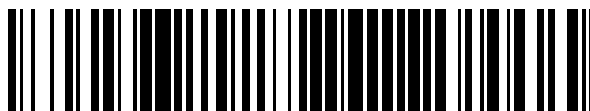


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 537**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2007 E 07724406 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2018370**

54 Título: **1,5-Difenilpirazoles II como inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

**18.05.2006 DE 102006023336**

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

**02.07.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;  
WOLF, MICHAEL;  
BUCHSTALLER, HANS-PETER y  
SIRRENBURG, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 410 537 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

1,5-Difenilpirazoles II como inhibidores de HSP90

Antecedentes de la invención

5 Es objeto fundamental de la presente invención encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden utilizarse para producir medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de HSP90 desempeñan un papel; además, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeña un papel.

10 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 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 and Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (*heat shock proteins, HSPs*)

15 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 nombre de "heat shock proteins" (HSPs).

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

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

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

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un mal plegamiento de las proteínas (ver reseña, por ejemplo, Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Por lo tanto, 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 manera de ejemplo, las proteínas mal plegadas en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o el síndrome de Huntington conducen a una agregación de proteínas con un desarrollo neurodegenerativo. Por un incorrecto plegamiento de las proteínas también puede generarse una pérdida de la función del tipo silvestre que puede tener como consecuencia una función molecular y fisiológica mal regulada.

35 A las HSP también se les asigna gran importancia en el caso de enfermedades tumorales. Existen indicios, por ejemplo, de que la expresión de determinadas HSPs está relacionada con 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).

40 El hecho de que HSP90 desempeña un papel importante en varias vías de señales oncogénicas centrales en la célula y que se apunte a ciertas sustancias naturales con actividad de HSP90 inhibidora del cáncer, condujo al concepto de que sería útil una inhibición de la función de HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

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

HSP90

45 HSP90 representa aproximadamente 1-2% de la masa proteica celular total. Habitualmente está presente en la célula como dímero y está asociada con numerosas proteínas, las llamadas co-chaperonas (véase, 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).

5 También hay indicios de que la HSP90 tiene importancia como amortiguador (búfer) contra las consecuencias de las mutaciones, probablemente por la corrección de un mal plegamiento de las proteínas provocado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998).

10 Además, la HSP90 también tiene un significado de regulación. En las condiciones fisiológicas, la HSP90, junto con su homólogo en el retículo endoplasmático, GRP94, desempeña 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 esteroides, Ser/Thr o tirosina quinasas (por ejemplo, ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una colección de diversas proteínas, tales como, por ejemplo, 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.

15 La familia de HSP90 conservada del ser humano está compuesta por cuatro genes, la HSP90 $\alpha$  citosólica, la isoforma inducible de la HSP90 $\beta$  (Hickey et al., 1989), la GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon et al., 1999) y la 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 manera de ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de 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).

20 HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con una gran cantidad de proteínas "clientes" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). A pesar de que aún no están clarificados 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 (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Según esto, 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 formación de una estructura dimérica toroidal, en la que ambos dominios N-terminales entran en un contacto estrecho y provocan un "switch" en la conformación (Prodromou y Pearl, 2000).

#### Inhibidores conocidos de HSP90

30 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-Src (Uehara et al., 1985).

35 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 matrices 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). Además, se mostró por medio de ensayos con cristalografía de rayos X que la geldanamicina compete por el sitio de unión de ATP e inhibe la actividad 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 degradan las proteínas "clientes" a través de la vía de ubiquitina-proteasoma.

40 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.

45 Radicol, 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 radicol 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 radicol también se une a dominios N-terminales de 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 radicol, que se unen con el extremo N-terminal de la HSP90 (Marcu et al., 2000b).

La inhibición de la HSP90 por medio de novobiocina 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).

#### HSP90 como diana terapéutica

10 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 diana para el desarrollo de un agente terapéutico tumoral (Neckers et al., 1999).

15 El mecanismo principal de la acción de la geldanamicina, 17AAG, y radicicol incluye 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 resultante de la misma de la actividad intrínseca de ATPasa de la HSP90 (véase, por ejemplo, Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998). La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impide 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 HSP90 conduce a la degradación selectiva de proteínas importantes con 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).

20 Una razón atractiva para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 es que mediante la simultánea degradación de varias proteínas que están relacionadas con el fenotipo transformado puede lograrse un potente efecto terapéutico tumoral.

25 En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, 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 1, 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, retinopatía 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, tales como, por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, WO 02/02123).

35 La invención también se refiere al uso de los compuestos 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-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).

40 En la WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su uso para el tratamiento de enfermedades causadas por GRP94 (homólogo o parólogo de HSP90), tales como enfermedades tumorales, en donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o 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, 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, 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 Waldenstrom y grave enfermedad en cadena.

En la WO 01/72779 también se revela el uso de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, en cuyo caso 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 sincial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de la paperas, virus del sarampión, virus de rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

En la WO 01/72779 también se describe el uso de los compuestos allí mencionados para la modulación de GRP94, en cuyo caso la actividad de GRP94 biológica 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 desnutrición, la curación del estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o en cuyo caso el trastorno es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno que está acompañado de un transporte alterado de proteínas del retículo endoplasmático, un trastorno que está acompañado con isquemia / reperfusión, o combinaciones de los mismos, en cuyo caso 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 la 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 reacción celular posterior a un estado isquémico, en cuyo caso la condición isquémica posterior 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, ataque 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, o en cuyo caso el sitio del tejido es el tejido del donante para un trasplante.

A. Kamal et al. describen en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 Junio 2004, aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de HSP90, entre otras para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan de modo específico HSP90 es deseable y es un objeto de la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas con una buena compatibilidad.

Principalmente presentan propiedades inhibitorias de la HSP90.

Por esto son objeto de la presente invención los compuestos según la invención en calidad de medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos de la invención a un paciente que necesite de tal administración.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

Estado de la técnica

Otros 1,5-difenil-pirazoles se describen como inhibidores de HSP90 en la WO 2006/018082 A1.

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

En la WO 03/041643 A2 se revelan derivados de zearalanol inhibidor de HSP90.

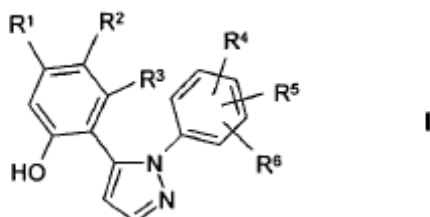
De WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1 se conocen otros derivados de pirazol que inhiben HSP90, los cuales están sustituidos en posición 3 o 5 por un compuesto aromático.

En la WO 03/055860 A1 están descritos 3,4-diarilpirazoles como inhibidores de HSP90.

En la WO 02/36075 A2 se revelan derivados de purina con propiedades inhibitoras de HSP90.

5 Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



donde

R<sup>1</sup> significa OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OBzl, OAc, p-metoxibenziloxi, SH, S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Hal, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>,

10 R<sup>2</sup> significa CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar] o CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het'],

R<sup>3</sup> significa H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)<sub>2</sub>, CONHHet', CON(Het')<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het', SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', SO<sub>2</sub>NHAr, SO<sub>2</sub>NAAr, SO<sub>2</sub>NHHet', SO<sub>2</sub>NAHet', SO<sub>2</sub>NAbencilo, SO<sub>2</sub>N(Ar)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(Het')<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)<sub>2</sub>, CONHHet', CON(Het')<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NACOA', NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, OAr, OHet', SH, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het', SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', SO<sub>2</sub>NHAr, SO<sub>2</sub>NAAr, SO<sub>2</sub>NHHet', SO<sub>2</sub>N(Ar)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(Het')<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> también significan juntos OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, -CH=CH-CH=CH-, NH-CH=CH o CH=CH-NH,

Y significa OH o SH,

A y A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>; Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A y A' también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup>, NCOR<sup>8</sup> o NCOOR<sup>8</sup>,

30 Alk significa alqueno con 2-6 átomos de C,

R<sup>7</sup> significa COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NHCOOR<sup>9</sup> u OR<sup>9</sup>,

R<sup>8</sup> significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

35 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe o NEt y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup>, NCOR<sup>8</sup> o NCOOR<sup>8</sup>,

5 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, no sustituidos o mono, bi- o trisustituidos por Hal, A, XR<sup>7</sup>, Y, CN, fenilo, OA, OXR<sup>7</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>XR<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y/o NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,

Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, Y, CN, Ar, OA, OXR<sup>7</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>XR<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, =S, =NR<sup>11</sup>, =NR<sup>11</sup>R<sup>7</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo),

10 Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, XR<sup>4</sup>, Y, CN, Ar, Het, OA, OXR<sup>7</sup>, OXR<sup>4</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>XR<sup>7</sup>, S(O)<sub>m</sub>XR<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, =S, =NR<sup>11</sup>, =NR<sup>11</sup>R<sup>7</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo), y/o donde un nitrógeno del anillo puede estar sustituido por -O,

15 X significa alquileo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por -CH=CH y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>,

R<sup>11</sup> significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

20 m significa 0, 1 o 2,

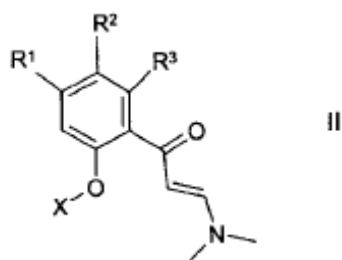
n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

o significa 1, 2 o 3,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

25 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I así como sus solvatos, sales, y estereoisómeros de utilidad farmacéutica caracterizado porque

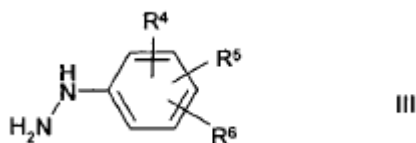
a) un compuesto de la fórmula II



30 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y X significa H o metilo,

reacciona con un compuesto de la fórmula III



donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

a continuación el compuesto obtenido opcionalmente mediante disociación de éter, donde X significa metilo, se convierte en un compuesto de la fórmula I, donde X significa H,

5 y/o porque en un compuesto de la fórmula I uno o varios residuos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> se convierten en uno o varios residuos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>, por ejemplo,

i) reduciendo un grupo nitro hasta un grupo amino,

ii) hidrolizando un grupo éster en un grupo carboxilo,

iii) convirtiendo un grupo amino mediante aminación reductiva en una amina alquilada,

10 iv) convirtiendo un grupo carboxilo en un grupo sulfonamidocarbonilo,

v) convirtiendo un cloruro de ácido en una amida,

y/o

convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

15 También son objeto de la invención los estereoisómeros (E, Z-isómeros) así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden las adiciones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

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

20 Por derivados profármacos se entienden, por ejemplo, compuestos de la fórmula I modificados con, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos; los compuestos se disocian rápidamente en el organismo para producir los compuestos activos de la invención.

A estos también pertenecen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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

Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

30 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 colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

35 También son objeto de la invención las mezclas de los compuestos de la invención de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera particularmente preferida se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.



En este caso, particularmente se prefiere que sean mezclas de compuestos estereoisómeros.

Para todos los residuos que aparecen varias veces aplica que sus significados son independientes entre sí.

Antes y después, los residuos o los parámetros  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados indicados en la fórmula I, si no se indica algo diferente de manera expresa.

5 A o A' significan preferentemente alquilo, el cual es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A o A' significa particularmente preferible metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

10 A o A' significan muy particularmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

A o A' también significan cicloalquilo. Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

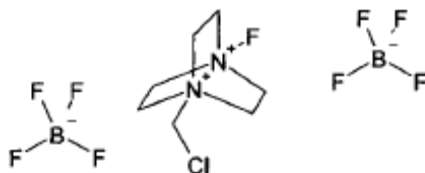
15 A o A' también significan Alk. Alk significa alqueno con 2-6 átomos de C, como por ejemplo vinilo o propenilo.

Cicloalquilalquilenos significa, por ejemplo, ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.

Ac significa acetilo, Bzl significa bencilo, Ms significa  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

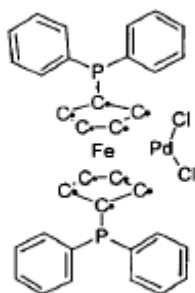
TBTU significa O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniotetrafluoroborato.

Selectfluor/ F-TEDA-BF<sub>4</sub>/ 1(1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetra-fluoroborato)) =



20

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio(II):



$R^1$  significa preferentemente OH,  $\text{OCH}_3$  o SH, particularmente preferible OH u  $\text{OCH}_3$ , además también  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ .

25  $R^2$  significa preferentemente  $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}]$  o  $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$ ,

En cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C.

$R^2$  significa particularmente preferible  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$  o  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$ .

R<sup>3</sup> significa particularmente preferible H.

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significan de modo preferente, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NAA'.

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan preferentemente H.

- 5 R<sup>6</sup> significa preferentemente H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NAA'; muy particularmente se prefiere CH<sub>3</sub>, F o Cl.

R<sup>7</sup> significa preferentemente CN; CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, como por ejemplo CONH<sub>2</sub>; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, como por ejemplo amino, metilamino o dimetilamino; u OR<sup>9</sup>, como por ejemplo hidroxilo o metoxi.

- 10 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan preferentemente respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl.

X significa preferentemente alquileo con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl; muy particularmente preferible alquileo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

R<sup>8</sup> significa preferentemente ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propilo o butilo.

- 15 Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonyl)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-diflúor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 20
- 25
- 30 Ar significa preferentemente fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, fenilo, S(O)<sub>m</sub>A, OA, OXR<sup>7</sup> y/o CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

- 35 Het significa, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.
- 40

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

- 45 Het también puede significar, entonces, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolidino, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidino, 2-, 3- o 4-morfolino, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferible 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-
- 50

metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

5 Het' significa, aparte de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-o-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-o-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, también se prefiere 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente.

15 Het' también puede significar, entonces, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3-o-4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-,2-,3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además se prefiere 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Het' significa preferentemente un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O.

30 Het' significa de modo particularmente preferido piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo, no sustituidos o mono, bi- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA .

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

35 Por consiguiente son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados antes. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lp que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no designados con más detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I,

donde no obstante

40 en la

R<sup>1</sup> significa OH u OCH<sub>3</sub>;

en lb

R<sup>3</sup> significa H;

en lc

45 R<sup>2</sup> significa CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar] o CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het'], en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C ;

en ld

R<sup>2</sup> significa CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar o CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Het';

## ES 2 410 537 T3

en le

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAA';

en lf

5 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan H,

R<sup>6</sup> significa H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAA';

en lg

X significa alquileo con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

10 en lh

X significa alquileo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O o NH;

en li

Ar significa fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, fenilo, S(O)<sub>m</sub>A, OA, OXR<sup>7</sup> y/o CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

en lj

15 Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O;

en lk

20 Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilno, no sustituidos o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA;

en ll

25 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o por grupos -CH=CH y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br; Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

en lm

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H puede estar reemplazados por F y/o Cl;

30 en ln

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

en lo

R<sup>1</sup> significa OH u OCH<sub>3</sub>,

35 R<sup>2</sup> significa CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar] o CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het'], en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

R<sup>3</sup> significa H,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significa respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAA',

X significa alquileno con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o Cl,

- 5 Ar significa fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, fenilo, S(O)<sub>m</sub>A, OA, OXR<sup>7</sup> y/o CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>7</sup> significa CN, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> u OR<sup>9</sup>,

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno del anillo puede estar sustituido por -O,

- 10 A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o por grupos -CH=CH y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

- 15 en lp

R<sup>1</sup> significa OH u OCH<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> significa CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar o CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Het',

R<sup>3</sup> significa H,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significa H,

- 20 R<sup>6</sup> significa H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAA',

X significa alquileno con 1, 2, 3 o 4 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O o NH,

Ar significa fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, fenilo, S(O)<sub>m</sub>A, OA, OXR<sup>7</sup> y/o CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>7</sup> significa CN, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> u OR<sup>9</sup>,

- 25 Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA ,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

- 30 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

así como sus solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 35 Los compuestos de la invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

- 40 Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse in situ, de tal modo que no se aíslan de la mezcla de reacción sino que inmediatamente siguen reaccionando para producir los compuestos de la invención.

Por lo regular, los compuestos de la invención son conocidos. Pero si son nuevos pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos per se.

Pueden obtenerse compuestos de la fórmula I preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con una hidrazida de la fórmula III.

- 5 Por lo regular, durante la reacción se genera el derivado de 1,5-difenilpirazol. Como subproducto puede generarse el derivado de 1,3-difenilo.

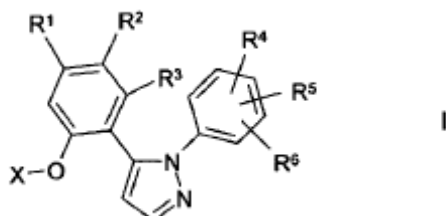
La reacción se efectúa de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto en la materia. Primero se efectúa la reacción en un disolvente adecuado.

- 10 Como disolventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, 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, tetrahidrofurano (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; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados.

Como disolventes particularmente se prefieren alcoholes como, por ejemplo, isopropanol o etanol.

- 20 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente  $-30^{\circ}$  y  $140^{\circ}$ , normalmente entre  $-10^{\circ}$  y  $110^{\circ}$ , particularmente preferible entre  $20^{\circ}$  y aproximadamente  $100^{\circ}$ .

En el compuesto obtenido de esta manera de la fórmula I



donde X significa H o metilo,

- 25 la disociación de éter se efectúa opcionalmente de acuerdo con métodos que son conocidos por el especialista.

La reacción se efectúa en un disolvente adecuado tal como se indicó arriba, preferentemente adicionando tribromuro de boro.

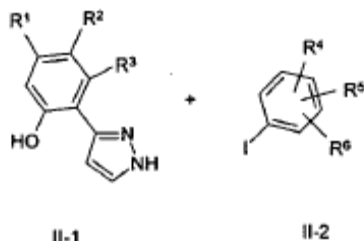
- 30 La reacción se efectúa particularmente preferible en diclorometano a una temperatura de reacción entre aproximadamente  $-30^{\circ}$  y  $50^{\circ}$ , normalmente entre  $-20^{\circ}$  y  $20^{\circ}$ , principalmente entre aproximadamente  $-15^{\circ}$  y aproximadamente  $0^{\circ}$ .

De esta manera se llega a los compuestos de la fórmula I, donde X significa H.

- 35 Además es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo uno o varios residuos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  en otro u otros residuos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ , por ejemplo reduciendo grupos nitro, por ejemplo hidrogenando en níquel Raney o Pd-carbón en un disolvente inerte como metanol o etanol, para obtener grupos amino y/o convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxilo y/o convirtiendo un grupo amino mediante aminación reductiva en una amina alquilada y/o esterificando grupos carboxilo mediante reacción con alcoholes y/o convirtiendo en una amida de ácido cloruro de ácido mediante reacción con una amina. Además, pueden acilarse grupos amino libres de modo usual con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse con un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y /o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre  $-60$  y  $+30^{\circ}$ .
- 40

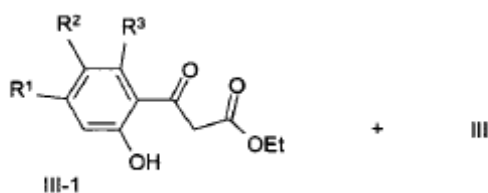
Métodos alternos para la producción de compuestos de la fórmula I:

1. Arilación de pirazoles con feniloduros sustituidos



Bibliografía:

- 5 Fr. Demande, 2840303, 05 Dic 2003;  
 U.S. Pat. Appl. Publ., 2003236413, 25 Dic 2003;  
 2.



3. Otros métodos para la preparación de 1,5-diarilpirazoles están descritos por

- 10 a) Zhu, Jiuxiang; Song, Xueqin; Lin, Ho-Pi; Young, Donn C.; Yan, Shunqi; Marquez, Victor E.; Chen, Ching-Shih. College of Pharmacy, Division of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, The Ohio State University, Columbus, OH, USA. Journal of the National Cancer Institute (2002), 94(23), 1745-1757.
- 15 b) Pal, Manojit; Madan, Manjula; Padakanti, Srinivas; Pattabiraman, Vijaya R.; Kalleda, Srinivas; Vanguri, Akhila; Mullangi, Ramesh; Mamidi, N. V. S. Rao; Casturi, Seshagiri R.; Malde, Alpeshkumar; Gopalakrishnan, B.; Yeleswarapu, Koteswar R. Discovery-Chemistry and Discovery-Biology, Dr Reddy's Laboratories Ltd., Hiderabad, India. Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(19).

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la invención se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la invención contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse convirtiendo el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases 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 propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos 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. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos

5 aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

10 Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan 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, sin embargo, no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la invención que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, 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, sin embargo, no debe representar una limitación.

25 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

30 Entre las sales farmacéuticas arriba 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, sin embargo, no debe representar una limitación.

35 Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

40 Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

45 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

50 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

55 En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la invención en forma de una de sus sales, principalmente 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 hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina aceptable en farmacia 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 farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Gracias a su estructura molecular, los compuestos de la invención pueden ser quirales y de conformidad con esto pueden generarse en diferentes formas enantioméricas. Por lo tanto pueden presentarse en forma racémica o activamente óptica.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos de la invención puede distinguirse, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante acciones químicas o físicas, conocidas por el especialista o emplearse como tales en la síntesis.

En el caso de aminoracémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Como agentes de resolución son apropiados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protegidos (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. La resolución cromatográfica de los enantiómeros por medio de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados en gel de sílice) también es ventajosa. Los eluyentes apropiados para esta finalidad son mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

Objeto de la invención es además el uso de los compuestos y/o de las sales fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), principalmente 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, opcionalmente, en combinación con uno o varios otros ingredientes activos.

También son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,1 mg a 3 g, preferentemente 1 mg bis 700 mg, con preferencia especial 5 mg bis 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades posológicas que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad posológica. Las formulaciones de unidad posológica preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo puede combinarse, por ejemplo, con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describe arriba 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 pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse 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, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y 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 xantano, etc. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando 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 arriba, 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 pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos 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 de fundición para tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades posológicas.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades posológicas, 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 adecuado, 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. También pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres 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 posológicas para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de modo que se prolongue o se retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la invención, así como sus sales y solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención I así como sus sales y solvatos también pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

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

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. Al 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 puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

5 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un disolvente acuoso.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10 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 intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

15 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.

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

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

30 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes, por ejemplo.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular, típicamente, en el intervalo 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 cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o más usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto de la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados arriba.

45 Son objeto de la invención, además, los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo medicamentoso.

50 Como otros principios activos medicamentosos se prefieren los agentes quimioterapéuticos, principalmente aquellos que inhiben la angiogénesis y de esta manera inhiben el crecimiento y la propagación de células tumorales; en tal caso se prefieren los inhibidores de receptor de VEGF, los cuales incluyen robozimas y antisentido que están dirigidos a receptores de VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención, incluyen en general agentes de alquilación, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

5 Agentes antineoplásicos se seleccionan preferentemente de las siguientes clases: antraciclinas, medicamentos vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discomolidas, pteridinas, diynenos y podofilotoxinas.

10 Particularmente se prefieren en las clases mencionadas, por ejemplo, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclormetotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosinarabinosida, podofilotoxina derivados o podofilotoxina, como por ejemplo etoposido, etoposido fosfato o teniposidos, melfalano, vinblastina, vincristina, leurosidina, vindesina, leurosina y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferidos se seleccionan del grupo de astramustina, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalano, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, lasparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecano, arabinosil-citosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferona e interleukina.

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

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

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

20 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas (sachets) o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

#### Uso

25 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente seres humanos, en el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeña un papel.

30 Por lo tanto, es objeto de la invención el uso de los compuestos de la invención, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90 desempeñan un papel.

35 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la invención y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales como, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, 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, 40 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 45 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), virus papiloma, papovavirus, citomegalievirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II);

50 para la inmunosupresión en caso de trasplantes; enfermedades causadas por inflamación, tales como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, 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

autoinmunitarias; 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 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden inhibir en especial el crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis tumorales y, por ello, son apropiados para terapia tumoral.

10 La presente invención comprende además el uso de los compuestos de la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para proteger células normales contra la toxicidad causada por quimioterapia, para el tratamiento de enfermedades en cuyo caso el incorrecto plegamiento de las proteínas o la agregación es un factor principal, tales como, por ejemplo, escrapia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington o de Alzheimer.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con invención y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso, enfermedades cardiovasculares y caquexia.

15 La invención se refiere, además, en otra forma de realización al uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para la modulación de HSP90, en donde la actividad biológica de 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 desnutrición, la curación del estrés térmico o combinaciones de las mismas, y/o en donde el trastorno es un tipo de  
20 cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno que está acompañado de un transporte de proteínas alterado del retículo endoplasmático, un trastorno que está acompañado de isquemia / reperfusión, o combinaciones de los mismos, 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, un ataque  
25 epiléptico, angustia, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.

30 La invención también se refiere, en otra forma de realización, al uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o de 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 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 Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en el recién nacido.

Procedimiento de ensayo para la medición de inhibidores de la HSP90

35 La unión de geldanamicina o 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva de 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 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.

40 Material

HSP90 $\alpha$  humano recombinante (expresado en *E. coli*, pureza al 95%); [3H]17AAG (17-alilamino-geldanamicina, [alilamino-2,3-<sup>3</sup>H. Actividad específica: 1,11x10<sup>12</sup> Bq/mmol (Moravek, MT-1717); amortiguador (búfer) de filtro HEPES (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl<sub>2</sub>, BSA 0.01%) Multiscreen-FB (1 $\mu$ m) placa de filtro (Millipore, MAFBNOB 50).

45 Método

Las placas de filtro de microtitulación de 96 cavidades o pocillos se mojan primero y se recubren con polietilenimina al 0,1%.

El ensayo se realiza en las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22 °C

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

Volumen de ensayo: 50 ml

Concentraciones finales:

50 mM HEPES-HCl, pH 7,0, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01 % (peso/volumen) BSA

5 HSP90: 1,5 µg/ensayo

[<sup>3</sup>H]17AAG: 0,08 µM.

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

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

De los valores "counts per minutes" se determina "% del control" y se calcula el valor IC-50 de un compuesto.

Tabla I

Inhibición de HSP90 mediante compuestos de la invención	
Compuestos de la fórmula I	IC <sub>50</sub> [mol/l]
"A2"	4.4 x 10 <sup>-8</sup>
"A5"	4.3 x 10 <sup>-8</sup>
"A6"	5.4 x 10 <sup>-8</sup>
"A7"	3.0 x 10 <sup>-8</sup>
"A9"	4.0 x 10 <sup>-8</sup>
"A17"	3.3 x 10 <sup>-8</sup>
"A20"	3.1 x 10 <sup>-8</sup>
"A23"	2.7 x 10 <sup>-8</sup>
"A24"	2.0 x 10 <sup>-8</sup>
"A25"	5.4 x 10 <sup>-8</sup>
"A30"	2.6 x 10 <sup>-8</sup>
"A31"	3.2 x 10 <sup>-7</sup>
"A32"	5.2 x 10 <sup>-8</sup>
"A35"	2.2 x 10 <sup>-7</sup>
"A60"	1.6 x 10 <sup>-7</sup>

15 Previamente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "procesamiento usual" 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, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R<sub>f</sub> sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

20 Condiciones de LC-MS

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características:

Fuentes de iones: electroespray (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z;

Tensión eléctrica de fragmentado: 60 V; Temperatura de gas: 300°C, DAD: 220 nm.

Tasa de flujo: 2.4 ml/min. La columna de fraccionamiento redujo según DAD la tasa de flujo para la MS a 0,75ml/min.

25 Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: calidad LiChrosolv de Merck KGaA

Disolvente A: H<sub>2</sub>O (TFA de 0.01%)

Disolvente B: ACN (TFA de 0.008%)

Gradiente:

20% B → 100% B: 0 min a 2.8 min

100% B: 2.8 min a 3.3 min

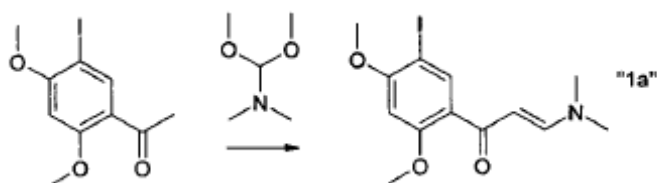
5 100%B → 20%B: 3.3 min a 4 min

Los tiempos de retención indicados en los siguientes ejemplos Rt [min] y datos M+H<sup>+</sup> son los resultados de medición de las mediciones LC-MS.

**Ejemplo 1**

10 1.1 Una solución de 100 g de 2,4-dimetoxi-acetofenona en 2,5 L de acetonitrilo se mezcla con 70,56 g de yodo y 98,5 g de Selectfluor y se revuelve por 2,5 horas. Se retira el disolvente, el residuo se disuelve en diclorometano y se extrae con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (al 5%), a continuación también con agua. De la fase orgánica se obtienen 134 g de 5-yodo-2,4-dimetoxi-acetofenona.

15 1.2 Una mezcla de 60 g de 5-yodo-2,4-dimetoxi-acetofenona y 200 ml de N,N-dimetilformamid-dimetilacetal se hierve a reflujo en un separador de agua por 16 horas a 170°. El disolvente se retira por destilación. Después de enfriar a temperatura ambiente se mezcla con 100 ml de éter MTB y se separan los cristales producidos. Se obtienen 56 g de 3-dimetilamino-1-(5-yodo-2,4-dimetoxi-fenil)-propenona ("1a").



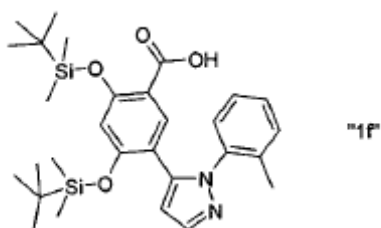
20 1.3 Una solución de 10 g "1a" y 4,39 g de (2-metilfenil)-hidrazina en 100 ml de etanol se hierve a reflujo por 2 horas. Después de retirar el disolvente y de procesar de modo usual se obtienen 5-(5-yodo-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol ("1b").

1.4 Reacción en autoclave a 100°/4-6 bar/22 horas: 11,3 g de "1b", 250 ml de metanol, 0,6 L de monóxido de carbono, 440 mg de [(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]paladio (II), 4,1 g de trietilamina. Después de procesar, se obtienen 14,3 g de 5-(5-metoxicarbonil-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol ("1c").

25 1.5 Mediante hidrólisis de éster con lejía de hidróxido de sodio de 2N en THF/metanol, en condiciones estándar a partir de "1c" se obtiene el compuesto 5-(5-carboxi-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol ("1d").

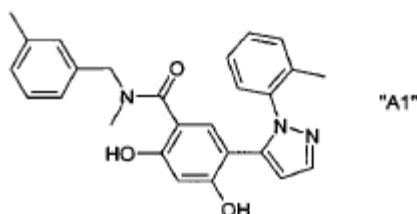
1.6 Mediante hidrólisis con tribromuro de boro en diclorometano a partir de "1d", en condiciones estándar se obtiene el compuesto 5-(5-carboxi-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol ("1e").

1.7 Mediante eterificación con ter.-butildimetilclorsilano en THF, en condiciones estándar, a partir de "1e" se obtienen los compuestos 5-(5-carboxi-2,4-di-(ter.-butil-dimetil-sililoxi)-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol ("1f")



30 1.8 Una solución de 377,2 ml de "1f" en 5 ml de THF se mezcla a temperatura ambiente con 300 ml de 4-metilmorfolina y 500 mg de TBTU y se revuelve por 1 hora. Se adicionan 200 ml de 3-metil-N-metilbencilamina y se

revuelve por 16 horas. La mezcla se mezcla con 150 mg de fluoruro de tetrametilamonio y 120 ml de agua y se revuelve por 30 minutos. Se filtra y se purifica la lejía madre por medio de cromatografía (Cromatografía flash RP; Isco Companion®). Se obtienen 86 mg de 5-{5-[*N*-(3-metil-bencil)-*N*-metilaminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1*H*-pirazol ("A1"), tiempo de retención [min] 1.724,



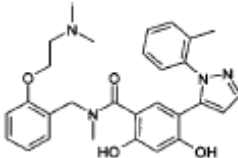
5

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Estructura / nombre	RT [min]
"A2"	5-[5-( <i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ[ppm] 7.73 (s, 1H), 7.20-7.48 (m, 9H), 6.76 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.64 (s, 3H)		
"A3"	5-{5-[ <i>N</i> -(3-Metoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A4"	5-{5-[ <i>N</i> -(4-Metil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.731
"A5"	5-{5-[ <i>N</i> -(4-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.625
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 80°C) δ[ppm] 7.72 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)		
"A6"	5-{5-[ <i>N</i> -(2-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.627
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 80°C) δ[ppm] 7.70 (s, 1H), 7.11-7.32 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)		
"A7"	5-{5-[ <i>N</i> -(3-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.627
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 80°C) δ[ppm] 7.71 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)		
"A8"	5-{5-( <i>N</i> -(4-Etil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.874
"A9"	5-{5-[ <i>N</i> -(2-Metoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.656
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 80°C) δ[ppm] 7.72 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.187 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 3H), 6.92-9.97 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)		
"A10"	5-{5-[ <i>N</i> -(3-Metoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.582
"A11"	5-{5-[ <i>N</i> -(2-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.748
"A12"	5-{5-[ <i>N</i> -(3-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.775
"A13"	5-{5-[ <i>N</i> -(4-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.772
"A14"	5-{5-[ <i>N</i> -(2,3-Dimetoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.592
"A15"	5-{5-[ <i>N</i> -(3,4-Dimetoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.401
"A16"	5-{5-[ <i>N</i> -(3-Trifluórometil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.823
"A17"	5-[5-( <i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1.594
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 80°C) δ[ppm] 7.76 (s, 1H), 7.12-7.29 (m, 9H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)		

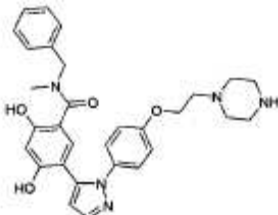


(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	RT [min]
"A18"	5-{5-[N-(3,4-Dicloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.907
"A19"	5-{5-[N-(2-Brom-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.794
"A20"	5-{5-[N-(3-Brom-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.792
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C) δ[ppm] 7.70 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.20-7.21 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)		
"A21"	5-{5-[N-(4-Brom-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.813
"A22"	5-{5-[N-(3,4,5-Trimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.391
"A23"	5-{5-[N-(2-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.854
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 7.78 (s, 1H), 7.06-7.18 (m, 8H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)		
"A24"	5-{5-[N-(2,4-Dimetil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.982
"A25"	5-{5-[N-(Benzodioxol-5-il)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.682
"A26"	5-{5-[N-(4-Etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.854
"A27"	5-{5-[N-(2-Metoxi-5-metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.918
"A28"	5-{5-[N-(4-Metilsulfanil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.875
"A29"	5-{5-[N-(3-Flúor-4-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.730
"A30"	5-{5-[N-(2-Cloro-6-flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.891
"A31"	5-{5-[N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.797
"A32"	5-{5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.940
"A33"	5-{5-[N-(4-Difluórometoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.854
"A34"	5-{5-[N-(4-Trifluórometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.986
"A35"	5-{5-[N-(2,4-Dicloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	2.102
"A36"	5-{5-[N-(3,4-Dimetoxi-6-metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.669
"A37"	5-{5-[N-(2,3,4-trimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.738
"A38"	5-{5-[N-(4-Difluórometoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	1.852
"A39"	5-{5-[N-(2-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
		

ES 2 410 537 T3

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	RT [min]
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)
"A40"	5-[5-( <i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-[4-[2-(piperazin-4-il)-etoxi]-fenil]-1 <i>H</i> -pirazol 	
"A41"	5-[5-( <i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-fenil-1 <i>N</i> -pirazol	
"A42"	5-[5-( <i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A43"	5-[5-[ <i>N</i> -(2-Metoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A44"	5-[5-[ <i>N</i> -(2-Metoxi-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A45"	5-[5-[ <i>N</i> -(2-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A46"	5-[5-[ <i>N</i> -(2-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A47"	5-[5-[ <i>N</i> -(4-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A48"	5-[5-[ <i>N</i> -(4-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A49"	5-[5-[ <i>N</i> -(3-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A50"	5-[5-[ <i>N</i> -(3-Flúor-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A51"	5-[5-[ <i>N</i> -(3-Metil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A52"	5-[5-[ <i>N</i> -(3-Metil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A53"	5-[5-[ <i>N</i> -(4-Metil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A54"	5-[5-[ <i>N</i> -(4-Metil-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A55"	5-[5-[ <i>N</i> -(3-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A56"	5-[5-[ <i>N</i> -(3-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A57"	5-[5-[ <i>N</i> -(2-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A58"	5-[5-[ <i>N</i> -(2-Cloro-bencil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A59"	5-[5-[ <i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A60"	5-[5-[ <i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 8.83 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.29-7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.82 (s, 3H)
"A61"	5-[5-[ <i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A62"	5-[5-[ <i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A63"	5-[5-[ <i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A64"	5-[5-[ <i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>M</i> -metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

## ES 2 410 537 T3

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	RT [min]
"A65"	5-{5-[N-(Piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A66"	5-{5-[N-(Piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A67"	5-{5-[N-(Piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A68"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A69"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A70"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A71"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A72"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A73"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A74"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A75"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A76"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A77"	5-{5-[N-(2-Cloro-6-flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A78"	5-{5-[N-(2-Cloro-6-flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A79"	5-{5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A80"	5-{5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A81"	5-{5-[N-(3-Flúor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A82"	5-{5-[N-(3-Flúor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A83"	5-{5-[N-(3-Flúor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A84"	5-{5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A85"	5-{5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A86"	5-{5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A87"	5-{5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A88"	5-{5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A89"	5-{5-[N-(Furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A90"	5-{5-[N-(Furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A91"	5-{5-[N-(Furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A92"	5-(5-[N-(2-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A93"	5-(5-[N-(2-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	

ES 2 410 537 T3

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	RT [min]
"A94"	5-(5-{N-[2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A95"	5-(5-{N-[2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A96"	5-(5-{N-[2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A97"	5-(5-{N-[2-(2-Amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A98"	5-(5-{N-[2-(2-Amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A99"	5-(5-{N-[2-(2-Amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A100"	5-(5-{N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A101"	5-(5-{N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 7.65 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.17 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.61 (s, 3H)		
"A102"	5-(5-{N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A103"	5-(5-{N-[2-(2-Isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A104"	5-(5-{N-[2-(2-Isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A105"	5-(5-{N-[2-(2-Isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A106"	5-(5-{N-(2-Carbamoilmetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A107"	5-(5-{N-(2-Carbamoilmetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A108"	5-(5-{N-(2-Carbamoilmetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A109"	5-{5-[N-(1-Metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A110"	5-{5-[N-(1-Metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A111"	5-{5-[N-(1-Metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A112"	5-{5-[N-(Isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A113"	5-{5-[N-(Isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A114"	5-{5-[N-(Isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A115"	5-{5-[N-(Piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	

ES 2 410 537 T3

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	RT [min]
"A116"	5-{5-[N-(Piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A117"	5-{5-[N-(Piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A118"	5-{5-[N-(Pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A119"	5-{5-[N-(Pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A120"	5-{5-[N-(Pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A121"	5-{5-[N-(2-Carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A122"	5-{5-[N-(2-Carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A123"	5-{5-[N-(2-Carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A124"	5-{5-[N-(2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A125"	5-{5-[N-(2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A126"	5-{5-[N-(2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A127"	5-{5-[N-(2-(2-Cyan-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A128"	5-{5-[N-(2-(2-Cyan-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A129"	5-{5-[N-(2-(2-Cyan-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A130"	5-{5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metilaminometil-fenil)-1H-pirazol	
"A131"	5-{5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(3-aminometil-fenil)-1H-pirazol	
"A132"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cyan-fenil)-1H-pirazol	
"A133"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol	
"A134"	5-{5-[N-(Benzo[1,4]dioxan-5-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A135"	5-{5-[N-(2-Isopropil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A136"	5-{5-[N-(2-Aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A137"	5-{5-[N-(2-Metilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A138"	5-{5-[N-(2-(2-Metoxi-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol	
"A139"	5-{5-[N-(2-Isopropilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	
"A140"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(4-(3-cyan-propoxi)-fenil)-1H-pirazol	
"A141"	5-{5-[N-(2-Aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol	
"A142"	5-{5-[N-(2-Aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol	

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

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

**Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de 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.

10 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de 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.

15 **Ejemplo D: Ungüento**

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

**Ejemplo E: Tabletas**

20 De manera usual se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

25 Se ponen 2 kg de principio activo de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

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

Bibliografía adicional:

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.

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.

40 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 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.
- 5 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.
- 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.
- 10 Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.
- 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.
- 15 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 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.
- 20 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.
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and 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.
- 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 $\alpha$ /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 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.
- 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.
- 35 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bisacetalo-amino-dichloro-cyclohexilamine 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-allilamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 40 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.
- 45 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed fentoype of srctransformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.

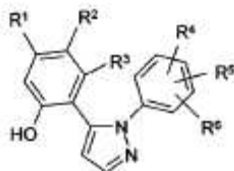
- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.
- 5 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxil terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, 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.
- 10 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.
- Neckers L, Schulte TW and Momnaaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Druqs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- 15 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-allilaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- 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.
- 20 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 and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- 25 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 dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.
- 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.
- 30 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, 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.
- Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allilamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- 40 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.
- Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- 45 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.



- 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.
- Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.
- 5 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.
- 10 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761
- 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.
- Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, Vol. 154, pp. 267-273.
- 20 Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncogene*, Vol. 11, pp. 161-173.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula 1



I

donde

5  $R^1$  significa OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OBzl, OAc, p-metoxibenciloxi, SH, S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Hal, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>,

$R^2$  significa CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar] o CONA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het'],

10  $R^3$  significa H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)<sub>2</sub>, CONHHet', CON(Het')<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het', SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', SO<sub>2</sub>NHAr, SO<sub>2</sub>NAAr, SO<sub>2</sub>NHHet', SO<sub>2</sub>NAHet', SO<sub>2</sub>NAbencilo, SO<sub>2</sub>N(Ar)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(Het')<sub>2</sub>,

15  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)<sub>2</sub>, CONHHet', CON(Het')<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NACOA', NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, OAr, OHet', SH, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het', SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', SO<sub>2</sub>NHAr, SO<sub>2</sub>NAAr, SO<sub>2</sub>NHHet', SO<sub>2</sub>N(Ar)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(Het')<sub>2</sub>,

$R^4$  y  $R^5$  juntos también significan OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, -CH=CH-CH=CH-, NH-CH=CH o CH=CH-NH,

Y significa OH o SH,

20 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH- y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>; Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

25 A y A' también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup>, NCO<sup>8</sup> o NCOOR<sup>8</sup>,

Alk significa alqueno con 2-6 átomos de C,

$R^7$  significa COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NHCOOR<sup>9</sup> u OR<sup>9</sup>,

30  $R^8$  significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

$R^9$ ,  $R^{10}$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe o NEt y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

35  $R^9$  y  $R^{10}$  también significan juntos una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup>, NCO<sup>8</sup> o NCOOR<sup>8</sup>,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono, bi- o trisustituidos por Hal, A, XR<sup>7</sup>, Y, CN, fenilo, OA, OXR<sup>7</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>XR<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y/o NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,

Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A,  $XR^7$ , Y, CN, Ar, OA,  $OXR^7$ ,  $S(O)_mA$ ,  $S(O)_mXR^7$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $CONR^8R^9$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,  $NR^9COR^{10}$ ,  $NR^9CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9SO_2R^{10}$ ,  $=S$ ,  $=NR^{11}$ ,  $=NR^{11}R^7$  y/o  $=O$  (oxígeno de carbonilo),

5 Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A,  $XR^7$ ,  $XR^4$ , Y, CN, Ar, Het, OA,  $OXR^7$ ,  $OXR^4$ ,  $S(O)_mA$ ,  $S(O)_mXR^7$ ,  $S(O)_mXR^4$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $CONR^8R^9$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,  $NR^9COR^{10}$ ,  $NR^9CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9SO_2R^{10}$ ,  $=S$ ,  $=NR^{11}$ ,  $=NR^{11}R^7$  y/o  $=O$  (oxígeno de carbonilo), y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O,

10 X significa alquileo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden estar reemplazados por O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $NR^9$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/o  $R^7$ ,

$R^{11}$  significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

15 m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

o significa 1, 2 o 3,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 2. Compuestos según la reivindicación 1 de la fórmula I, donde

$R^1$  significa OH u  $OCH_3$ ,

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

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

25  $R^3$  significa H,

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

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, donde

$R^2$  significa  $CONA[(CH_2)_oAr]$  o  $CONA[(CH_2)_oHet']$ , en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

30 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde

$R^2$  significa  $CON(CH_3)CH_2Ar$  o  $CON(CH_3)CH_2Het'$ ,

35 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A,  $O(CH_2)_oHet'$ ,  $O(CH_2)_oCN$ ,  $(CH_2)_oNH_2$ ,  $(CH_2)_oNHA$  o  $(CH_2)_oNAA'$ ,

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

**7.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, donde

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan H,

5 R<sup>6</sup> significa H, Hal, CN, A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het', O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHA o (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAA',

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

**8.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde

10 X significa alquileno con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazado por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

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

**9.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde

X significa alquileno con 1, 2, 3 o 4 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O o NH,

15 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**10.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, donde

Ar significa fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, fenilo, S(O)<sub>m</sub>A, OA, OXR<sup>7</sup> y/o CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

20 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**11.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, donde

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno de anillo puede estar sustituido por -O- ,

25 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**12.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, donde

30 Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo no sustituidos o mono, bi- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA,

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

**13.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-12, donde

35 A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o por grupos -CH=CH y/o 1-5 átomos de H puede estar reemplazados por F, Cl y/o Br; Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

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

14. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-13, donde

$R^9$ ,  $R^{10}$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

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

15. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-14, donde

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

10 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

16. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-15, donde

$R^1$  significa OH u  $OCH_3$ ,

$R^2$  significa  $CONA[(CH_2)_oAr]$  o  $CONA[(CH_2)_oHet']$ , en cuyo caso A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

$R^3$  significa H,

15  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, Hal, CN, A,  $O(CH_2)_oHet'$ ,  $O(CH_2)_oCN$ ,  $(CH_2)_oNH_2$ ,  $(CH_2)_oNHA$  o  $(CH_2)_oNAA'$ ,

X significa alquileno con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden estar reemplazados por O, NH, y/o 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o Cl,

Ar significa fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A,  $XR^7$ , fenilo,  $S(O)_mA$ , OA,  $OXR^7$  y/o  $CONR^9R^{10}$ ,

20  $R^7$  significa CN,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$  u  $OR^9$ ,

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono, bi- o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA y/o donde un nitrógeno del anillo puede estar sustituido por -O-,

25 A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden estar reemplazados por O, S, SO,  $SO_2$ , NH y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o 1-5 átomos de H también pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br;

Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

$R^9$ ,  $R^{10}$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

30 así como sus sales, solvatos, y tautómeros estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

17. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-16, donde

$R^1$  significa OH u  $OCH_3$ ,

$R^2$  significa  $CON(CH_3)CH_2Ar$  o  $CON(CH_3)CH_2Het'$ ,

35  $R^3$  significa H,

$R^4$ ,  $R^5$  significan H,

$R^6$  significa H, Hal, CN, A,  $O(CH_2)_oHet'$ ,  $O(CH_2)_oCN$ ,  $(CH_2)_oNH_2$ ,  $(CH_2)_oNHA$  o  $(CH_2)_oNAA'$ ,

X significa alquileo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O o NH,

Ar significa fenilo no sustituido o mono, bi- o trisustituido por Hal, A, XR<sup>7</sup>, fenilo, S(O)<sub>m</sub>A, OA, OXR<sup>7</sup> y/o CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>7</sup> significa CN, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> u OR<sup>9</sup>,

5 Het' significa piridilo, N-oxipiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo o indazolilo no sustituidos o mono, bi- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br; o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

10 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

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

**18. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo**

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A1"	5-{5-[N-(3-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A2"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A3"	5-{5-[N-(3-Metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A4"	5-{5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A5"	5-{5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A6"	5-{5-[N-(2-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A7"	5-{5-[N-(3-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A8"	5-{5-[N-(4-Etil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A9"	5-{5-[N-(2-Metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A10"	5-{5-[N-(3-Metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A11"	5-{5-[N-(2-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A12"	5-{5-[N-(3-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A13"	5-{5-[N-(4-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A14"	5-{5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A15"	5-{5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A16"	5-{5-[N-(3-Trifluórometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A17"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A18"	5-{5-[N-(3,4-Dicloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A19"	5-{5-[N-(2-Brom-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A20"	5-{5-[N-(3-Brom-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A21"	5-{5-[N-(4-Brom-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A22"	5-{5-[N-(3,4,5-Trimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A23"	5-{5-[N-(2-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A24"	5-{5-[N-(2,4-Dimetil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A25"	5-{5-[N-(Benzodioxol-5-il)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A26"	5-{5-[N-(4-Etoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A27"	5-{5-[N-(2-Metoxi-5-metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A28"	5-{5-[N-(4-Metilsulfanil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A29"	5-{5-[N-(3-Flúor-4-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A30"	5-{5-[N-(2-Cloro-6-flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A31"	5-{5-[N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A32"	5-{5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A33"	5-{5-[N-(4-Diflúormetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A34"	5-{5-[N-(4-Triflúormetil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A35"	5-{5-[N-(2,4-Dicloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A36"	5-{5-[N-(3,4-Dimetoxi-6-metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A37"	5-{5-[N-(2,3,4-trimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A38"	5-{5-[N-(4-Diflúormetoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A39"	5-(5-{N-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A40"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-{4-[2-(piperazin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-pirazol
"A41"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-fenil-1H-pirazol
"A42"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A43"	5-{5-[N-(2-Metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A44"	5-{5-[N-(2-Metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A45"	5-{5-[N-(2-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A46"	5-{5-[N-(2-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A47"	5-{5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A48"	5-{5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A49"	5-{5-[N-(3-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A50"	5-{5-[N-(3-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A51"	5-{5-[N-(3-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A52"	5-{5-[N-(3-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A53"	5-{5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A54"	5-{5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A55"	5-{5-[N-(3-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A56"	5-{5-[N-(3-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A57"	5-{5-[N-(2-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A58"	5-{5-[N-(2-Cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A59"	5-{5-[N-(Piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A60"	5-{5-[N-(Piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A61"	5-{5-[N-(Piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A62"	5-{5-[N-(Piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A63"	5-{5-[N-(Piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A64"	5-{5-[N-(Piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A65"	5-{5-[N-(Piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A66"	5-{5-[N-(Piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A67"	5-{5-[N-(Piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A68"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A69"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A70"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A71"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A72"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A73"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A74"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A75"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A76"	5-{5-[N-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A77"	5-{5-[N-(2-Cloro-6-flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A78"	5-{5-[N-(2-Cloro-6-flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A79"	5-{5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A80"	5-{5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A81"	5-{5-[N-(3-Flúor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A82"	5-{5-[N-(3-Flúor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A83"	5-{5-[N-(3-Flúor-6-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A84"	5-{5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A85"	5-{5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A86"	5-{5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A87"	5-{5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A88"	5-{5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A89"	5-{5-[N-(Furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A90"	5-{5-[N-(Furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A91"	5-{5-[N-(Furan-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A92"	5-(5-{N-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A93"	5-(5-{N-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A94"	5-(5-{N-[2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A95"	5-(5-{N-[2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A96"	5-(5-{N-[2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A97"	5-(5-{N-[2-(2-Amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol



ES 2 410 537 T3

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A98"	5-(5-{N-[2-(2-Amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A99"	5-(5-{N-[2-(2-Amino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A100"	5-(5-{N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A101"	5-(5-{N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A102"	5-(5-{N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A103"	5-(5-{N-[2-(2-Isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A104"	5-(5-{N-[2-(2-Isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A105"	5-(5-{N-[2-(2-Isopropilamino-etoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A106"	5-(5-{N-[2-(2-Carbamoilmetoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A107"	5-(5-{N-[2-(2-Carbamoilmetoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A108"	5-(5-{N-[2-(2-Carbamoilmetoxi)-bencil]-N-metil-aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A109"	5-(5-[N-(1-Metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A110"	5-(5-[N-(1-Metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A111"	5-(5-[N-(1-Metil-pirrol-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A112"	5-(5-[N-(Isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A113"	5-(5-[N-(Isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A114"	5-(5-[N-(Isoxazol-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A115"	5-(5-[N-(Piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A116"	5-(5-[N-(Piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A117"	5-(5-[N-(Piridazin-3-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A118"	5-(5-[N-(Pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A119"	5-(5-[N-(Pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A120"	5-(5-[N-(Pirazin-2-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A121"	5-(5-[N-(2-Carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A122"	5-(5-[N-(2-Carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A123"	5-(5-[N-(2-Carbamoil-5-cloro-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A124"	5-(5-[N-(2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A125"	5-(5-[N-(2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A126"	5-(5-[N-(2-(2-Metilamino-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A127"	5-(5-[N-(2-(2-Cyan-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A128"	5-(5-[N-(2-(2-Cyan-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A129"	5-(5-[N-(2-(2-Cyan-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A130"	5-(5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metilaminometil-fenil)-1H-pirazol
"A131"	5-(5-[N-(4-Flúor-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-aminometil-fenil)-1H-pirazol
"A132"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cyan-fenil)-1H-pirazol
"A133"	5-[5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol

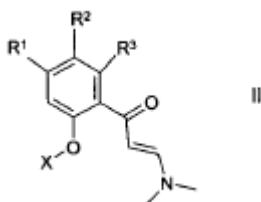
(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A134"	5-{5-[N-(Benzo[1,4]dioxan-5-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A135"	5-{5-[N-(2-Isopropil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A136"	5-{5-[N-(2-Aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A137"	5-{5-[N-(2-Metilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A138"	5-{5-[N-(2-(2-Metoxi-etoxi)-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol
"A139"	5-{5-[N-(2-Isopropilaminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol
"A140"	5-{5-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(4-(3-cyan-propoxi)-fenil)-1H-pirazol
"A141"	5-{5-[N-(2-Aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol
"A142"	5-{5-[N-(2-Aminometil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol

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

19. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-18 así como de sus solvatos, sales y estereoisómeros, **caracterizado porque**

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

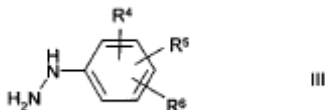


10 donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y X significa H o metilo,

con un compuesto de la fórmula III



15 donde  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

el compuesto obtenido se convierte a continuación opcionalmente, mediante disociación de éter, donde X significa metilo, en un compuesto de la fórmula I, donde X significa H,

y/o porque en un compuesto de la fórmula I uno o varios residuos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  se convierte en uno o varios residuos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ ,

20 por ejemplo

i) reduciendo un grupo nitro en un grupo amino,

- ii) un grupo éster se hidroliza en un grupo carboxilo,
- iii) un grupo amino se convierte una amina alquilada mediante alquilación reductiva,
- iv) un grupo carboxilo se convierte en un grupo sulfonamidocarbonilo,
- v) un cloruro de ácido se convierte en una amida,

5 y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

**20.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-18 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

10 **21.** Uso de compuestos según la reivindicación 1-18, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para la preparación y/o profilaxis de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90 desempeña un papel.

15 **22.** Uso según la reivindicación 21 de compuestos según la reivindicación 1-18, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en el caso de trasplantes, enfermedades causadas por inflamación, fibrosis cística, enfermedades relacionadas con angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias, isquemia, enfermedades fibrogenéticas, para estimular la regeneración de los nervios, para la inhibición del crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumorales, para la protección de células normales contra toxicidad que se ocasiona por quimioterapia, para el tratamiento de enfermedades, en las cuales el incorrecto plegamiento de proteína o la agregación es un factor causal principal.

25 **23.** Uso según la reivindicación 22, en cuyo caso las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, 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 las células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma del epitelio, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústica, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenströms y enfermedad grave de cadena.

35 **24.** Uso según la reivindicación 22, en cuyo caso el patógeno viral de las enfermedades virales se selecciona del grupo constituido 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), virus papiloma, papovavirus, citomegalievirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, coxsackievirus, virus de paperas, virus de sarampión, virus de rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

40 **25.** Uso según la reivindicación 22, en cuyo caso las enfermedades causadas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad del intestino inflamado.

**26.** Uso según la reivindicación 22, en cuyo caso las enfermedades relacionadas con angiogénesis son retinopatía diabética, hemangioma, endometriosis y angiogénesis tumoral.

45 **27.** Uso según la reivindicación 22, en cuyo caso las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis de hígado, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

**28.** Uso según la reivindicación 22, en cuyo caso las enfermedades en las que un plegamiento incorrecto o agregación es un factor causal principal, es escrapia, enfermedades de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington o de Alzheimer.

**29.** Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1-18 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo medicamentoso.

**30.** Kit constituido por envases separados de

5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1-18 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

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