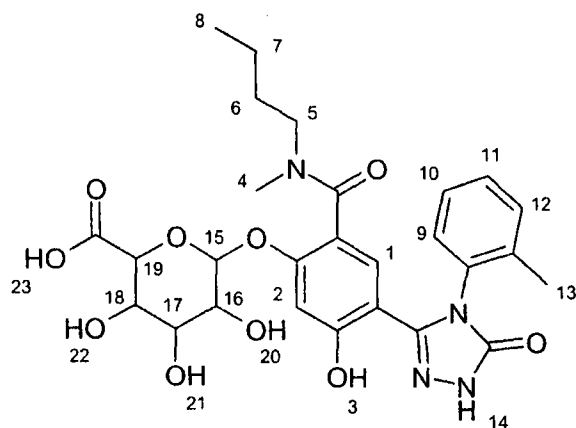
For three compounds of equal mass, the following R_T values are found:
1.307, 1.406 and 1.465 min.
35

Isomer H was unambiguously identified by NMR spectroscopy.

The one-dimensional ^1H -NMR spectrum and two-dimensional HSQC, HMBC and ROESY spectra were obtained under the following conditions:

Bruker DRX 500 spectrometer; DMSO-d_6 , 303 K, TMS as standard.

Assignment of the ^1H -NMR spectrum:



δ (1H) [ppm]	Multiplicity	Intensity	Assignment
11.97	s	1H	H14
10.2	broad	1H	H3
7.35-7.0	m	4H	H9, H10, H11, H12
6.99, 6.94	s	1H	H1
6.50	s	1H	H2
5.30-5.05	broad	2H	2 OH groups of the sugar ring
4.88	d	1H	H15
3.76	d	1H	H19
3.60-3.10	m	5H	H5, H16, H17, H18, H_2O
2.95	m	1H	H5'
2.87, 2.63	s	3H	H4
2.50	m		DMSO-d_5
2.17, 2.16, 2.14	s	3H	H13
1.55-0.95	m	4H	H6, H7
0.91, 0.69	m	3H	H8
0.00	s		TMS

The following examples relate to pharmaceutical compositions:

Example A: Injection vials

5 A solution of 100 g of the active ingredient according to the invention and 5 g of disodium hydrogenphosphate in 3 l of bidistilled water is adjusted to pH 6.5 using 2 N hydrochloric acid, sterile filtered, transferred into injection vials, lyophilised under sterile conditions and sealed under sterile conditions. Each injection vial contains 5 mg of active ingredient.

Example B: Suppositories

10 A mixture of 20 g of the active ingredient according to the invention with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter is melted, poured into moulds and allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active ingredient.

Example C: Solution

15 A solution is prepared from 1 g of the active ingredient according to the invention, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzalkonium chloride in 940 ml of bidistilled water. The pH is
20 adjusted to 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilised by irradiation. This solution can be used in the form of eye drops.

Example D: Ointment

25 500 mg of the active ingredient according to the invention are mixed with 99.5 g of Vaseline under aseptic conditions.

Example E: Tablets

30 A mixture of 1 kg of active ingredient according to the invention, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is pressed in a conventional manner to give tablets in such a way that each tablet contains 10 mg of active ingredient.

35

Example F: Dragees

Tablets are pressed analogously to Example E and subsequently coated in a conventional manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and dye.

5

Example G: Capsules

2 kg of active ingredient according to the invention are introduced into hard gelatine capsules in a conventional manner in such a way that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

10

Example H: Ampoules

A solution of 1 kg of the active ingredient according to the invention in 60 l of bidistilled water is sterile filtered, transferred into ampoules, lyophilised under sterile conditions and sealed under sterile conditions. Each ampoule contains 10 mg of active ingredient.

15

20

25

30

35

Patent Claims

1. The compound
5 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide,
and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
- 10 2. Compound according to Claim 1, in which the pharmaceutically usable derivatives are selected from the group mono- and diphosphoric acid derivatives, thioxo derivatives, mono- and diglucuronic acid derivatives.
- 15 3. Medicament comprising 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and
20 optionally excipients and/or adjuvants.
- 25 4. Use of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diseases in which the inhibition, regulation and/or modulation of HSP90 plays a role.
- 30 5. Use according to Claim 4 of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the
35 preparation of a medicament for the treatment or prevention of

- 5 tumour diseases, viral diseases, for immune suppression in trans-
 plants, inflammation-induced diseases, cystic fibrosis, diseases
 associated with angiogenesis, infectious diseases, autoimmune dis-
 eases, ischaemia, fibrogenetic diseases,
 10 for the promotion of nerve regeneration,
 for inhibiting the growth of cancer, tumour cells and tumour metasta-
 ses,
 for the protection of normal cells against toxicity caused by chemo-
 15 therapy,
 for the treatment of diseases in which incorrect protein folding or
 aggregation is a principal causal factor.
- 20 6. Use according to Claim 5, where the tumour diseases are fibro-
 sarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic
 sarcoma, chordoma, angiosarcoma, endotheliosarcoma, lymphangio-
 sarcoma, lymphangioendotheliosarcoma, synovioma, mesothelioma,
 Ewing's tumour, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, colon carcinoma,
 25 pancreatic cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer,
 squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, adenocarcinoma,
 syringocarcinoma, sebaceous gland carcinoma, papillary carcinoma,
 papillary adenocarcinomas, cystadenocarcinomas, bone marrow car-
 cinoma, bronchogenic carcinoma, renal cell carcinoma, hepatoma,
 bile duct carcinoma, choriocarcinoma, seminoma, embryonic carci-
 noma, Wilm's tumour, cervical cancer, testicular tumour, lung carci-
 noma, small-cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carci-
 30 noma, glioma, astrocytoma, medulloblastoma, craniopharyngioma,
 ependymoma, pinealoma, haemangioblastoma, acoustic neuroma,
 oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retino-
 blastoma, leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, Waldenström's
 macroglobulinaemia and heavy chain disease.
- 35

- 5 7. Use according to Claim 5, where the viral pathogen of the viral diseases is selected from the group consisting of hepatitis type A, hepatitis type B, hepatitis type C, influenza, varicella, adenovirus, herpes simplex type I (HSV-I), herpes simplex type II (HSV-II), cattle plague, rhinovirus, echovirus, rotavirus, respiratory syncytial virus (RSV), papillomavirus, papovavirus, cytomegalovirus, equinovirus, arbovirus, huntavirus, Coxsackie virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, polio virus, human immunodeficiency virus type I (HIV-I) and
10 human immunodeficiency virus type II (HIV-II).
- 15 8. Use according to Claim 5, where the inflammation-induced diseases are rheumatoid arthritis, asthma, multiple sclerosis, type 1 diabetes, lupus erythematosus, psoriasis and inflammatory bowel disease.
- 20 9. Use according to Claim 5, where the diseases associated with angiogenesis are diabetic retinopathy, haemangiomas, endometriosis and tumour angiogenesis.
- 25 10. Use according to Claim 5, where the fibrogenetic diseases are scleroma, polymyositis, systemic lupus, cirrhosis of the liver, keloid formation, interstitial nephritis and pulmonary fibrosis.
- 30 11. Use according to Claim 5, where the diseases in which incorrect protein folding or aggregation is a principal causal factor are scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, Huntington's or Alzheimer's.
- 35 12. Medicament comprising 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.

13. Set (kit) consisting of separate packs

(a) of an effective amount of 5-[4-(2-methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-methyl-*N*-butylbenzamide and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and

(b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

5

10

15

20

25

30

35

- 70 -

Abstract

5 5-[4-(2-Methylphenyl)-3-hydroxy-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,4-dihydroxy-*N*-
methyl-*N*-butylbenzamide is an HSP90 inhibitor and can be used for the
preparation of a medicament for the treatment of diseases in which the
inhibition, regulation and/or modulation of HSP90 plays a role.

10

15

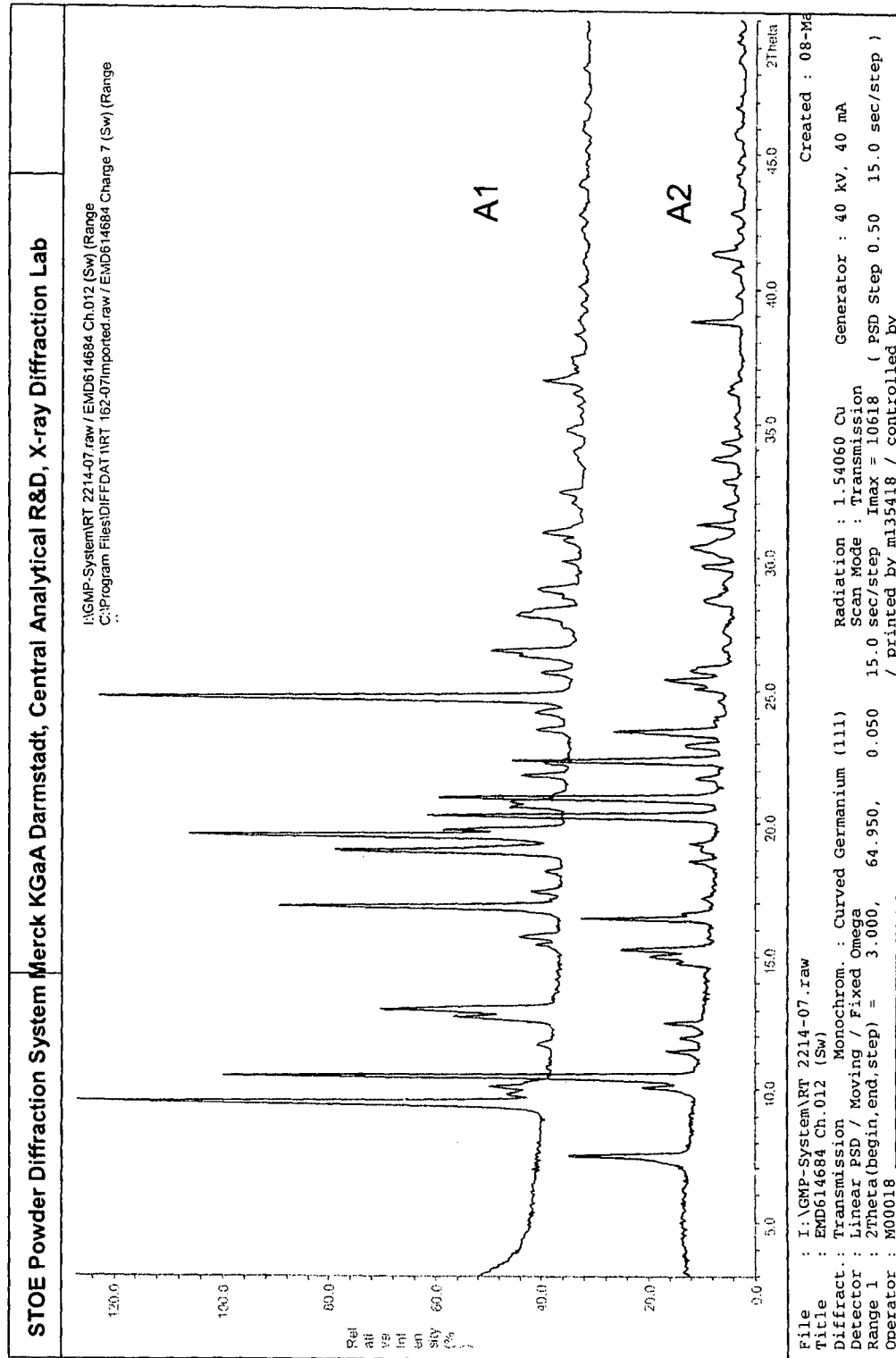
20

25

30

35

Fig.1 P-XRD of forms A1 and A2 of "C1"





VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An MERCK PATENT GMBH Frankfurter Strasse 250 D-64293 Darmstadt ALLEMAGNE	PAT MS 26. MAI 2008 Rechnung ☐ abl. ☐ an ☒ erl./ges. ☐ Rücksprache ☐ PC ☒ SH
---	--

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
UND DES SCHRIFTLICHEN BESCHEIDS DER
INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P07/003-ve/rg	Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/05/2008
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/010775	WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 1 und 4 unten
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/12/2007	
Anmelder MERCK PATENT GMBH	

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht und der schriftliche Bescheid der Internationalen Recherchenbehörde erstellt wurden und ihm hiermit übermittelt werden.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
 Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):
Bis wann sind Änderungen einzureichen?
 Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts.
Wo sind Änderungen einzureichen?
 Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, chemin des Colombettes, CH-1211 Genf 20, Telefaxnr.: (41-22) 338.82.70
Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17 (2) a) sowie der schriftliche Bescheid der Internationalen Recherchenbehörde übermittelt werden.
3. ☐ **Hinsichtlich des Widerspruchs** gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
4. **Zur Erinnerung:**
 Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis}.1 bzw. 90^{bis}.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.
 Der Anmelder kann beim Internationalen Büro eine informelle Stellungnahme zum schriftlichen Bescheid der Internationalen Recherchenbehörde einreichen. Das Internationale Büro sendet allen Bestimmungsämtern eine Kopie dieser Stellungnahme, sofern nicht ein internationaler vorläufiger Prüfungsbericht erstellt worden ist bzw. gerade erstellt wird. Eine solche Stellungnahme würde auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht, allerdings erst nach Ablauf von 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum.
 In bezug auf einige Bestimmungsämter ist innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase verschieben und erst **30 Monaten** nach dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch später) vornehmen möchte; ansonsten muß der Anmelder innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum die für den Eintritt in die nationale Phase vor diesen Bestimmungsämtern vorgeschriebenen Handlungen vornehmen.
 Bei anderen Bestimmungsämtern gilt die Frist von **30 Monaten** (oder eine etwaige längere Frist) auch dann, wenn innerhalb von 19 Monaten kein solcher Antrag eingereicht wird.
 Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der **PCT-Leitfaden für Anmelder**, Band II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Eva Brell
---	---

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsvorschriften zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsvorschriften.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts und des schriftlichen Bescheids der Internationalen Recherchenbehörde hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z. B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist (siehe *PCT-Leitfaden für Anmelder*, Band I/B, Anlagen B 1 und B 2).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Änderungen nach Artikel 19 nicht zulässig sind, wenn die Internationale Recherchenbehörde nach Artikel 17 (2) erklärt hat, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird (siehe *PCT-Leitfaden für Anmelder*, Band I/A, Ziffer 296).

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsvorschriften, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19(1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P07/003-ve/rg	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">WEITERES VORGEHEN</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5</td> </tr> </table>	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/010775	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/12/2007 </td> <td style="width: 50%;"> (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/01/2007 </td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/12/2007	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/01/2007
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/12/2007	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/01/2007		
Anmelder MERCK PATENT GMBH			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6b/s. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

TRIAZOLDERIVAT ALS HSP90 INHIBITOR

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. ☒ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/010775

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D249/12 C07F9/09 C07H15/26 A61K31/4196 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D C07F C07H		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/087077 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D] 24. August 2006 (2006-08-24) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel A47 -----	1-13
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. Mai 2008		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 27/05/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Grassi, Damian

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/010775

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006087077 A	24-08-2006	AR 052482 A1	21-03-2007
		AU 2006215902 A1	24-08-2006
		CA 2598017 A1	24-08-2006
		CN 101119978 A	06-02-2008
		DE 102005007304 A1	24-08-2006
		EP 1853570 A2	14-11-2007
		KR 20070106720 A	05-11-2007

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: ANMELDEAMT

PCT

An MERCK PATENT GMBH Frankfurter Strasse 250 D-64293 Darmstadt ALLEMAGNE	PAT 21. JAN. 2008 zahlen ☒ RG abl. ☒ PC zurück an ☒ VE Rücksprache erbeten
--	--

MITTEILUNG DES INTERNATIONALEN
AKTENZEICHENS UND DES
INTERNATIONALEN ANMELDEDATUMS

(Regel 20.2.c) PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 18-01-2008	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P07/003-ve/r	WICHTIGE MITTEILUNG
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/010775	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11 Dezember 2007 (11-12-2007)
Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18 Januar 2007 (18-01-2007)	
Anmelder MERCK PATENT GMBH	
Bezeichnung der Erfindung	

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, dass der internationalen Anmeldung das oben genannte internationale Aktenzeichen und internationale Anmeldedatum zuerkannt worden ist.

2. Weiterhin wird dem Anmelder mitgeteilt, dass das Aktenexemplar der internationalen Anmeldung

- ☒ dem Internationalen Büro am siehe obiges Absendedatum übermittelt worden ist
- ☐ dem Internationalen Büro aus dem unten angegebenen Grund noch nicht übermittelt worden ist und stattdessen eine Kopie dieser Mitteilung an das Internationale Büro gesandt wurde*,
- ☐ weil die erforderliche Überprüfung zum Schutz der nationalen Sicherheit noch nicht erfolgreich abgeschlossen worden ist
- ☐ weil (Grund angeben):

Anbei erhalten Sie das Form RO132B

* Das Internationale Büro überwacht die Übermittlung des Aktenexemplars durch das Anmeldeamt und unterrichtet den Anmelder über dessen Eingang (mit Formblatt PCT/IB/301). Ist das Aktenexemplar bei Ablauf des vierzehnten Monats nach dem Prioritätsdatum noch nicht eingegangen, teilt das Internationale Büro dies dem Anmelder mit (Regel 22.1.c)).

Name und Postanschrift des Anmeldeamts Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Giel-Barragan Ramos, Cecilia
---	---

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: ANMELDEAMT

PCT

An

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

PAT	
21. JAN. 2008	
zahlen ☒	abl. ☐
zurück an	PC ☐
Rücksprache erbeten	

MITTEILUNG, FÜR DIE KEIN BESONDERES
FORMBLATT VORGESEHEN IST

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	18-01-2008
---------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P07/003-ve/r	WICHTIGE MITTEILUNG
---	----------------------------

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/010775	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11 Dezember 2007 (11-12-2007)
---	---

Anmelder MERCK PATENT GMBH

1. Das Anmeldeamt bestätigt hiermit den Erhalt des (der) unten angegebenen Dokumente(s) am 12-12-2007

2. Angaben des (der) Dokumente(s)

☐ Schreiben des Anmelders vom _____

☒ andere(s) Dokument(e) Bestätigungskopie

3. Dem Anmelder wird hiermit mitgeteilt, dass die Aufforderung des Anmeldeamtes vom 15.01.2008
(Formblatt PCT/RO/ 141) als gegenstandslos betrachtet werden kann.

✓

Name und Postanschrift des Anmeldeamts	Bevollmächtigter Bediensteter
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Giel-Barragán Ramos, Cecilia Tel: (+31-70)340-3046

vorab per FAX am 11.12.07
47

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
Pct 1EP2007/010775 Internationales Aktenzeichen	
(11. 12. 07)	11 DEC 2007
Internationales Anmeldedatum	
RO/EP	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) P07/003-ve/rg	

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG	
Triazolderivat	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt DE	Telefonnr.: 0 61 51/72- 26 83 Telefaxnr.: 0 61 51/72-71 91 Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt DE	Telefonnr.: 0 61 51/72- 26 83 Telefaxnr.: 0 61 51/72-71 91 Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:
☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) EGGENWEILER, Hans-Michael Kafkastrasse 4 64291 Darmstadt DE		Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) WOLF, Michael Nussbaumallee 59 64297 Darmstadt DE		Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) BUCHSTALLER, Hans-Peter Neckarstrasse 6 64347 Griesheim DE		Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): AT	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) SIRRENBURG, Christian Tanusstrasse 10 64289 Darmstadt DE		Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten		
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.		

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ JP Japan nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können nur angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, falls die internationale Anmeldung, zum Zeitpunkt ihrer Einreichung oder nachträglich gemäß Regel 26bis.1, in Feld Nr. VI die Priorität einer in dem betreffenden Staat eingereichten früheren nationalen Anmeldung beansprucht, um zu vermeiden, daß diese frühere nationale Anmeldung nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 18. Januar 2007 (18.01.2007)	10 2007 002 715.1	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Übermittlung einer beglaubigten Abschrift: Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

Wiederherstellung des Prioritätsrechts: Das Anmeldeamt wird ersucht, das Prioritätsrecht der oben bezeichneten oder im Zusatzfeld unter Punkt(e) () angegebenen früheren Anmeldung(en) wiederherzustellen. (Siehe auch die Anmerkungen zu Feld Nr. VI; weitere Angaben zur Begründung des Antrags auf Wiederherstellung des Prioritätsrechts sind einzureichen.)

Einbeziehung durch Verweis: Ist ein in Artikel 11 Absatz 1 Ziffer iii Buchstabe d oder e genannter Bestandteil der internationalen Anmeldung oder ein in Regel 20.5 Absatz a genannter Teil der Beschreibung, der Ansprüche oder der Zeichnungen nicht anderswo in der internationalen Anmeldung, aber vollständig in einer früheren Anmeldung enthalten, deren Priorität, zu dem Datum, an dem ein oder mehrere in Artikel 11 Absatz 1 Ziffer iii genannte Bestandteile zuerst beim Anmeldeamt eingegangen sind, beansprucht wird, so wird dieser Bestandteil oder Teil, vorbehaltlich der Bestätigung nach Regel 20.6, für die Zwecke der Regel 20.6 in diese internationale Anmeldung einbezogen.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):
 ISA / EPA

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

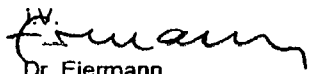
Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :

Anzahl der
Erklärungen

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält:		Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:		
Antrag (inklusive Erklärungs- und Zusatzblätter) :	4	
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) :	66	
Ansprüche :	4	
Zusammenfassung :	1	
Zeichnungen :	1	
Teilanzahl :	76	
Sequenzprotokoll :		
diesbezügliche Tabellen :		
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl :	76	
(b) ☐ ausschließlich in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(i))		
(i) ☐ Sequenzprotokoll		
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen		
(c) ☐ auch in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(ii))		
(i) ☐ Sequenzprotokoll		
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen		
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
(i) ☐ Sequenzprotokoll:		
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS		
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.		
Merck Patent GmbH		
 T. Rupp  Dr. Eiermann		

Vom Anmeldeamt auszufüllen		Vom Internationalen Büro auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	(11. 12. 07) 11 DEC 2007	2. Zeichnungen:	
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		☒ eingegangen:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		☐ nicht eingegangen:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben		

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

205



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-059196- -00000-0000

Fecha: 2009-06-08 16:10:58 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(YII) Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 206

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ADARVE GOMEZ LUZ HELENA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 59196
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/010775
	Fecha inicio fase nacional	18/08/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8937
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

05 OCT. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall