

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 189**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2005 E 05759654 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 1776346**

54 Título: **1,5-Difenilpirazoles**

30 Prioridad:

**13.08.2004 DE 102004039280**

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

**21.10.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL y  
WOLF, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 426 189 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

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos, en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeña un papel fundamental, así como también compuestos farmacéuticos que contengan estos compuestos, tanto como la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 sea fundamental.

10 El plegamiento correcto y la conformación de proteínas en las células se garantizan a través de chaperonas moleculares y son críticos para la regulación del equilibrio entre la síntesis de proteínas y la degradación. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas de las funciones centrales de las células, como por ejemplo para la proliferación celular y para la apoptosis (Jolly y Morimoto, 2000; Smith y otros, 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs)

15 Las células de un tejido reaccionan ante el estrés externo, como por ejemplo calor, hipoxia, estrés oxidativo, o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, activando una serie de chaperonas, conocidas como "heat shock proteins" o proteínas de choque térmico (HSPs).

20 La activación de las HSP protege a las células contra lesiones que pueden ser producidas a través de factores de estrés de esa clase, acelera el restablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado tolerante al estrés de la célula.

25 Junto con este mecanismo de protección en caso de un estrés externo descubierto en las primeras investigaciones, mediado por las HSP, con el tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para HSP individuales, también en caso de condiciones normales libres de estrés. De este modo, diferentes HSP regulan por ejemplo el plegamiento correcto, la localización intracelular y la función o la degradación regulada de una serie de proteínas de las células biológicamente importantes.

Las HSP forman una familia génica con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se diferencia en las diferentes células. La denominación y la clasificación dentro de la familia tienen lugar en base a su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70, y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un plegamiento incorrecto de las proteínas (véase Review por ejemplo Tytell y otros, 2001; Smith y otros, 1998). El desarrollo de terapias que intervienen en el mecanismo del plegamiento de proteínas en función de la chaperona podría por tanto ser de utilidad en los casos de esta clase. A modo de ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o en el caso del síndrome de Huntington, las proteínas plegadas de forma incorrecta conducen a una agregación de proteínas con un desarrollo neurodegenerativo. A través del plegamiento incorrecto de las proteínas puede producirse también una pérdida del funcionamiento de las proteínas en su estado natural, lo cual puede conducir a un funcionamiento fisiológico y molecular regulado de forma incorrecta.

40 A las HSP se les atribuye también una gran importancia en el caso de las enfermedades tumorales. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de determinadas HSP se encuentra asociada al estadio de la progresión de tumores (Martin y otros, 2000; Conroy y otros, 1996; Kawanishi y otros, 1999; Jameel y otros, 1992; Hoang y otros, 2000; Lebeau y otros, 1991).

El hecho de que la HSP90 desempeña un papel fundamental en varias rutas de señalización oncogénicas centrales dentro de la célula y de que ciertas sustancias naturales con actividad inhibitoria del desarrollo del cáncer apuntan a la HSP90, contribuyó a desarrollar el concepto de que sería conveniente una inhibición del funcionamiento de la HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

45 Actualmente se evalúa clínicamente un inhibidor de HSP90, 17- allilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicinaB.

HSP90

La HSP90 representa aproximadamente un 1-2% de toda la masa de proteína celular. Por lo general, en la célula se presenta como dímero y se encuentra asociada a una pluralidad de proteínas, las así llamadas co-chaperonas (véase por ejemplo Pratt, 1997). La HSP90 es esencial para la vitalidad de las células (Young y otros, 2001) y desempeña un rol clave en la respuesta frente al estrés celular, a través de la interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento original fue modificado por estrés externo, como por ejemplo choque térmico, para reestablecer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith y otros, 1998).

Se ha demostrado también que la HSP90 es importante como freno contra los efectos de las mutaciones, probablemente a través de la corrección del plegamiento incorrecto de la proteína, ocasionado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998).

La HSP90, además, tiene su importancia también en relación a la regulación. Bajo circunstancias fisiológicas, la HSP90, junto con su homóloga en el retículo endoplasmático, la GRP94, desempeña una función en cuanto a la gestión de la célula, para garantizar la estabilidad de la conformación y la maduración de diferentes proteínas clave "cliente". Éstas pueden subdividirse en tres grupos: Receptores para hormonas esteroides, Ser/Thr o tirosinquinazas (por ejemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una concentración de diferentes proteínas como por ejemplo p53 mutado o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas desempeña un rol fundamental en la regulación de procesos celulares fisiológicos y bioquímicos.

La familia HSP90 conservada del hombre se compone de cuatro genes, el HSP90α citosólico, la isoforma HSP90β inducible (Hickey y otros, 1989), el GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon y otros, 1999) y el HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts y otros, 2000). Se supone que todos los miembros de la familia actúan de modo similar, pero, según su localización en la célula, se unen a diferentes proteínas "cliente". Por ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de la GRP94 (Argon y otros, 1999), mientras que el tipo1 receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR1) o la proteína retinoblastoma (Rb) han sido confirmadas como "clientes" de TRAP1 (Song y otros, 1995; Chen y otros, 1996).

La HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con una gran cantidad de proteínas "cliente" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). Si bien aún no se han aclarado detalles moleculares precisos, experimentos bioquímicos y ensayos, con la ayuda de la cristalografía de rayos X, han podido revelar en los últimos años cada vez más detalles sobre la función chaperona de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997). De acuerdo con ello, la HSP90 es una chaperona molecular dependiente del ATP (Prodromou y otros, 1997), donde la dimerización es importante para la hidrólisis del ATP. La unión de ATP da como resultado la formación de una estructura dimérica toroidal, donde los dos dominios terminales N entran en estrecho contacto el uno con el otro, ocasionando un "switch" (cambio) en la conformación. (Prodromou y Pearl, 2000).

#### Inhibidores HSP90 conocidos

La primera clase de inhibidores HSP90 descubierta fue la benzoquinona ansamicina con los compuestos hermibicina A y geldamicina. Originalmente se comprobó con ellos la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos que había sido inducida a través de transformación con el oncógeno v-Src (Uehara y otros, 1985).

Posteriormente se mostró una intensa actividad antitumoral in vitro (Schulte y otros, 1998) y en modelos animales in vivo (Supko y otros, 1995).

La inmunoprecipitación y ensayos en matrices de afinidad mostraron que el mecanismo de acción principal de la geldamicina involucra una unión con la HSP90 (Whitesell y otros, 1994; Schulte y Neckers, 1998). Asimismo, a través de ensayos mediante cristalografía de rayos X se demostró que la geldamicina compite por el punto de unión ATP e inhibe la actividad intrínseca del ATPasa de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). Debido a ello se impide la producción del complejo HSP90 multimérico, con su propiedad para actuar como chaperona para proteínas "cliente". Como consecuencia de ello, las proteínas "cliente" son degradadas mediante la vía ubiquitina-proteosoma.

El derivado de geldamicina 17 -allilamino-17-demetoxigeldamicina (17AAG) mostró una propiedad no modificada durante la inhibición de la HSP90, la degradación de proteínas "cliente" y la actividad antitumoral en cultivos de células y en xenoinjertos de modelos tumorales (Schulte y otros, 1998; Kelland y otros, 1999), pero tuvo una citotoxicidad hepática marcadamente menos reducida que la geldamicina (Page y otros, 1997). El 17AAG se investiga clínicamente en la actualidad en fase I/II.

El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró igualmente una reversión del fenotipo maligno inducido v-Src y v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon y otros, 1992; Zhao y otros, 1995). El radicicol degrada una pluralidad de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte y otros, 1998). Los ensayos basadas en cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol, igualmente, une dominios de terminales N de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe y otros, 1998).

Los antibióticos del tipo cumarina, de forma conocida, unen en el punto de unión del ATP de la HSP90 el homólogo ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiocina, se une en el extremo terminal carboxi de la HSP90, es decir en otro punto en la HSP90 que la benzoquinona ansamicina y el radicol, los cuales se unen en el extremo terminal N de la HSP90. (Marcu y otros, 2000b).

- 5 La inhibición de la HSP90 a través de novobiocina resulta en la degradación de una gran cantidad de proteínas de señalización dependientes de la HSP90 (Marcu y otros, 2000a).

Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, pudo mostrarse la degradación de proteínas de señalización, por ejemplo ERBB2. PU3 ocasiona un arresto del ciclo celular y una diferenciación en líneas celulares del cáncer de mama (Chiosis y otros, 2001).

- 10 HSP90 como diana terapéutica

Debido a la participación de la HSP90 en la regulación de una gran cantidad de vías de señalización que son de suma importancia en el fenotipo de un tumor, y al descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico a través de la inhibición de la actividad de la HSP90, en la actualidad la HSP90 se investiga como una nueva diana para el desarrollo de una terapia tumoral (Neckers y otros, 1999).

- 15 El mecanismo principal del modo de acción de la geldamicina, 17AAG y radicol comprende la inhibición de la unión de ATP en el punto de unión del ATP en el extremo terminal N de la proteína y, como resultado de ello, la inhibición de la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 (véase por ejemplo Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impide el reclutamiento de co-chaperonas, favoreciendo la formación de un heterocomplejo HSP90 que proporciona proteínas "cliente" mediante la vía ubiquitina-proteosoma de la degradación (véase, por ejemplo Neckers y otros, 1999; Kelland y otros, 1999). El tratamiento de células tumorales con inhibidores de la HSP90 conduce a una degradación selectiva de proteínas importantes, con una importancia fundamental para procesos tales como la proliferación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis.

Estos procesos, con frecuencia, son desregulados en tumores (véase por ejemplo Hostein y otros, 2001).

- 25 Un argumento atractivo para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 es que a través de la degradación simultánea de varias proteínas que se encuentran asociadas al fenotipo transformado puede alcanzarse un efecto importante para la terapia tumoral.

- 30 La presente invención, en detalle, hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales como hepatitis B (Waxman, 2002), inmunosupresión en caso de trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes del tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades asociadas a la angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen y otros, solicitud WO 02/09696; Degranco y otros, solicitud WO 99/51223; Gold, solicitud US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogenéticas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, solicitud WO 02/02123).

- 40 La presente invención hace referencia además a la utilización de los compuestos acordes a la invención para la protección de las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como a la utilización en caso de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer y otros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

- 45 En la solicitud WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la GRP94 (homóloga o paróloga con respecto a la HSP90), como enfermedades tumorales, donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma,

carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, limfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para la modulación de la GRP94, donde la actividad de la GRP94 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Finalmente, en la solicitud WO 01/72779 se describe la utilización de una cantidad efectiva de un modulador de proteína GRP94 para preparar un medicamento, para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico en un sitio tisular en un individuo, a través del tratamiento de las células en el sitio tisular con el modulador de proteína GRP94, para reforzar en las células la actividad de la GRP94, tanto como para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico, donde la condición isquémica consecutiva, preferentemente, es la consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos, o en caso de que el sitio tisular consista en el tejido de un donante para un trasplante.

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

Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la HSP90, se considera favorable y constituye un objetivo de la presente invención.

Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. En particular muestran propiedades inhibitorias de la HSP90.

Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende el suministro de uno o varios compuestos acordes a la invención a un paciente que requiera un suministro de esa clase.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

#### ESTADO DEL ARTE

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

En la solicitud WO 03/041643 A2 se describen derivados de zearalanol inhibidores de la HSP90.

Por las solicitudes WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1 se conocen otros derivados de pirazol inhibidores de la HSP90, que en la tercera o en la quinta posición se encuentran sustituidos por un compuesto aromático.

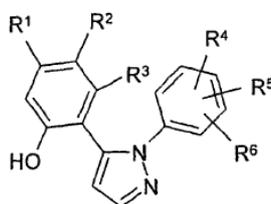
En la solicitud WO 03/055860 A1 se describen 3,4-diaril pirazoles como inhibidores de la HSP90.

5 En la solicitud WO 02/36075 A2 se describen derivados de purina con propiedades inhibidoras de la HSP90.

Otros derivados de pirazol para el tratamiento del virus de la hepatitis C se describen en la solicitud WO 2004/110351 A2.

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I



I

10

en donde

R<sup>1</sup> designa 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> ó CH<sub>3</sub>,

15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan 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, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>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>N(Ar)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(Het)<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH(Ar)CH<sub>3</sub>, CONAR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>CONAA'), SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>Ar), SO<sub>2</sub>NA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN], SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>Ar), (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHar, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>S(O)<sub>m</sub>Ar, CH=CH-Ar, CHO, COA ó R<sup>12</sup>,

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan 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>N(Ar)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(Het)<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OA ó O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het,

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> de forma conjunta designan también OCH<sub>2</sub>O ó OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,

30 A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A y A' de forma conjunta designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono C, que puede ser sustituida por CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>, y/o donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NH, NR<sup>8</sup>, NCOR<sup>8</sup> ó NCOOR<sup>8</sup>,

35 Alk designa alqueno con 2-6 átomos de C,

R<sup>7</sup> designa 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> designa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C, alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de carbono, en donde uno, dos otros grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub> NH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

5 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe o NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, de forma conjunta, designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup>, NCOR<sup>8</sup> ó NCOOR<sup>8</sup>,

10 Ar designa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, fenilo, CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, -[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>11</sup> y/o -O[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>11</sup>,

Het designa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>11</sup>, CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, =S, =NR<sup>11</sup> y/u =O (oxígeno de carbonilo),

15 R<sup>11</sup> designa H o A,

R<sup>12</sup> designa cicloalquilo con 3-7 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-12 átomos de C,

Hal designa F, Cl, Br ó I,

m designa 0, 1 ó 2,

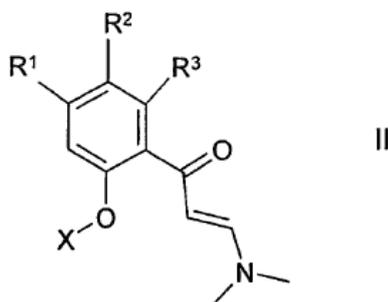
n designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

20 o designa 1, 2 ó 3

como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

25 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-6, así como sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

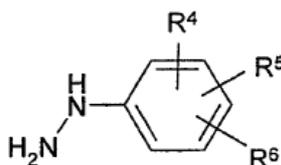
a) un compuesto de la fórmula II



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> designan lo indicado en la reivindicación 1,

y X designa H o metilo,

30 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



III

en donde  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  designan lo indicado en la reivindicación 1,

el compuesto resultante por la disociación del éter, en donde X designa metilo, eventualmente, a continuación, se transforma en un compuesto de la fórmula I, en donde X designa H,

- 5 y/o porque en un compuesto de la fórmula I, uno o varios radical(es)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  se convierten en uno o en varios radical(es)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ ,

por ejemplo,

- i) reduciendo un grupo nitro a un grupo amino,
- ii) hidrolizando un grupo éster a un grupo carboxi,
- 10 iii) convirtiendo un grupo amino, a través de una aminación reductiva, en un amino alquilado,
- iv) convirtiendo un grupo carboxi en un grupo sulfonamidocarbonil,
- v) transformando un cloruro de ácido en una amida,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

- 15 Los estereoisómeros son también objeto de la presente invención (isómeros E, Z), así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Como solvatos de los compuestos se comprenden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

- 20 Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se comprenden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

Como derivados profármacos se comprenden compuestos modificados de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

- 25 Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

- 30 Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

- 35 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Son además objeto de la invención las mezclas de los compuestos de la fórmula I según la invención, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2,1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

- 5 Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus designaciones son independientes unas de otras.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  poseen las designaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

- 10 A, así como A' designa preferentemente un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, así como A', de forma especialmente preferente, designa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo.

- 15 A, así como A', de forma especialmente preferente, designa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

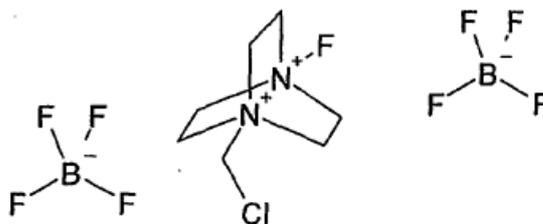
A, así como A', designa también cicloalquilo. Cicloalquilo, de forma preferente, designa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 20 A, así como A', designa también alk. Alk designa alqueno con 2-6 átomos de C, como por ejemplo vinilo o propenilo.

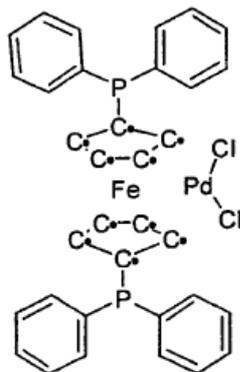
Cicloalquilalqueno designa por ejemplo ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.

Ac designa acetilo, Bzl designa bencilo, Ms designa  $-SO_2CH_3$ .

Selectfluor / F-TEDA-BF4 / (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetra-fluoroborato))



- 25  $PdCl_2(dppf)$  designa [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II):



$R^1$ , de forma preferente, designa OH,  $OCH_3$  ó SH, de forma especialmente preferente, designa OH u  $OCH_3$ , también  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ .

5  $R^2$ ,  $R^3$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, de forma preferente, designan H, Hal, A,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nCOOH$ ,  $(CH_2)_nCOOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CONAA'$ ,  $CONHAr$ ,  $CONHHet$ ,  $NH_2$ ,  $NHA$ ,  $NHAr$ ,  $NHHet$ ,  $NAA'$ ,  $S(O)_mA$ ,  $S(O)_mAr$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $SO_2NHAr$ ,  $SO_2NAAr$ ,  $SO_2NHHet$ ,  $CONH(CH_2)_oHet$ ,  $NH(CH_2)_oHet$ ,  $O(CH_2)_oAr$ ,  $S(O)_m(CH_2)_oHet$ ,  $S(O)_m(CH_2)_oAr$ ,  $(CH_2)_oCH(Ar)CH_3$ ,  $CONAR^{12}$ ,  $SO_2NA(CH_2CONAA')$ ,  $SO_2NH(CH_2Ar)$ ,  $SO_2NA[(CH_2)_oCN]$ ,  $SO_2NA(CH_2Ar)$ ,  $(CH_2)_oNHAr$ ,  $(CH_2)_oNAAr$ ,  $(CH_2)_oOAr$ ,  $(CH_2)_oS(O)_mAr$ ,  $CH=CH-Ar$  ó  $R^{12}$ , donde  $R^3$ , de forma preferente, designa H.

$R^2$ , de forma especialmente preferente, designa H; Hal, así como por ejemplo Cl, Br ó I; A, así como por ejemplo metilo o etilo;  $SO_2NAA'$ ,  $CONAA'$ ,  $SO_2NHA$ ,

10 donde A, A' respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde también 1-5 átomos de H

pueden ser reemplazados por F, Cl y/o por Br,

o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

15 y donde A y A', de forma conjunta, designan también una cadena de alqueno con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono que puede ser sustituida por  $CH_2OH$ ,  $CH_2Br$  ó  $CH_2NEt_2$  y/o donde un grupo  $CH_2$  puede ser reemplazado por O, N, NH ó NA,

$R^2$ , de forma especialmente preferente, designa además  $SO_2NH_2$  fluorfenilaminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, piridilaminosulfonilo, feniltio, bencilo, fenilsulfonilo, fenilo, 2-feniletilo, 2-(piridil)-etil, fluorfenilo, 2-fenilvinilo, 2-carboxietilo, 2-(metoxicarbonil)-etilo, 2-(fluorfenil)etilo,  $SO_2N(CH_2CH_2OH)$ ,  $SO_2N(CH_2CH_2Br)$ ,  $SO_2NA(CH_2CH_2CN)$ ,  $SO_2NA(CH_2CH_2Br)$ ,  $SO_2NA(CH_2CONAA')$  ó  $SO_2NA(CH_2fenilo)$ .

20  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  respectivamente de forma independiente uno del otro, de forma preferente, designan H, Hal, CN,  $NO_2$ , A,  $(CH_2)_nAr$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CONAA'$ ,  $CONHAr$ ,  $NH_2$ ,  $NHA$ ,  $NAA'$ ,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr$ ,  $NHCOHet$ ,  $OH$ ,  $OA$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $CONH(CH_2)_oAr$ ,  $NHCO(CH_2)_oAr$ ,  $NHCO(CH_2)_oOA$  ó  $O(CH_2)_oHet$ .

$R^4$ , de forma especialmente preferente, designa H.

$R^5$ , de forma especialmente preferente, designa H, F, Cl, CN ó A, así como por ejemplo metilo, etilo o trifluorometilo.

25  $R^6$ , de forma especialmente preferente, designa H,  $NHCOA$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $COOH$ ,  $FI$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $A$ ,  $OA$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $COOA$ , 4-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etoxi]-fenil, bencilo, benzoilamino, bencilcarbonilamino, piridilcarbonilamino ó metoxietilcarbonilamino,

donde A, de forma preferente, designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o Br.

30  $R^7$ , de forma preferente, designa  $COOR^9$ , así como por ejemplo  $COOH$  ó  $COOCH_3$ ;  $CONR^9R^{10}$ , así como por ejemplo  $CONH_2$ ;  $NR^9R^{10}$ , como por ejemplo amino, metilamino o dimetilamino;  $NHCOR^9$ ,  $NHCOOR^9$  u  $OR^9$ , así como por ejemplo hidroxilo ó metoxi;

$R^8$ , de forma preferente, designa ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propilo o butilo.

35  $R^9$ ,  $R^{10}$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, de forma preferente, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl.

Ar designa por ejemplo fenilo, o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-etilfenilo, o-, m- ó p-propilfenilo, o-, m- ó p-isopropilfenilo, o-, m- ó p-terc-butilfenilo, o-, m- ó p-hidroxifenilo, o-, m- ó p-nitrofenilo, o-, m- ó p-aminofenilo, o-, m- ó p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- ó p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- ó p-acetamidofenilo, o-, m- ó p-metoxifenilo, o-, m- ó p-etoxifenilo, o-, m- ó p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- ó p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- ó p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- ó p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- ó p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, o-, m- ó p-bromofenilo, o-, m- ó p-clorofenilo, o-, m- ó p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- ó p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- ó p-cianofenilo, o-, m- ó p-ureidofenilo, o-, m- ó p-formilfenilo, o-, m- ó p-acetilfenilo, o-, m- ó p-aminosulfonilfenilo, o-, m- ó p-carboxifenilo, o-, m- ó p-carboximetilfenilo, o-, m- ó p-carboximetoxifenilo, de forma aún más preferente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dibromofenilo, 2,4- ó 2,5-dinitrofenilo, 2,5- ó 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ó 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ó 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ó 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-

bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo ó 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar, de forma preferente, designa un fenilo insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, y/o -[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> designa H ó A, como por ej, metilo. Ar, de forma especialmente preferente designa un fenilo insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal y/o A.

Het, más allá de otras sustituciones, designa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados. Het, por tanto, puede designar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro- 1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3-ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó-4-piranilo, 1,4-dioxano 1,3-dioxano-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3-ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8- isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, aún más preferentemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4- metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofurano- 5- ó 6-il,2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6-ó-7-il, más preferentemente 2,3-dihidrobencofuranilo ó 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Het, preferentemente, designa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 2 átomos de N, y/u O, insustituido o mono, di-, o tri- sustituido por A, Hal, OH y/u OA.

Het, de forma especialmente preferentemente, designa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N, y/u O, insustituido, o mono o di- sustituido por A.

En otra forma de ejecución, de forma especialmente preferente, Het designa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En otra forma de ejecución, de forma especialmente preferente, Het designa un furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo insustituido o mono, di- o tri sustituido por A, Hal, OH y/u OA .

En otra forma de ejecución especialmente preferente, Het designa piridilo, piperidinilo o piperazinilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno a varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas fórmulas.

Se consideran preferentes en particular los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo

5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-isopropil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenilo)-1H-pirazol,

5-[5-[2-(2-fluorfenil)-etilo]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-(2,4-dihidroxi-5-cloro-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-{4-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etoxi]-fenil}-1H-pirazol,

- 5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

10 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la designación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen la designación indicada en la fórmula,

en donde, sin embargo,

en la

R<sup>1</sup> designa OH, OCH<sub>3</sub> ó SH;

- 15 en Ib

20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet, NAA', S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, 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, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH(Ar)CH<sub>3</sub>, CONAR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>CONAA'), SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>Ar), SO<sub>2</sub>NA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN], SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>Ar), (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>S(O)<sub>m</sub>Ar ó R<sup>12</sup>,

en Ic

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NHCOA, NHCOAr, NHCOHet, OH, OA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OA u O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het,

- 25 en Id

A, A' respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>, alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

- 30 A y A', de forma conjunta, designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono que puede ser sustituida por CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Br ó CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> y/o en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, N, NH ó NR<sup>8</sup>,

en le

- 35 A, A' respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o Br, alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

en lf

R<sup>7</sup> designa 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>,

- 40 en lg

R<sup>8</sup> designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

en lh

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente uno del otro, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C-, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

en li

- 5 A, A' respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

en lj

- 10 Ar designa un fenilo insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>11</sup>, y/o -[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>11</sup>,

en lk

Het designa un heterociclo saturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 2 átomos de N, y/u O, el cual puede ser mono o di- sustituido por A,

en ll

- 15 R<sup>1</sup> designa OH, OCH<sub>3</sub> ó SH,

- 20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet, NAA', S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, 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, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH(Ar)CH<sub>3</sub>, CONAR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>CONAA'), SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>Ar), SO<sub>2</sub>NA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN], SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>Ar), (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>S(O)<sub>m</sub>Ar ó R<sup>12</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NHCOA, NHCOAr, NHCOHet, OH, OA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OA u O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> de forma conjunta designan también OCH<sub>2</sub>O u OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,

- 25 A, A' respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>, alk o alquili cíclico con 3-7 átomos de C,

- 30 A y A', de forma conjunta, designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono que puede ser sustituida por CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Br ó CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> y/o en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, N, NH ó NR<sup>8</sup>,

R<sup>7</sup> designa 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> designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

- 35 Ar designa un fenilo insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>11</sup>, y/o -[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>11</sup>,

Het designa un heterociclo saturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 2 átomos de N, y/u O, el cual puede ser mono o di- sustituido por A,

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

- 40 R<sup>12</sup> designa cicloalquilo con 3-7 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-12 átomos de C,

Hal designa F, Cl, Br ó I,

m designa 0, 1 ó 2,

n designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

o designa 1, 2 ó 3

- 5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

10 Los compuestos según la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se las aísla de la mezcla reactiva, sino que se las hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos según la invención.

- 15 Por lo general, los compuestos iniciales son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, pueden ser producidos sin embargo de acuerdo con métodos conocidos.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una hidrazida de la fórmula III.

- 20 Por lo general, durante la reacción se produce el derivado de 1,5-difenilpirazol. Como producto secundario puede producirse el derivado de 1,3-difenilo.

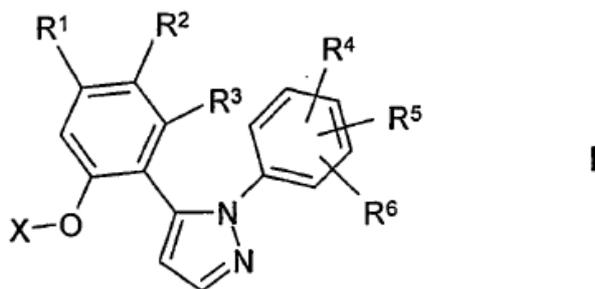
La reacción tiene lugar de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto. En primer lugar, la reacción tiene lugar en un disolvente adecuado.

- 25 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como avetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Como disolventes se consideran especialmente preferentes los alcoholes, como por ejemplo isopropanol o etanol.

El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 110° y en especial entre unos 20° y unos 100°.

- 35 En el compuesto así obtenido de la fórmula I



en donde X designa H o metilo,

la reacción tiene lugar igualmente de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto.

La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado, tal como se indicó anteriormente, preferentemente añadiendo tribromuro de boro.

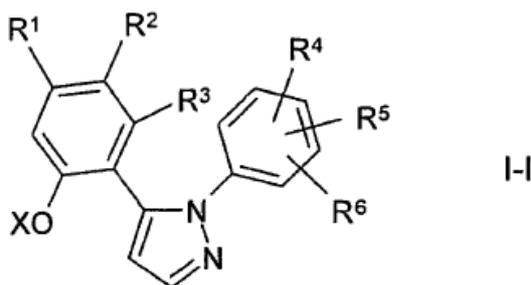
De forma especialmente preferente, la reacción tiene lugar en diclorometano a una temperatura de reacción de entre unos  $-30^{\circ}$  y  $50^{\circ}$ , normalmente entre  $-20^{\circ}$  y  $20^{\circ}$ , y especialmente entre  $-15^{\circ}$  y  $0^{\circ}$ .

De este modo se forman compuestos de la fórmula I, en donde X designa H.

Es posible además convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula II convirtiendo uno o varios radical(es)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  en uno o en varios otros radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ , por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino, por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol, y/o convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxi y/o un grupo amino en un amino alquilado a través de una aminación reductiva y/o esterificando grupos carboxi a través de una reacción con alcoholes y/o transformando un cloruro de ácido en una amida ácida a través de una reacción con una amida.

Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo insustituído o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o, actualmente, en una base como trietilamina o piridina a una temperatura de entre  $-60$  y  $+30^{\circ}$ .

Son también objeto de la invención los compuestos intermedios de la fórmula I-I



en donde

$R^1$  designa  $\text{OCH}_3$ , OBzl, OAc, p-metoxibenciloxi o I,

$R^2$ ,  $R^3$  designan H

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, CN,  $\text{NO}_2$ , A, COOH, COOA,  $\text{NH}_2$ , OH, OA ó  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,

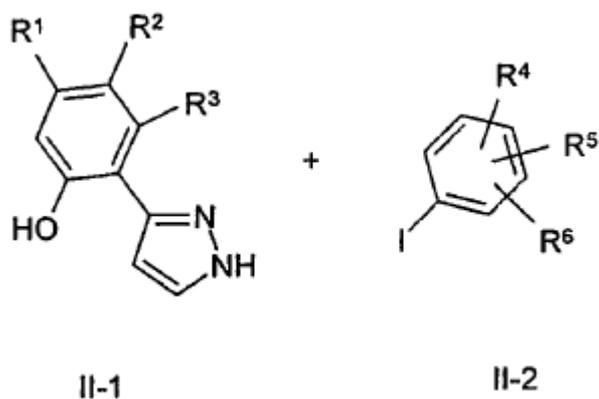
X designa  $\text{CH}_3$ , Bzl, Ac o p-metoxibencilo,

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

así como sus sales.

Procedimientos alternativos para preparar compuestos de la fórmula I:

1. Arilación de pirazoles con yoduros de fenilo sustituidos

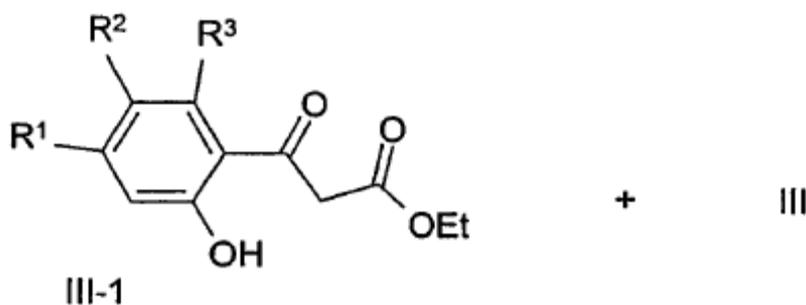


Bibliografía:

Fr. Demande, 2840303, 05 Dic. 2003;

U.S. Pat. Appl. Publ., 2003236413, 25 Dic. 2003;

5    2.



3. Otros procedimientos para preparar 1-5, diarilpirazoles son descritos por

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.

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., Hyderabad, India. *Journal of Medicinal Chemistry* (2003), 46(19).

15    Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente seguras que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente seguras de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se preparan de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición

básica pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente seguros, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente seguras de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múxico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente seguras, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, 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).

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina.

Las sales de adición básica de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada a través de la puesta en contacto de la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente seguras, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado a través de la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente seguras de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloruro.

5 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente segura" debe comprenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de la sustancia activa, utilizada anteriormente, le proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente segura de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y, conforme a ello, pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden presentarse en una forma activa racémica u óptica.

15 Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención puede ser diferente, puede ser conveniente utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya el producto intermedio puede ser separado en compuestos enantioméricos a través de medidas químicas o físicas conocidas por el experto, o pueden ser empleadas directamente de ese modo en la síntesis.

20 En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla, se forman diastereómeros a través de la reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son apropiados por ejemplo los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados (por ejemplo N-benzoil prolina o N-bencenosulfonil prolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor ópticamente activos. Se considera también como ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono, o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados, fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas las mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

30 Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente seguras para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vías no químicas. Éstos pueden utilizarse de forma conjunta con al menos un excipiente o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o con otras varias sustancias activas en una forma de dosis adecuada.

35 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

40 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,1 mg a 3 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de suministro y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de esta clase, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser suministradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden prepararse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, en el caso de un suministro por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente seguro, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeadas. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se le pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente explosivo o agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se lo desea, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, explosivos o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes explosivos, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente explosivo y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para suministro por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos acordes a la invención, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos acordes a la invención, así como las sales y solvatos de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de esta clase pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamida fenol, polihidroxietil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli

epsilon caprolactona, ácido polihidroxitútrico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para suministrarse por vía tópica pueden ser formulados como ungüentos, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o ungüentos tópicos. En el caso de la formulación de un ungüento, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se suministra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

35 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado desecado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

40 Se comprende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser suministradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso de la persona o animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de suministro y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento, por lo general, se ubica en un rango de 50 0,1 a 100 mg/kg con respecto al peso corporal del receptor (mamífero) por día y, de forma especialmente típica, en el rango de 1 a 10 mg/kg con respecto al peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede

ser suministrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los quimioterapéuticos, en particular aquellos que inhiben la angiogénesis y con ello el crecimiento y la propagación de células tumorales; se consideran preferentes los inhibidores de receptor VEGF que contienen ribozima y sustancias antisentido, dirigidas a receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Los ejemplos de agentes antineoplásticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos acordes a la invención, por lo general contienen agentes alquilantes, epidofilotoxina; una enzima antineoplástica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásticos, preferentemente, son seleccionados de las siguientes clases:

antraciclina, sustancia medicinal de la vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discodermolida, pteridina, etamsilato y podofilotoxina.

Con respecto a las clases mencionadas, se consideran especialmente preferentes, por ejemplo, la carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracil, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo etoposida, fosfato de etoposida o teniposida, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina y paclitaxel. Otros agentes antineoplásticos preferentes son seleccionados del grupo de la estramustina, carboplatina, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, arabinosilcitosina, bicalutamida, flutamida, leuprolide, indol derivados de piridobenzo, interferonas e interleuquinas.

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

## UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, en especial para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 desempeña un rol fundamental.

La presente invención comprende la utilización de los compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente seguros para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales, como por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espinocelular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma

acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, limfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas;

5 enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II); para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; 10 fibrosis quística; enfermedades asociadas a la angiogénesis como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa; enfermedades fibrogenéticas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

15 Los compuestos acordes a la invención pueden detener el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral y, por lo tanto, son apropiados para la terapia de tumores.

20 La presente invención comprende además la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente seguros para la preparación de un medicamento para proteger a las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente seguros para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardiovasculares y de caquexia.

25 En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente seguros para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, donde la actividad de HSP90 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o 30 combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o 35 estrés en caso de recién nacidos.

40 En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente seguros para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemia a consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, 45 ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de la HSP90

50 El enlace de la geldamicina o de la 17- alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en HSP90 puede ser utilizado para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos acordes a la invención (Carreras y otros, 2003, Chiosis y otros, 2002). En casos particulares se utiliza un ensayo de unión radioligante. Como radioligante se utiliza 17- alilamino geldamicina, [3H]17AAG, marcada con tritio. Este ensayo de unión de filtro permite una búsqueda dirigida hacia los inhibidores que interfieren con el punto de unión del ATP.

Material

HSP90α humana recombinantes (E. coli exprimida, 95% de pureza);

[3H]17AAG (17-alilamino-geldanamicina, [alilamino-2,3-<sup>3</sup>H. Actividad específica: 1,11x10<sup>12</sup> Bq/mmol (Moravek, MT-1717);

Tampón de filtrado HEPES (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl<sub>2</sub>, BSA 0.01 %) multimonitor-FB (1µm) placa de filtrado (Millipore, MAFBNOB 50).

5 Método

Las placas microtituladoras de 96 pocillos primero son lavadas y cubiertas con 0,1 % de polietilenimina.

La prueba es realizada bajo las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22 °C

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

10 Volumen de la prueba: 50 µl

Concentraciones finales:

50 mM HEPES-HCl, pH7,0, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01 % (w/v) BSA

HSP90: 1,5 µg/ensayo

[3H]17AAG: 0,08 µM.

15 Al finalizar la reacción, el líquido sobrenadante en la placa de filtrado es aspirado con la ayuda de un conjunto de tubos de vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro es lavado dos veces.

Las placas de filtrado son medidas en un contador beta (Microbeta, Wallac) con centelleador (Microscint 20, Packard).

20 En base a los valores por "conteo por minuto" se determina el % del control y, en base a ello, se calcula el valor IC-50 de un compuesto.

25 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: en caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con etilacetato o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R<sub>f</sub> en el gel de sílice; eluyente: etilacetato/metanol 9:1.

Condiciones LC-MS (cromatografía líquida - espectrometría de masas)

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

Fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner 100-1000 m/z;

Fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C, DAD: 220 nm.

30 Tasa de flujo: 2.4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, redujo la tasa de flujo para MS a 0,75ml/Min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: LiChrosolv-Qualität de la empresa Merck KGaA

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

Disolvente B: ACN (0.008% TFA)

35 Gradiente:

20% B →100% B: 0 min a 2.8 min

100% B: 2.8 min a 3.3 min

100%B →20%B: 3.3 min a 4 min

Los tiempos de retención y los datos M+H+ indicados en los siguientes ejemplos son los resultados de medición de las mediciones LC-MS.

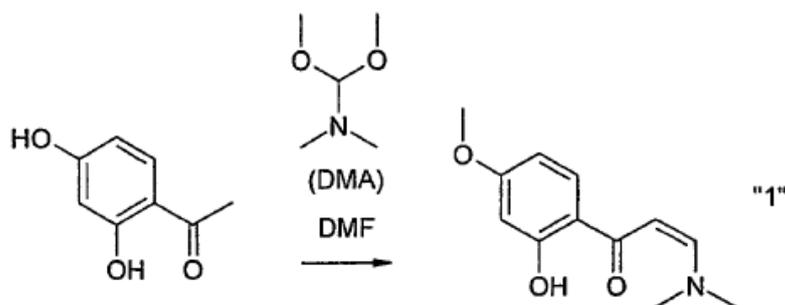
## 5 Ejemplo 1

Preparación de 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol ("A1"):

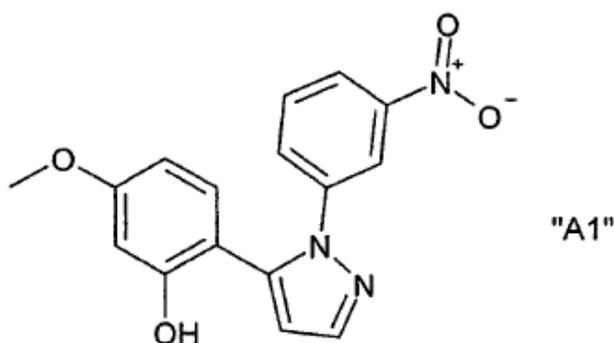
1. Al hacer reaccionar resorcina con ácido acético en presencia de trifluoruro eterato de boro se obtiene 2,4-dihidroxiacetofenona.

10 2. Una solución de 2,4-dihidroxiacetofenona en dimetilformamida (DMF) es mezclada con N, N-dimetilformamida dimetilacetato (DMA) y es calentada a reflujo durante 24 horas en el separador de agua.

Después de retirar el disolvente y del procesamiento habitual se obtiene ("1")



15 3. Una solución de 500 mg de "1" y 428,5 mg de (3-nitrofenil)-hidrazina hidrocloreto en 20 ml de etanol es calentada a reflujo durante 16 horas. Después de retirar el disolvente y del procesamiento habitual se obtiene ("A1"), tiempo de retención [min] 1.776, M+H+ [m/z] 312,30;



De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

5-(2-hidroxi-4-metil-5-cloro-fenil)-1-fenilo-1H-pirazol,

5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.251, M+H+ [m/z] 324,15;

20 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.843, M+H+ [m/z] 324,15;

5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.068, M+H+ [m/z] 357,71;

5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-etil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.917, M+H+ [m/z] 283,32;

- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-metoxi -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.755, M+H+ [m/z] 285,29;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-ciano -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.731, M+H+ [m/z] 280,27;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-trifluorometil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.067, M+H+ [m/z] 323,26;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.965, M+H+ [m/z] 289,71;
- 5 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3--fluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.823, M+H+ [m/z] 273,25;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1,729, M+H+ [m/z] 255,26;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-trifluorometil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.090, M+H+ [m/z] 323,26;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.962, M+H+ [m/z] 289,71;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.376, M+H+ [m/z] 334,34;
- 10 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-carboxi -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.472, M+H+ [m/z] 299,27;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-ciano -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.758, M+H+ [m/z] 280,27;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-metoxi -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.734, M+H+ [m/z] 285,29;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.095, M+H+ [m/z] 303,74;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-metil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.865, M+H+ [m/z] 269,29;
- 15 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-bromo -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.009, M+H+ [m/z] 334,16;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-metoxi -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.601, M+H+ [m/z] 285,29;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.667, M+H+ [m/z] 273,25;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.753, M+H+ [m/z] 289,71;
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.702, M+H+ [m/z] 291,24;

## 20 **Ejemplo 2:**

Preparación de 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol ("A2"):

124 mg de "A1" son diluidos en 3 ml de diclorometano y enfriados a -10°. A continuación se añade por goteo una solución de 0,475 ml de tribromuro de boro en 2 ml de diclorometano y se agita durante 16 horas. Después del procesamiento habitual se obtienen 77 mg de "A2", tiempo de retención [min] 1.418, M+H+ [m/z] 298,27.

## 25 **Ejemplo 3**

De forma análoga al ejemplo 1 se obtiene el compuesto 5-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol ("A3"), tiempo de retención [min] 1.789, M+H+ [m/z] 312,30.

A través de la reducción del grupo nitro en "A3", en condiciones estándar, en tetrahidrofurano con Pd-C-5% e hidrógeno, después de retirar el catalizador y el disolvente, se obtiene 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)- 1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol ("A4"), tiempo de retención [min] 0.826, M+H+ [m/z] 282,31.

De forma análoga se obtiene

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol y, a través de reducción, se obtiene

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol,

Tiempo de retención [min] 1.123, M+H+ [m/z] 282,31.

#### Ejemplo 4

De forma análoga al ejemplo 2, a través de la disociación del éter, a partir de 2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol ("A4"), se obtiene el compuesto 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol ("A5"), tiempo de retención [min] 0,537, M+H+ [m/z] 268,29.

#### Ejemplo 5

De forma análoga al ejemplo 1, haciendo reaccionar 367,5 mg de "1" con 500 mg de (2-fluorfenil)-hidrazina hidrocloreto, se obtiene el compuesto 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol ("A6").

A partir de "A6", a través de la disociación del éter, de forma análoga al ejemplo 2, se obtiene el compuesto 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol ("A7"), tiempo de retención [min] 1.191, M+H+ [m/z] 271,26.

De forma análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.725, M+H+ [m/z] 301,74;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.683, M+H+ [m/z] 303,28;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol, 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-cloro-2- ciano-fenil)-1H-pirazol,

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2,6-dicloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.756, M+H+ [m/z] 336,19;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.999, M+H+ [m/z] 369,74;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.830, M+H+ [m/z] 295,35;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.680, M+H+ [m/z] 297,33;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.650, M+H+ [m/z] 292,31;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.002, M+H+ [m/z]

335,30;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.852, M+H+ [m/z] 301,74;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-carboxi-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.371, M+H+ [m/z] 311,31;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-fluor -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.725, M+H+ [m/z] 285,29;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.921, M+H+ [m/z] 346,20;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-fenilo-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.601, M+H+ [m/z] 267,30;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.997, M+H+ [m/z]

335,30;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.887, M+H+ [m/z] 301,74;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.309, M+H+ [m/z]

346,38;

5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.409, M+H+ [m/z] 311,31;

- 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.661, M+H+ [m/z] 292,31;  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.600, M+H+ [m/z] 297,33;  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.002, M+H+ [m/z] 315,77;
- 5 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-metil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.726, M+H+ [m/z] 281,33;  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.540, M+H+ [m/z] 303,28;  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-ciano-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-trifluormetil-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.509, M+H+ [m/z] 312,30;
- 10 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.899, M+H+ [m/z] 339,36;  
 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol,  
 y los siguientes compuestos a través de la disociación del éter  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.548, M+H+ [m/z] 287,72;
- 15 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2,4-difluor -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.288, M+H+ [m/z] 289,25;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3,5-dicloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.807, M+H+ [m/z] 322,16;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-cloro -2-ciano-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.726, M+H+ [m/z] 312,73;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2,6-dicloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.356, M+H+ [m/z] 322,16;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro -5-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.641, M+H+ [m/z];
- 20 355,71;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-etil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.439, M+H+ [m/z] 281,33;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-hidroxi -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,984, M+H+ [m/z] 269,27;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.296, M+H+ [m/z] 278,28;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-trifluormetil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.665, M+H+ [m/z] 321,27;
- 25 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.506, M+H+ [m/z] 287,72;  
 5-(2,4-dihidroxi -fenil)-1-(3-carboxi-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-fluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.360, M+H+ [m/z] 271,26;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.545, M+H+ [m/z] 332,17;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-fenilo-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.217, M+H+ [m/z] 253,27;
- 30 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-trifluormetil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.687, M+H+ [m/z] 321,27;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-cloro -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.506, M+H+ [m/z] 287,72;

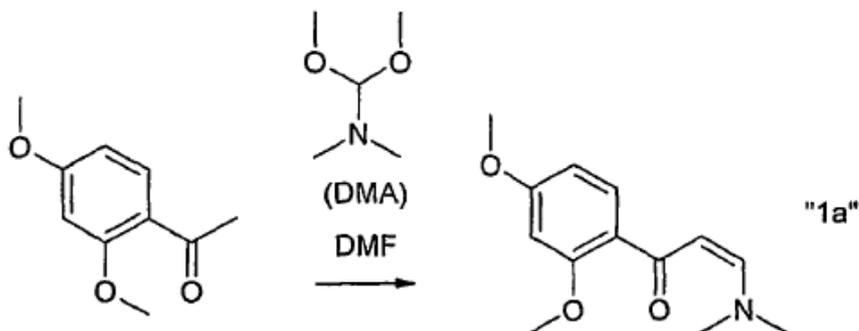
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,936, M+H+ [m/z] 332,35;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.051, M+H+ [m/z] 297,28;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.325, M+H+ [m/z] 278,28;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-hidroxi -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,907, M+H+ [m/z] 269,27;
- 5 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-cloro -4-metil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.638, M+H+ [m/z] 301,74;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-metil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.384, M+H+ [m/z] 267,30;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2,6-difluor -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.175, M+H+ [m/z] 289,25;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-ciano-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-trifluormetil-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,
- 10 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-amino -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,903, M+H+ [m/z] 268,29;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-metil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.498, M+H+ [m/z] 267,30;
- 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.478, M+H+ [m/z] 347.19;
- 15 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-amino -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,806, M+H+ [m/z] 268,29;
- 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(3-amino-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.478, M+H+ [m/z] 347.19;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-metil -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.547, M+H+ [m/z] 267,30;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-carboxi-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,95, M+H+ [m/z] 297,28;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.437, M+H+ [m/z] 271,26;
- 20 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.809, M+H+ [m/z] 350,16;
- 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 346.20.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

- 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.599, M+H+ [m/z] 366,62;
- 5-(2,4-dihidroxi-5-cloro-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.511, M+H+ [m/z] 305,71;
- 25 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.659, M+H+ [m/z] 360,23;

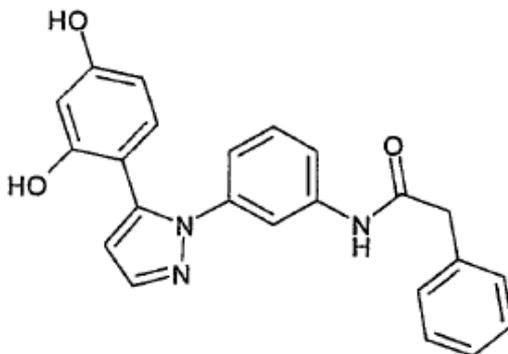
#### Ejemplo 6:

1. Una solución de 2,4-dimetoxiacetofenona en dimetilformamida (DMF) es mezclada con N, N-dimetilformamida dimetilacetato (DMA) y es calentada a reflujo durante 24 horas en el separador de agua. Después de retirar el disolvente y del procesamiento habitual se obtiene ("1a")



2. Una solución de 7,0 g de "1 a" y 4,68 g de (4-nitrofenil)-hidrazina en 100 ml de etanol es calentada a reflujo durante 16 horas. Después de retirar el disolvente y del procesamiento habitual se obtienen 6,6 g de 5-(2,4-dimetoxifenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol ("A8").
- 5 3. De forma análoga al ejemplo 3, a través de la reducción con hidrógeno en Pd/C, se obtiene el compuesto 5-(2,4-dimetoxifenil)-1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol ("A9").
4. Al hacer reaccionar "A9" con los siguientes cloruros de ácido,
- cloruro de benzoílo,
- cloruro de acetilo,
- 10 cloruro de propionilo,
- cloruro de butirilo,
- piridina-4-cloruro de ácido carboxílico,
- cloruro de ácido fenilacético,
- en condiciones estándar de acilación, se obtienen los siguientes compuestos N-acilados
- 15 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-benzoilo-amino-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-acetil-amino-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-propionil-amino-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-[4-(butiril-amino)-fenil]-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-[4-(piridina- 4-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol,
- 20 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-[4-(fenil-acetil-amino)-fenil]-1H-pirazol,
5. De forma análoga al ejemplo 2, a través de la disociación del éter, se obtienen los siguientes compuestos
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-benzoílo- amino -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.734, M+H+ [m/z] 372,40;
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-acetil-amino-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-propionil-amino-fenil)-1H-pirazol,
- 25 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(butiril-amino)-fenil]-1H-pirazol,
- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(piridina- 4-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.012, M+H+ [m/z] 373,38;

5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-fenil-acetil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.495, M+H+ [m/z] 386,42



De forma análoga se obtiene

- 5 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-benzoilo- amino -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.427, M+H+ [m/z] 372,40;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(piridina-3-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.214, M+H+ [m/z] 373,38;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[3-(piridina-2-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.683, M+H+ [m/z] 373,38;
- 10 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(piridina-2-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.669, M+H+ [m/z] 373,38;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[3-(piridina-3-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.205, M+H+ [m/z] 373,38;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[3-(piridina-4-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.210, M+H+ [m/z] 373,38;
- 15 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(metoxietil-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 354,38;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[2-(piridina-3-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.159, M+H+ [m/z] 373,38;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-benzoilo- amino -fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.875, M+H+ [m/z] 372,40;
- 20 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-benzoilo-amino-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.120, M+H+ [m/z] 451.30;  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[2-(bencil-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.820, M+H+ [m/z] 386.42;
- 25 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-[2-(bencil-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.079, M+H+ [m/z]

[m/z] 465,32;

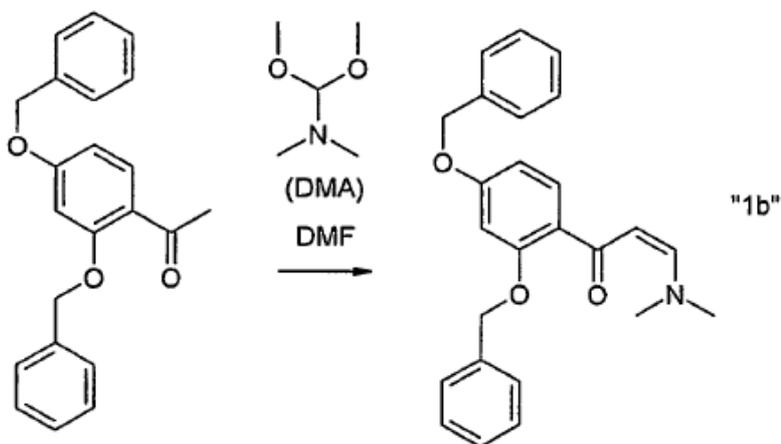
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[2-(piridina-4-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.148, M+H+ [m/z] 373,38.

### Ejemplo 7

- 5 En lugar de los grupos metilo en "1a", de forma ventajosa, puede utilizarse también un grupo bencilo como grupo de protección hidroxí.

De forma alternativa puede utilizarse acetilo o p-metoxibencilo.

- 10 1. Una solución de 2,4-dibenciloxi-acetofenona en dimetilformamida (DMF) es mezclada con N, N-dimetilformamida dimetilacetato (DMA) y es calentada a reflujo durante 24 horas en el separador de agua. Después de retirar el disolvente y del procesamiento habitual se obtiene ("1b")



2. Una solución de "1 b" y (4-carboxifenil)hidrazina en etanol es calentada a reflujo durante 16 horas. Después de retirar el disolvente y del procesamiento habitual se obtiene 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)- 1H-pirazol ("A10").

- 15 A través de la reacción con cloruro de tionilo, en condiciones estándar, se obtiene 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)- 1-(4-clorocarbonil-fenil)-1H-pirazol ("A11").

Al hacer reaccionar "A11" con las siguientes aminas

bencilamina,

metilamina,

- 20 etilamina,

propilamina,

en condiciones estándar de acilación, se obtienen los siguientes compuestos N-acilados

5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(bencil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(metil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

- 25 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(ethyl-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(propil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

La disociación del éter tiene lugar con hidrógeno en Pd/C, de forma análoga al ejemplo 3. Se obtienen los siguientes compuestos

5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(bencil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

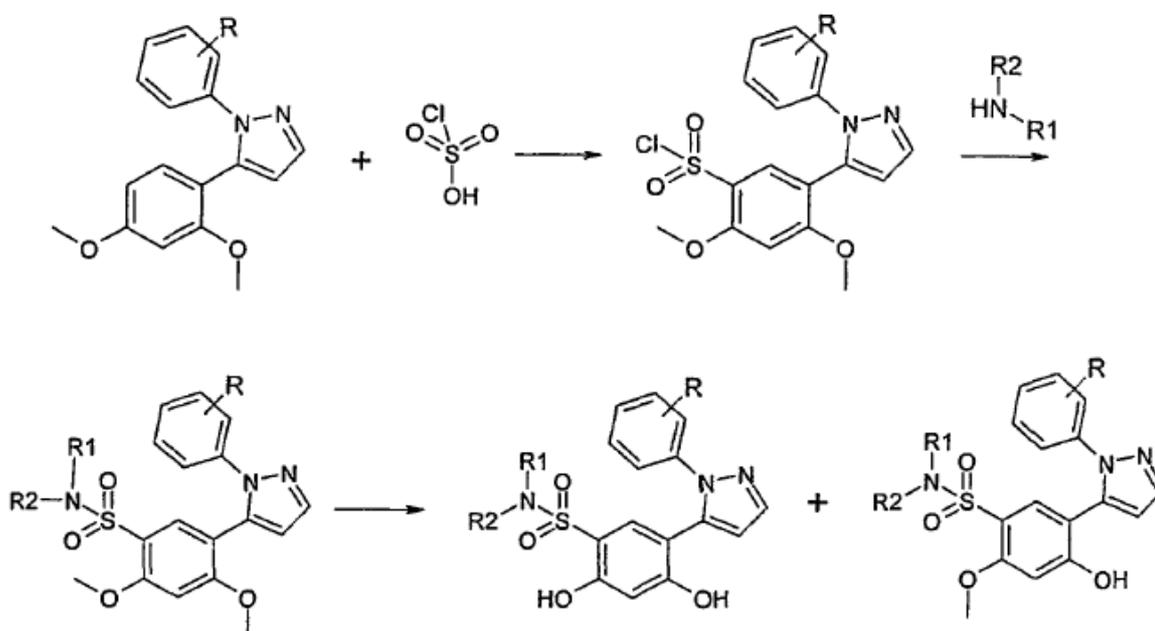
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(metil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

5 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(etil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(propil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,

### Ejemplo 8

Esquema de síntesis para preparar derivados de sulfonamida



#### 10 Preparación de 5-(5-aminosulfonil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("C3")

8.1 A 30 ml de ácido clorosulfónico, a una temperatura de -5°, se agregan 18,0 g de 5-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("B1" puede obtenerse de forma análoga al ejemplo 1) y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo, se separan los cristales resultantes y se lava con agua. Se obtienen 23,6 g de 5-(5-clorosulfonil-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("B2").

15 8.2 A una solución de 413,3 mg de "B2" en 5 ml de metanol seco, a temperatura ambiente, se agregan 20 ml de una solución de amoníaco al 32 % en peso. Se agita durante la noche, se separa aproximadamente la mitad del disolvente, se separan los cristales resultantes y se lava con agua. Se obtienen 230 mg de 5-(5-aminosulfonil-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("C1") y, como producto secundario, 5-(5-hidroxisulfonil-2,4-dimetoxifenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("C2").

20 8.3 Bajo atmósfera de nitrógeno, 450 mg de "C1" son disueltos en 5 ml de diclorometano y se enfrían en un baño de hielo seco a una temperatura de -20°. Con una jeringa, lentamente a través de un septo, se agrega a modo de goteo un 1 ml de tribromuro de boro y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas.

Se enfría a -20°, se agrega metanol a modo de goteo y finalmente se agrega una gota de agua. El disolvente se retira a temperatura ambiente y el residuo se disuelve en 2 ml de metanol.

25 Se separa mediante una columna 130 g RP-18 a través de un equipo CombiFlash COMPANION y se obtienen 122 mg de "C3", tiempo de retención [min] 0.837, M+H+ [m/z] 366.79.

De forma análoga, al hacer reaccionar "B2" con

N-etil-N'-metil-amina,

N,N'-dietilamina,

piperidina,

5 anilina,

2-fluoranilina,

3-fluoranilina,

4-fluoranilina,

3-aminopiridina,

10 3-hidroximetil-piperidina,

N-bencil-N'-metil-amina,

N,N'-dimetilamina,

N-(2-hidroxi-etil)-N'-metil-amina,

N-ciclohexil-N'-metil-amina,

15 3-metilamino-1,2-propanodiol,

N-butil-N'-metil-amina,

N-propil-N'-metil-amina,

N-(2-cianoetil)-N'-metil-amina,

N-isopropil-N'-metil-amina,

20 N,N'-dimetil-2-metilamino-acetamida (sarcosina-N,N'-dimetilamida),

2-hidroximetil-piperidina,

morfolina,

2-(N,N'-dietilaminometil)-piperidina,

1-metil-piperazina,

25 metilamina,

4-aminopiridina,

se obtienen los compuestos

5-[5-(N-etil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-dietil-aminosulfonil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

30 5-[5-(piperidina-1-sulfonil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-fenil-aminosulfonil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

- 5- $\{5-[N-(2\text{-fluorfenil})\text{-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[N-(3\text{-fluorfenil})\text{-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[N-(4\text{-fluorfenil})\text{-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[N-(\text{piridina-3-il})\text{-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5 5- $\{5-(3\text{-hidroximetil-piperidina-1-sulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(N\text{-bencil-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(N\text{-N'}\text{dimetil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[N-(2\text{-hidroxietil})\text{-N'}\text{-metil-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxifenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(N\text{-ciclohexil-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 10 5- $\{5-(N-(2,3\text{-dihidroxi-propil})\text{-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(N\text{-butil-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(N\text{-propil-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[N-(2\text{-cianoetil})\text{-N'}\text{-metil-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxifenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(N\text{-isopropil-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 15 5- $\{5-(N\text{-dimetilaminocarbonil-metil})\text{-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(3\text{-hidroximetil-piperidina-1-sulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(\text{morfolina-4-sulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[2-(N,N'\text{-dietilaminometil})\text{-piperidina-4-il}]\text{-sulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-(1\text{-metil-piperazina-4-il})\text{-sulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 20 5- $\{5-(N\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- 5- $\{5-[N-(\text{piridina-4-il})\text{-aminosulfonil}]-2,4\text{-dimetoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ ,
- y a través de disociación del éter, se obtienen los compuestos
- 5- $\{5-(N\text{-Etil-N'}\text{-metil-aminosulfonil})\text{-2,4-dihidroxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ , tiempo de retención [min]
- 1.367, M+H+ [m/z] 408,88;
- 25 5- $\{5-(N\text{-N'}\text{-dietil-aminosulfonil})\text{-2,4-dihidroxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ , tiempo de retención [min] 1.468,
- M+H+ [m/z] 422.90;
- 5- $\{5-(\text{piperidina-1-sulfonil})\text{-2,4-dihidroxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ , tiempo de retención [min] 1.558, M+H+ [m/z]
- 434.91;
- 5- $\{5-(N\text{-fenil-aminosulfonil})\text{-2,4-dihidroxi-fenil}]-1-(2\text{-clorofenil})\text{-1H-pirazol}$ , tiempo de retención [min] 1.620, M+H+
- 30 [m/z] 442,89; y
- 5- $\{5-(N\text{-fenil-aminosulfonil})\text{-2-hidroxi-4-metoxi-fenil}]-1-(2\text{-cloro-fenil})\text{-1H-pirazol}$ , M+H+ [m/z] 456.92;

- 5-{5-[N-(2-fluorfenil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.475, M+H+ [m/z] 460,88;
- 5-{5-[N-(3-fluorfenil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.502, M+H+ [m/z] 460,88;
- 5 5-{5-[N-(4-fluorfenil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.478, M+H+ [m/z] 460,88;
- 5-{5-[N-(piridina-3-il)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0.923, M+H+ [m/z] 443,99;
- 5-[5-(3-hidroxi metil-piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.176, M+H+ [m/z] 464,94; y
- 10 5-[5-(3-bromometil-piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 527.84;
- 5-[5-(N-bencil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.710, M+H+ [m/z] 470,95; y
- 5-[5-(N-bencil-N'-metil-aminosulfonil)-2-metoxi-4-hidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 15 5-[5-(N-N'-dimetil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.234, M+H+ [m/z] 394,85;
- 5-{5-[N-(2-bromoetil)-N'-metil-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.483, M+H+ [m/z] 487.78;
- 5-[5-(N-ciclohexil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.738, M+H+ [m/z] 462,97;
- 20 5-[5-(N-(2,3-dibromo-propil)-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.694, M+H+ [m/z] 580,70;
- 5-[5-(N-butil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.665, M+H+ [m/z] 436,93;
- 25 5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.511, M+H+ [m/z] 422,90;
- 5-{5-[N-(2-cianoetil)-N'-metil-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.271, M+H+ [m/z] 433,89;
- 30 5-[5-(N-isopropil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.412, M+H+ [m/z] 422,90;

5-[5-(N-dimetilaminocarbonil-metil)-N'-metil-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 tiempo de retención [min] 1.044, M+H+ [m/z] 465,93.

5-[5-(2-hidroxi-metil-piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min]  
 1.159, M+H+ [m/z] 464,94;

5 5-[5-(morfolina-4-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, y

5-[5-[N-(2-hidroxi-etil)-N'-(2-bromo-etil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de  
 retención

[min] 1.250, M+H+ [m/z] 517,80; y

5-[5-[N-(2-hidroxi-etil)-N'-(2-bromo-etil)-aminosulfonil]-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol;

10 5-[5-[2-(N,N'-dietilaminometil)-piperidina-4-il]sulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de  
 retención

[min] 0,967, M+H+ [m/z] 520,06;

5-[5-(1-metil-piperazina-4-il)-sulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min]

0,848, M+H+ [m/z] 449,93;

15 5-[5-(N-metil-aminosulfonil)-2,4-hidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.011, M+H+

[m/z] 380,82;

5-[5-[N-(piridina-4-il)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0,784,

M+H+ [m/z] 443,88.

De forma análoga se obtienen los compuestos

20 5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min]

1.441, M+H+ [m/z] 402,48;

5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min]

1.395, M+H+ [m/z] 406,45.

### Ejemplo 9

25 De forma análoga al ejemplo 8, al hacer reaccionar 5-(5-clorosulfonil-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-metil-fenil)-  
 1H-pirazol ("D1")

con

anilina,

bencilamina,

30 N,N'-dietilamina,

etilamina,

amoníaco,

se obtienen los compuestos

5-[5-(N-fenil-aminosulfonyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol,

5-[5-(N-benzyl-aminosulfonyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol,

5-[5-(N,N'-diethyl-aminosulfonyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol,

5 5-[5-(ethylaminosulfonyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol,

5-[5-(aminosulfonyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol,

y a través de la disociación del éter, se obtienen los compuestos

5-[5-(N-fenil-aminosulfonyl)-2,4-dihydroxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.438, M+H+ [m/z] 422,47; y

10 5-[5-(N-fenil-aminosulfonyl)-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.662, M+H+ [m/z] 436,50;

5-[5-(N-benzyl-aminosulfonyl)-2,4-dihydroxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.483, M+H+ [m/z] 436,50; y

5-[5-(N-benzyl-aminosulfonyl)-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min]

15 1.702, M+H+ [m/z] 436,50;

5-[5-(N,N'-diethyl-aminosulfonyl)-2,4-dihydroxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.497, M+H+ [m/z] 402,48; y

5-[5-(N,N'-diethyl-aminosulfonyl)-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.790, M+H+ [m/z] 416,51;

20 5-[5-(ethylamino-sulfonyl)-2,4-dihydroxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.423, M+H+ [m/z] 374,43; y

5-[5-(ethylamino-sulfonyl)-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.156, M+H+ [m/z] 388,46;

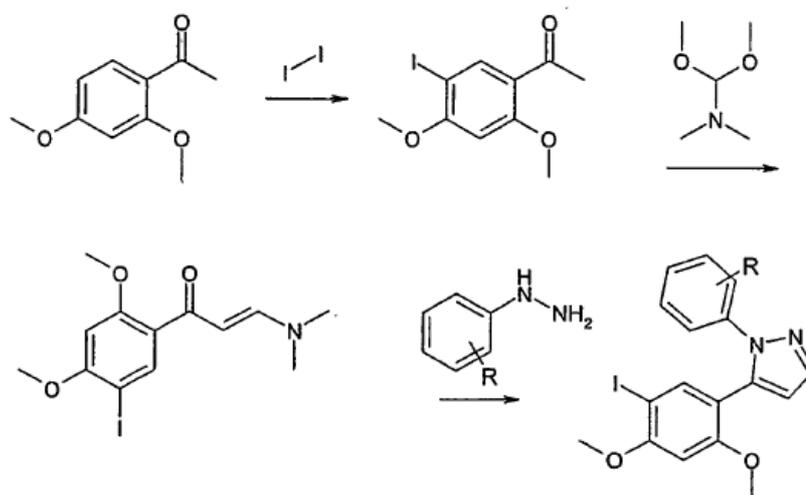
5-[5-(amino-sulfonyl)-2,4-dihydroxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.573, M+H+ [m/z]

25 346.38 y

5-[5-(amino-sulfonyl)-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol, tiempo de retención [min] 1.864, M+H+ [m/z] 360,40.

### Ejemplo 10

Esquema general de reacción para preparar compuestos de iodo de la fórmula I



Preparación de 5-(5-iodo-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol:

5 10.1 Una solución de 90,1 g de 2,4-dimetoxiacetofenona en 2,5 L de acetonitrilo, a temperatura ambiente, es mezclada con 63,45 g de yodo y, a continuación, con 88,57 g de selectfluor, y es agitada durante 2,5 horas. Se procesa del modo habitual y, después de la cristalización, a partir de 400 ml de metanol, se obtienen 166 g de 2,4-dimetoxi-5-iodo-acetofenona ("E1").

10.2 Una mezcla de 18,3 g de "E1" y 50 ml de N,N-dimetilformamida-dimetilacetal es hervida a reflujo en el separador de agua durante 16 horas (170°). Se separa en disolvente, se mezcla con 100 ml de éter MTB y se separan los cristales. Se obtienen 15,5 g de (E)-3-dimetilamino-1-(5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil)-propenona ("E2").

10 10.3 Una solución de 8,05 g de "E2" y 4,0 g de (2-cloro-fenil)-hidrazina hidrocloreto en 50 ml de etanol es hervida a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción es limpiada cromatográficamente (ISCO / 330 g columna;petroleter/acetato etílico : 10/90 a 1/1).

Se obtienen 8,4 g de 5-(5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, ("E2a").

15 A través de la disociación del éter, con tribromuro de boro, se obtiene 5-[5- iodo-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

De forma análoga, al hacer reaccionar "E2" con

(2-fluorfenil)-hidrazina

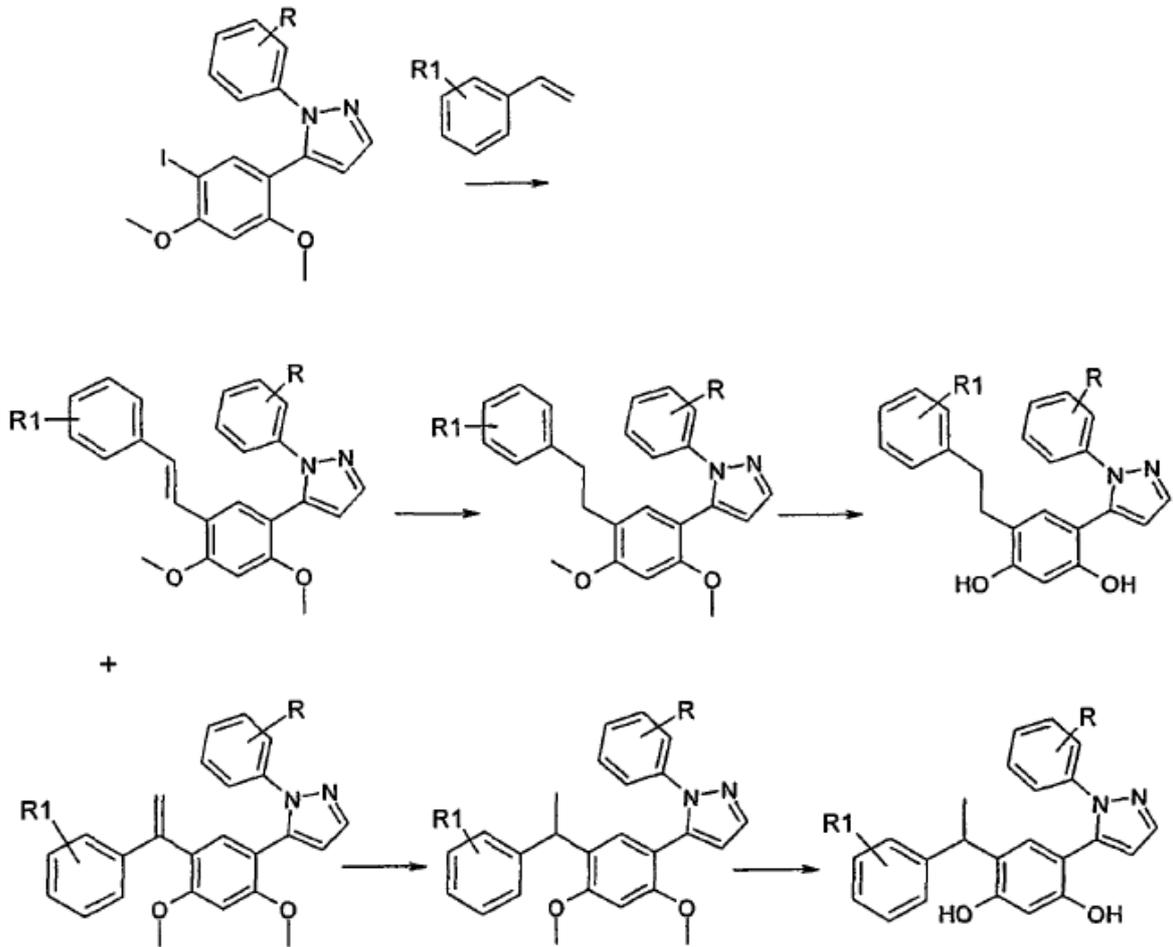
se obtiene el compuesto

5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol ("E3a") y, a través de la disociación del éter,

20 5-[5-iodo-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol ("E3"), M+H+ [m/z] 397.16.

### Ejemplo 11

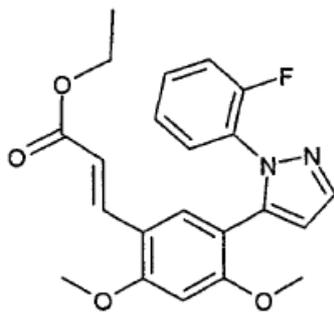
Esquema general para preparar compuestos de la fórmula I mediante la reacción de Heck



11-A

Preparación de 5-[5-carboxietil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol y 5-[5-metoxicarbonietil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol:

- 5 11.A.1 Una mezcla de 1,061 g de "E3a", 250,29 mg de etacrilato, 0,7 ml de trietilamina, 22,45 mg de paladio( II)-acetato (47% Pd), 30,74 mg de tri-*o*-tolilfosfina y 5 ml de acetonitrilo es irradiada en el microondas durante 30 minutos a 160°. La mezcla de la reacción es mezclada con tolueno y extraída varias veces con agua. La fase orgánica es secada y concentrada. El producto es limpiado cromatográficamente (ISCO /40 g columna; petroleter/acetato etílico : 4/1 a 1/1).
- 10 Se obtienen 0,7 g de 3-{5-[2-(2-fluorfenil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dimetoxifenil}-ácido acrílico-éster etílico ("E4") como mezcla de isómeros (E/Z) en una proporción de 95/5;



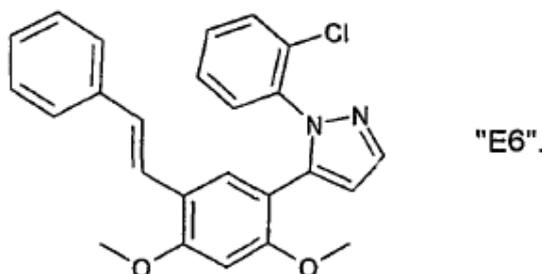
"E4".

11.A.2 Una mezcla de 383 mg de "E4", 400 mg de Pd-C-5% (56% agua) y 10 ml de THF es hidrogenada 16 horas a 1,4 bar y a temperatura ambiente en un equipo BÜCHI. Después de la separación del catalizador y de retirar el disolvente se obtienen 398,4 mg de 5-[5-(2-etoxicarboniletil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol ("E5").

5 11.A.3 A través de la disociación del éter, de forma análoga al ejemplo 8.3, se obtiene una mezcla de 73 mg de 5-[5-(2-carboxietil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 343.33 y 356 mg de 5-[5-(2-metoxicarboniletil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 357.35.

#### 11.B

11.B.1 De forma análoga al ejemplo 11.A.1, al hacer reaccionar "E2a" con estireno se obtiene el compuesto 5-[5-estirilo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E6")



10 11.B.2 A partir de "E6", a través de hidrogenación, se obtiene el compuesto 5-[5-(2-feniletil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol y, en base a ello, a través de disociación del éter, el compuesto 5-[5-(2-feniletil)-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.872, M+H+ [m/z] 391.87.

De forma análoga se obtienen los compuestos

15 5-[5-estiril-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

a partir de ello, mediante hidrogenación, 5-[5-(2-feniletil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de la disociación del éter, 5-[5-(2-feniletil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 375.41.

20 Como producto secundario, durante la disociación del éter, se produce el compuesto 5-[5-(2-fenil-2-metoxi-etil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 405.44.

A partir de 5-[5-estiril-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, a través de disociación del éter, se obtiene 5-[5-estiril-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol, M+H+ [m/z] 373.40.

#### 11.C

25 11.C.1 De forma análoga al ejemplo 11.A.1, al hacer reaccionar "E2a" con 4-vinilpiridina se obtiene el compuesto 5-[5-[2-(piridina-4-il)-vinil]-2,4-dimetoxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E7").

11.C.2 A partir de "E7", a través de hidrogenación con Pt-C-5% como catalizador, se obtiene el compuesto 5-[5-[2-(piridina-4-il)-etil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de disociación del éter, el compuesto 5-[5-[2-(piridina-4-il)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.397, M+H+ [m/z] 392.86.

30 A través de la disociación del éter, a partir de "E7" se obtiene el compuesto 5-[5-[2-(piridina-4-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

#### 11.D

35 De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 2-vinilpiridina se obtiene el compuesto 5-[5-[2-(piridina-2-il)-vinil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("E8"). A través de hidrogenación y de la subsiguiente disociación del éter, se obtiene a partir de ello el compuesto 5-[5-[2-(piridina-2-il)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 0.702, M+H+ [m/z] 392.86.

## 11.E

De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 4-fluorestireno se obtienen los compuestos 5-[5-(4-fluor-estirilo)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E9") y 5-[5-[1-(4-fluorfenil)-vinil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol. A través de hidrogenación y de la subsiguiente disociación del éter, se obtiene a partir de "E9" el compuesto 5-[5-[2-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.882, M+H+ [m/z] 409.86.

## 11.F

De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 3-fluorestireno se obtienen los compuestos 5-[5-(3-fluor-estirilo)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E10") y 5-[5-[1-(3-fluorfenil)-vinil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol. A través de hidrogenación y de la subsiguiente disociación del éter, se obtiene a partir de "E10" el compuesto 5-[5-[2-(3-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.895, M+H+ [m/z] 409.86.

## 11.G

De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 2-fluorestireno se obtienen los compuestos 5-[5-(4-fluor-estirilo)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E11") y 5-[5-[1-(2-fluorfenil)-vinil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol. A través de hidrogenación y de la subsiguiente disociación del éter, se obtiene a partir de "E11" el compuesto 5-[5-[2-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.866, M+H+ [m/z] 409.86.

## 11.H

A partir de 700 mg de "E9", a través de hidrogenación en THF añadiendo 1,8 g de Pt-C-5% después de 30 horas junto con hidrogenación del enlace doble, se obtiene también una dechloración completa. Después de la separación del catalizador y de retirar el disolvente se obtienen 470 mg de 5-[5-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol. Después de la disociación del éter, se obtiene a partir de ello 5-[5-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.874, M+H+ [m/z] 375.41

## 11.I.

De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 3-nitroestireno se obtienen los compuestos

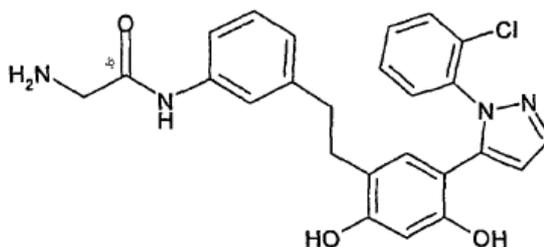
5-[5-(3-nitro-estirilo)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E12").

A través de hidrogenación, a partir de "E12", se obtiene el compuesto 5-[5-[2-(3-aminofenil)-etil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E13").

A través de acilación con cloruro de trifluoroacetilo y de la subsiguiente disociación del éter, a partir de "E13" se obtiene el compuesto

5-[5-[2-(3-trifluoroacetamidofenil)-etil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

Al hacer reaccionar "E13" con BOC-glicina y de la subsiguiente disociación del grupo BOC, como también de los éteres metílicos se obtiene

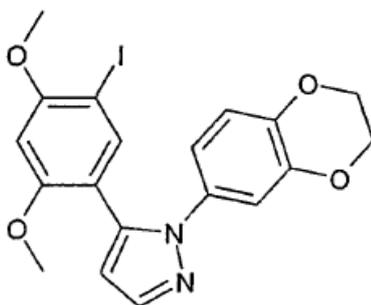


11.J

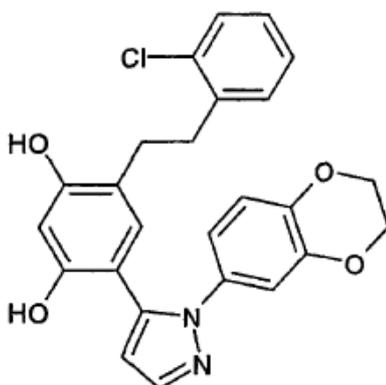
De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 3-carboxiestireno se obtiene el compuesto 5-[5-(3-carboxi-estirilo)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de hidrogenación, 5-[5-[2-(3-carboxifenil)-etil]-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol. A través de la disociación del éter se obtiene 5-[5-[2-(3-carboxifenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

**Ejemplo 12:**

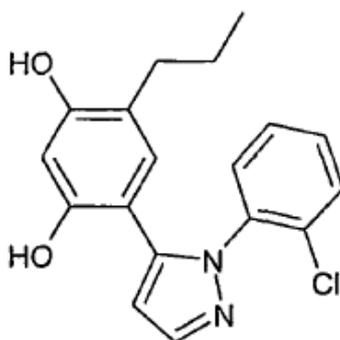
12.1 De forma análoga al ejemplo 10 se obtiene el compuesto 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2,3-dihidro-benceno[1,4]dioxina-6-il)-1H-pirazol



10 De forma análoga al ejemplo 11, a partir de ello, haciendo reaccionar con 11 1-cloro-2-vinilbenceno, hidrogenación y la subsiguiente disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-[5-[2-(2-clorofenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2,3-dihidro-benceno[1,4]dioxina-6-il)-1H-pirazol



15 12.2 De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con propeno, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-[5-propil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol



12.3 De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con metilenciclopropano, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-{5-ciclo-propil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol

5 12.4 De forma análoga, al hacer reaccionar 5-[5-iodo-2,4-dimetoxifenil]-1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol con 2-metil-1-buteno, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-{5-(2-metilbutil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol.

12.5 De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con 2-fluorpropeno, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-{5-(2-fluorpropil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

10 12.6 De forma análoga, al hacer reaccionar 5-[5-iodo-2,4-dimetoxifenil]-1-(2,3-dihidro-benceno[1,4]dioxina-6-il)-1H-pirazol con 4-viniltolueno, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-{5-[2-(4-metilfenil)-acetileno-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2,3-dihidro-benceno[1,4]dioxina-6-il)-1H-pirazol.

12.7 De forma análoga, al hacer reaccionar "E2a" con isopropenilbenceno, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-{5-(2-fenil-propil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

15 12.8 De forma análoga, al hacer reaccionar 5-[5-iodo-2,4-dimetoxifenil]-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol con isopropenilbenceno, hidrogenación y disociación del éter, se obtiene el compuesto 5-{5-(2-fenil-propil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol.

### Ejemplo 13

Esquema general de reacción para preparar compuestos de la fórmula I, en donde

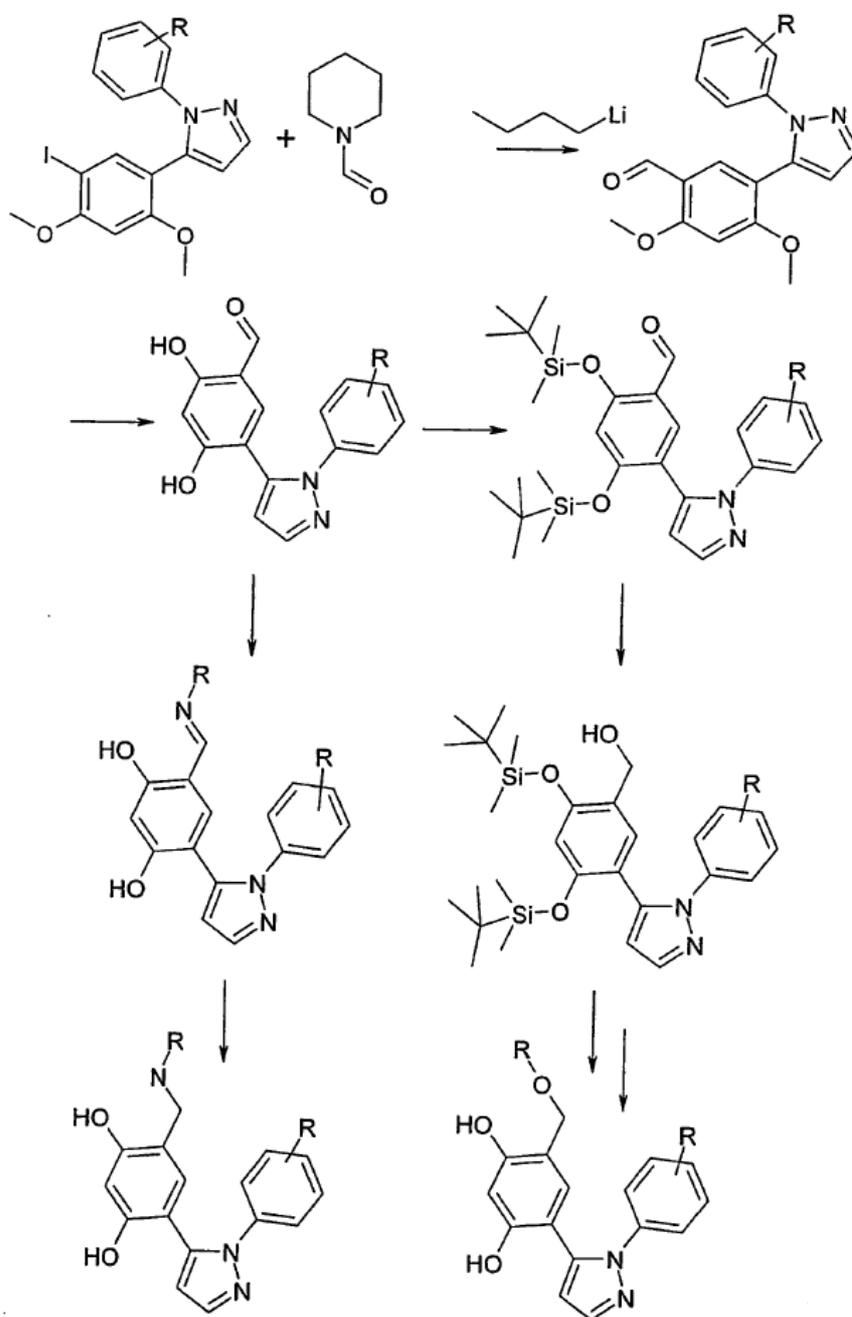
$R^2$  designa  $-(CH_2)_r-X-(CH)_s-R$ ,

R designa Ar ó Het,

20 X designa NH, NA u O,

r designa 1,

s designa 0 ó 1



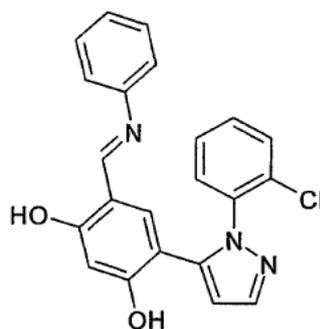
13.A

13.A.1 Una solución de 1 g de "E2a" es enfriada en 10 ml de THF a  $-70^{\circ}$ . Se agregan por goteo 1.6 ml de butil-litio (solución al 15% en peso en n-hexano), donde la temperatura es mantenida entre  $-70$  y  $-60^{\circ}$ . Se agita durante 30 minutos. Se agregan por goteo 0,25 ml de N-formilpiperidina y se calienta a  $-15^{\circ}$ . Se mezcla a modo de un goteo con ácido hidrocloclorhídrico semiconcentrado y se extrae con éter MTB. Se secan las fases orgánicas.

Después de retirar el disolvente se obtiene 5-[5-formil-2,4-dimetoxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E2b").

13.A.2 Después de la disociación del éter con  $\text{BBr}_3$ , a partir de "E2b", se obtiene el compuesto 5-[5-formil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E2c").

10 13.A.3 Al hacer reaccionar "E2c" con anilina (formación de la base de Schiff) se obtiene el compuesto



13.A.4 A través de la reducción del enlace doble, en condiciones estándar, se obtiene 5-[5-fenilaminometil- 2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol.

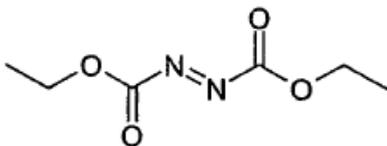
De forma análoga se obtiene el compuesto 5-[5-fenilaminometil-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol.

5 13.B

13.B.1 A través de la eterificación de "E2c" con terc.-butil-dimetilsililcloruro, en condiciones estándar, se obtiene 5-[5-formil-2,4-di-(terc.-butil-dimetilsiloxi)-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E2d").

13.B.2 A través de la reducción del grupo formil en "E2d" con NaBH<sub>4</sub>, en condiciones estándar, se obtiene 5-[5-hidroximetil- 2,4-di-(terc.-butil-dimetilsiloxi)-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("E2e").

10 13.B.3 A través de la reacción de "E2e", fenol, trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo ("DEAD")



en una reacción de Mitsunobu, se obtiene el compuesto 5-[5-fenoximetil-2,4-di-(terc.-butil-dimetilsiloxi)- fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol. A través de la disociación del éter con HCl en dioxano, a partir de ello, se obtiene 5-[5-fenoximetil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

15 De forma análoga se obtiene el compuesto 5-[5-fenoximetil-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol.

13.C

13.C.1 De forma análoga a 13.B.3, al hacer reaccionar "E2e" con tiofenol, PPh<sub>3</sub> y DEAD se obtiene el compuesto - [5-feniltiometil-2,4-di-(terc.-butil-dimetilsiloxi)-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de la disociación del éter, se obtiene 5-[5-feniltiometil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

20 De forma análoga se obtienen los compuestos

5-[5-feniltiometil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(4-metoxi-feniltiometil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol.

A partir de 5-[5-feniltiometil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol y

5-[5-(4-metoxi-feniltiometil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

25 a través de oxidación simple, se obtiene

5-[5-fenilsulfinilmetil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol y

5-[5-(4-metoxi-fenilsulfinilmetil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol.

A partir de 5-[5-feniltiometil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol y

5-[5-(4-metoxi-feniltiometil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

a través de oxidación con perborato sódico en ácido acético, en condiciones estándar, se obtienen los compuestos

5-[5-fenilsulfonilmetil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol y

5 5-[5-(4-metoxi-fenilsulfonilmetil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol.

#### Ejemplo 14

14.A

10 14.A.1 Una mezcla de 440,6 mg de "E2a", 153 ml de tiofenol, 194,3 mg de yoduro de cobre(I), 139,6 mg de N,N-dimetilglicinhidrocloruro, 651,6 mg de carbonato de cesio y 4 ml de 1,4-dioxana es agitada durante 50 horas a 90°. Después del procesamiento habitual se obtiene 510 mg de 5-[5-fenilsulfanil-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("F1").

14.A.2 A partir de "F1", a través de la reacción con BBr<sub>3</sub> en diclorometano, se obtiene una mezcla a partir de 5-[5-fenilsulfanil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.767, M+H+ [m/z] 395.88 y 5-[5-fenilsulfanil-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 2.021, M+H+ [m/z] 409.91.

15 14.A.3 A través de la oxidación de 5-[5-fenilsulfanil-2-hidroxi-4-metoxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol con perborato sódico en ácido acético, se obtiene 5-[5-fenilsulfonil-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de la disociación del éter, se obtiene 5-[5-fenilsulfonil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.403, M+H+ [m/z] 427.88.

14.B

20 14.B.1 De forma análoga a 14.A.1, al hacer reaccionar "E2a" con 2-fluorbencilamina,

alcohol bencílico,

(piridina-4-il)-metanotiol,

anilina,

3-fluorfenil-metanotiol,

25 (piridina-2-il)-metilamina,

4-alcohol fluor bencílico,

se obtienen los compuestos

5-[5-(2-fluorbencilamino)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-(5-benciloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

30 5-[5-(piridina-4-il-metilsulfanil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-(5-fenilamino-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(3-fluorfenilmetilsulfanil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de oxidación simple, se obtiene

5-[5-(3-fluorfenilmetilsulfanil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

35 5-[5-(piridina-2-il-metilamino)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-[5-(4-fluorbenciloxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

14.B.2 A través de la disociación del éster, a partir de los compuestos obtenidos en 14.B.1, se obtienen los siguientes derivados de

dihidroxi-pirazol

- 5 5-[5-(2-fluorbencilamino)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-benciloxi-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(piridina-4-il-metilsulfanil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenilamino-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(3-fluorfenilmetilsulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 10 5-[5-(piridina-2-il-metilamino)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(4-fluorbenciloxi)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

14.C

De forma análoga, al hacer reaccionar 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-fenil-1H-pirazol con 4-fluorfenil-metanotiol, se obtiene el compuesto

- 15 5-[5-(4-fluorfenilmetilsulfanil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-fenil-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de oxidación con perborato,  
 5-[5-(4-fluorfenilmetilsulfonil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-fenil-1H-pirazol.

A partir de ello, a través de la disociación del éter, se obtiene 5-[5-(4-fluorfenilmetil-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-fenil-1H-pirazol.

- 20 De forma análoga, a partir de 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(3-etil-fenil)-1H-pirazol y 3-fluortiofenol  
 se obtiene el compuesto  
 5-[5-(3-fluorfenilsulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(3-etilfenil)-1H-pirazol.

14.D

De forma análoga, al hacer reaccionar 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol con tiofenol

- 25 se obtiene el compuesto  
 5-[5-fenilsulfanil-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de la disociación del éter,  
 5-(5-fenilsulfanil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol.

14.E

De forma análoga, al hacer reaccionar 5-[5-iodo-2,4-dimetoxifenil]-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol con 2-fluortiofenol

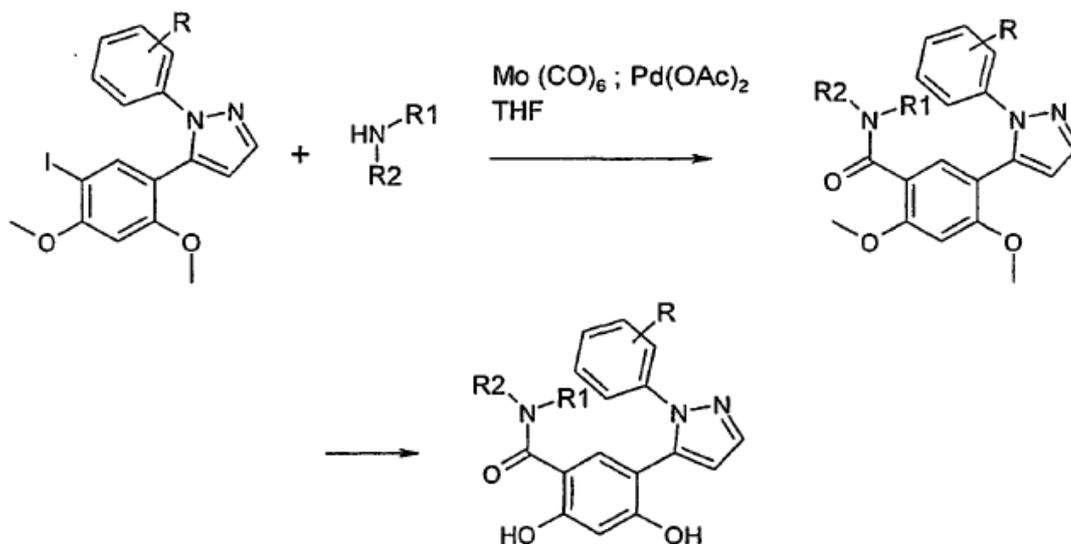
- 30 se obtiene el compuesto  
 5-[5-(2-fluor-fenilsulfanil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol; a partir de ello, a través de la disociación del mono éter,  
 5-[5-(2-fluor-fenilsulfanil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol y, a partir de ello, a través de

reducción H<sub>2</sub> con Pd/C como catalizador, se obtiene el compuesto

5-[5-(2-fluor-fenilsulfanil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(4-amina-fenil)-1H-pirazol.

### Ejemplo 15

5 Esquema general de reacción para preparar compuestos de la fórmula I, en donde R<sup>2</sup> designa un grupo amida insustituido o sustituido



15.A

15.A.1 Una mezcla de 176,3 mg de "E2a", 123,6 ml de dietilamina, 3 mg de paladio(II)acetato (47% Pd), 179,1 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 2 ml de THF y 105,6 mg de molibdeno hexacarbonilo es irradiada durante 1 hora a 120° en el microondas. Después del procesamiento habitual se obtiene 5-[5-(N,N-dietilaminocarbonil)-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("G1").

15.A.2 A través de la disociación del éter con BBr<sub>3</sub>, a partir de "G1", se obtiene el compuesto 5-[5-(N,N-dietilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

15.B. De forma análoga, a partir de "E2a" y

15 anilina,

metilamina,

dimetilamina,

etilamina,

N-propil-N-metilamina,

20 N-ciclopentil-N-metilamina,

se obtienen los compuestos

5-(5-fenilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-etilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,

5-[5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min]

1.325, M+H+ [m/z] 386.85;

5-[5-(N-ciclopentil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol.

- 5 15.C De forma análoga, a partir de 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-cloro-5-fluor-fenil)-1H-pirazol y C-benceno[1,3]dioxol-5-ilmetilamina, se obtiene el compuesto

5-[5-{N-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)metil]aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-5-fluor-fenil)-1H-pirazol,

15.D De forma análoga, a partir de 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol y N-etil-N-metilamina, se obtiene el compuesto

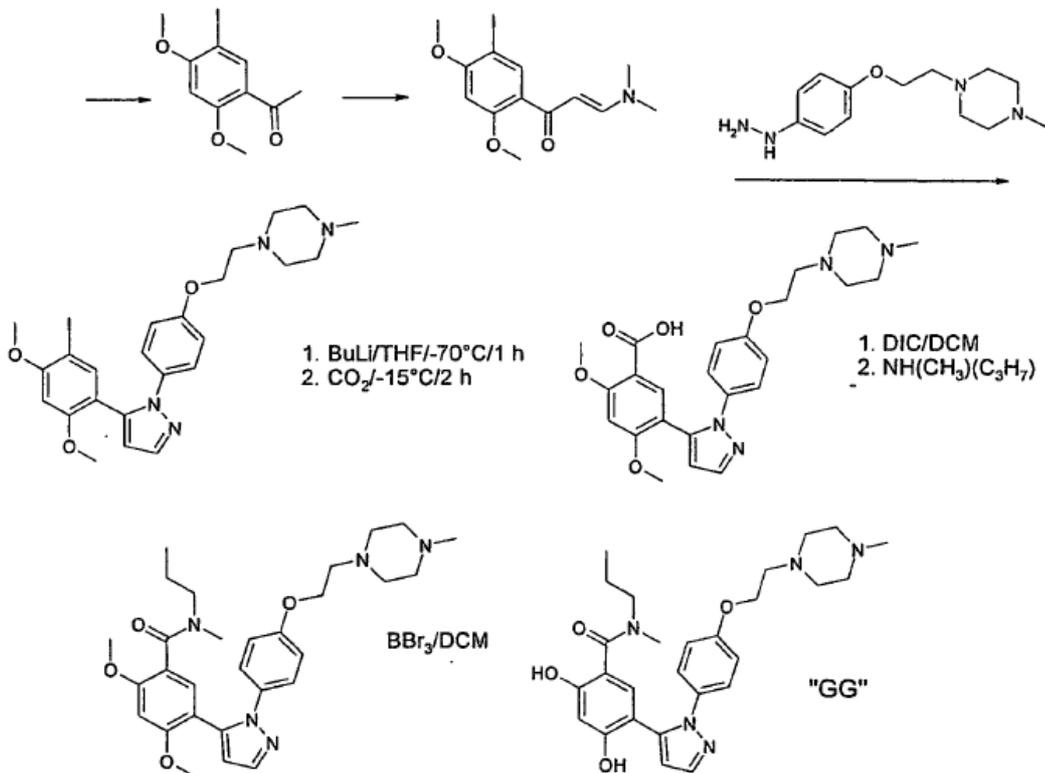
- 10 5-[5-(N-etil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol.

15.E De forma análoga, a partir de 5-[5-iodo-2,4-dimetoxi-fenil]-1-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirazol y N-butil-N-metilamina, se obtiene el compuesto

5-[5-(N-butil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirazol.

15.F La preparación del compuesto 5-[5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-{4-[2-(4-metil-

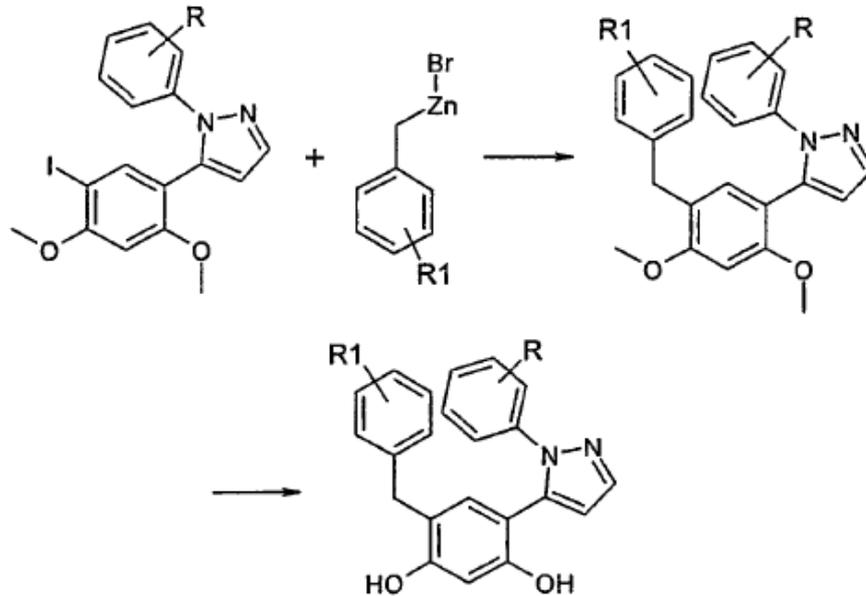
- 15 piperazina-1-il)-etoxi]-fenil}-1H-pirazol ("GG") tiene lugar de forma análoga a como se muestra en el siguiente esquema de reacción



"GG": tiempo de retención [min] 0.97, M+H+ [m/z] 494.61.

**Ejemplo 16**

Esquema general de reacción para preparar compuestos de la fórmula I, en donde R<sup>2</sup> designa un grupo bencilo insustituido o sustituido

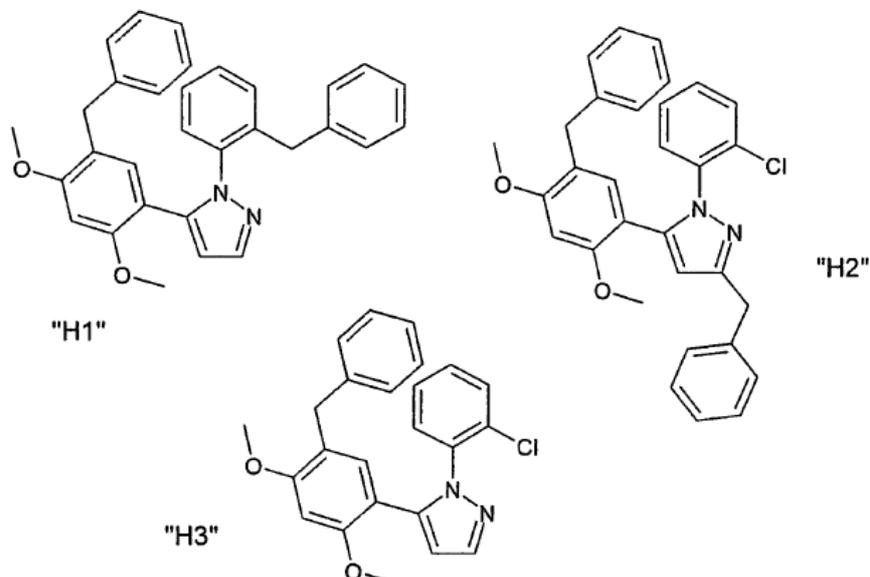


5 16.A

16.A.1 A 2,5 ml de bromuro de bencil zinc (0,5 M en THF) se agregan 41 mg de PdCl<sub>2</sub>(dppf) y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A continuación se añade a modo de goteo una solución de 440,6 mg de "E2a" en 3 ml de THF y se agita 30 minutos a 45°, después 1 hora a 65°. Se refrigera, se vierte en una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y se procesa del modo habitual.

10 Se obtiene una mezcla de 3 compuestos que pueden ser separados cromatográficamente (ISCO / 120 g columna; petroleter/acetato etílico : 95/5 a 60/40).

Se obtienen 185 mg de "H1", 188 mg de "H2" y 190 mg de "H3"



16.A.2 A partir de "H1", a través de la disociación del éter con BBr<sub>3</sub> se obtiene el compuesto 5-(5-bencil-2,4-dihidroxi-fenil)-

1-(2-bencil-fenil)-1H-pirazol, M+H<sup>+</sup> [m/z] 433,52.

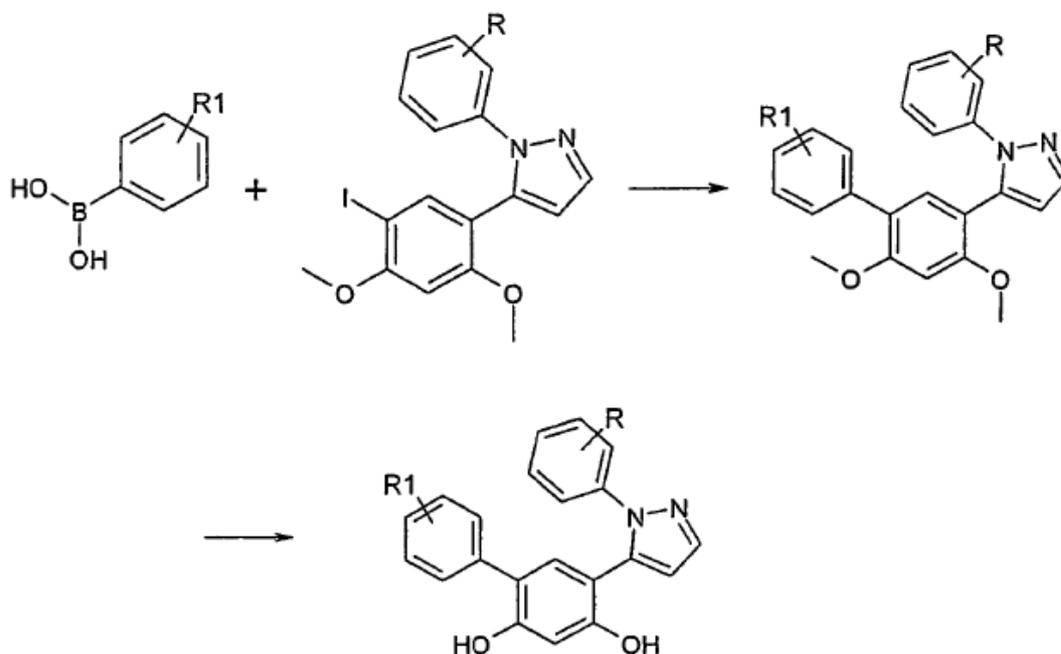
16.A.3 A partir de "H3", a través de la disociación del éter con BBr<sub>3</sub> se obtiene el compuesto 5-(5-bencil-2,4-dihidroxi-fenil)-

5

1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.741, M+H<sup>+</sup> [m/z] 377,84.

### Ejemplo 17

Esquema general de reacción para preparar compuestos de la fórmula I, en donde R<sup>2</sup> designa un grupo fenilo insustituido o sustituido



10

17.A

17.A.1 Una mezcla de 170,7 mg de ácido fenilborónico, 616,9 mg de "E2a", 10 ml de propanol, 1,79 mg de paladio(II) acetato, 3,1 mg de trifetilfosfina, 2 ml de una solución de carbonato sódico y 1,2 ml de agua son calentados 16 horas en una atmósfera de N<sub>2</sub> y es calentada a reflujo. Se refrigera, se procesa del modo habitual y se obtiene 5-(5-fenil-2,4-dimetoxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol ("K1").

15

17.A.2 A través de la disociación del éter con BBr<sub>3</sub>, a partir de "K1", se obtiene el compuesto 5-(5-fenil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol, tiempo de retención [min] 1.675, M+H<sup>+</sup> [m/z] 363,82.

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

### Ejemplo A: Recipientes de inyección

Una solución de 100 g de una sustancia activa conforme a la invención y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

20

### Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de una sustancia activa conforme a la invención se funde 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 sustancia activa.

**Ejemplo C: Solución**

- 5 Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa conforme a 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 doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8 y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D: Ungüento**

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa conforme a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

10 **Ejemplo E: Comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

**Ejemplo F: Grageas**

- 15 De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

2 kg de sustancia activa son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

20 **Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de sustancia activa conforme a la invención es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

Bibliografía complementaria:

- 25 Argon Y y Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Vol. 10, pp. 495-505.
- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.
- 30 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.
- 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.
- 35 Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ y 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.
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L y Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.
- 40 Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezos 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 ed. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.

- Conroy SE y 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 y Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol.5, pp. 3305-3312.
- 5 Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.
- 10 Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C 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 y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.
- 15 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.
- 20 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC y 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 y Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- 25 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, y Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bisacetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG y Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 30 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.
- 35 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S y Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts", *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol.56, pp. 538-539.
- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT y 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.
- 40 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche 1, Catelli M y Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- Marcu MG, Schulte TW y 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.
- 45 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB y Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.

- Neckers L, Schulte TW y Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol.17, pp. 4829-4836.
- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.
- 10 Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.
- 15 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260-266.
- Rutherford SL y 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 y Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol.13, pp. 1435-1448.
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D y Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.
- 25 Schulte TW y Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- 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.
- 30 Smith DF, Whitesell L y Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D y Donner DB. 1995 "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.
- 35 Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU y 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 y Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol.36, pp. 305-315.
- Tytell M y Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, pp. 267-287.
- 40 Uehara U, Hori M, Takeuchi T y 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.
- 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 y 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.

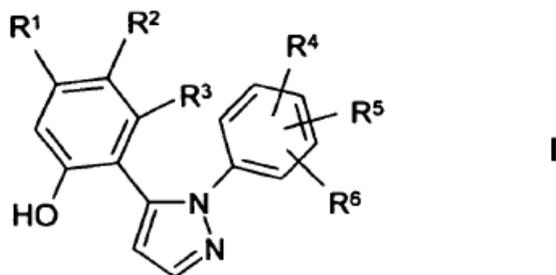
Yorgin y otros 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), pp. 2915-2923.

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

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

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5  $R^1$  designa 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> ó CH<sub>3</sub>,

$R^2$ ,  $R^3$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan 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, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>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>N(Ar)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(Het)<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH(Ar)CH<sub>3</sub>, CONAR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NA (CH<sub>2</sub>CONAA'), SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>Ar), SO<sub>2</sub>NA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN], SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>Ar), (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>S(O)<sub>m</sub>Ar, CH=CH-Ar, CHO, COA ó R<sup>12</sup>,

10

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan 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>N(Ar)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(Het)<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OA ó O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het,

15

20  $R^4$  y  $R^5$  de forma conjunta designan también OCH<sub>2</sub>O u OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,

A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser 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' de forma conjunta designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono C, que puede ser sustituida por CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, y/o donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NH, NR<sup>8</sup>, NCOR<sup>8</sup> ó NCOOR<sup>8</sup>,

Alk designa alqueno con 2-6 átomos de C,

R<sup>7</sup> designa 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<sup>8</sup> designa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalqueno 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 ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C, donde 1-3 grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe ó NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

35

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, de forma conjunta, designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup>, NCOR<sup>8</sup> ó NCOOR<sup>8</sup>,

Ar designa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, fenilo, CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, -[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>.COOR<sup>11</sup> y/o -O[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>.COOR<sup>11</sup>,

- 5 Het designa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>11</sup>, CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, =S, =NR<sup>11</sup> y/u =O (oxígeno de carbonilo),

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

R<sup>12</sup> designa cicloalquilo con 3-7 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-12 átomos de C,

Hal designa F, Cl, Br ó I,

- 10 m designa 0, 1 ó 2,

n designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

o designa 1, 2 ó 3

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 15 2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> designa OH, OCH<sub>3</sub> ó SH,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

- 20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONHHet, NH<sub>2</sub>, NHA, NHAr, NHHet, NAA', S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar, 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, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH(Ar)CH<sub>3</sub>, CONAR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>CONAA'), SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>Ar), SO<sub>2</sub>NA[(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CN], SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>Ar), (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NHAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NAAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>S(O)<sub>m</sub>Ar ó R<sup>12</sup>,

- 25 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

- 30 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NHCOA, NHCOAr, NHCOHet, OH, OA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OA u O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>Het,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

- 35 A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>8</sup> y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R<sup>7</sup>, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, A y A' de forma conjunta designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono C, que puede ser sustituida por CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, y/o donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O, N, NH ó NR<sup>8</sup>,

- 40 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

A, A<sup>1</sup> respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o Br, Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

R<sup>7</sup> designa 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>,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

R<sup>8</sup> designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C-, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

A, A<sup>1</sup> respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o por Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

Ar designa un fenilo insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A, OR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>COA, NR<sup>11</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>11</sup>, y/o -[C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>11</sup>,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

Het designa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 2 átomos de N, O y/u O, que puede ser mono o di-sustituido por A,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

R<sup>1</sup> designa OH, OCH<sub>3</sub> ó SH,

- 5  $R^2$ ,  $R^3$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, A,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nCOOH$ ,  $(CH_2)_nCOOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CONAA'$ ,  $CONHAr$ ,  $CONHHet$ ,  $NH_2$ ,  $NHA$ ,  $NHAr$ ,  $NHHet$ ,  $NAA'$ ,  $S(O)_mA$ ,  $S(O)_mAr$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $SO_2NHAr$ ,  $SO_2NAAr$ ,  $SO_2NHHet$ ,  $CONH(CH_2)_oHet$ ,  $NH(CH_2)_oHet$ ,  $O(CH_2)_oAr$ ,  $S(O)_m(CH_2)_oHet$ ,  $S(O)_m(CH_2)_oAr$ ,  $(CH_2)_oCH(Ar)CH_3$ ,  $CONAR^{12}$ ,  $SO_2NA(CH_2CONAA')$ ,  $SO_2NH(CH_2Ar)$ ,  $SO_2NA[(CH_2)_oCN]$ ,  $SO_2NA(CH_2Ar)$ ,  $(CH_2)_oNHAr$ ,  $(CH_2)_oNAAr$ ,  $(CH_2)_oOAr$ ,  $(CH_2)_oS(O)_mAr$  ó  $R^{12}$ ,
- $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, CN,  $NO_2$ , A,  $(CH_2)_nAr$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CONAA'$ ,  $CONHAr$ ,  $NH_2$ ,  $NHA$ ,  $NAA'$ ,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr$ ,  $NHCOHet$ ,  $OH$ ,  $OA$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $CONH(CH_2)_oAr$ ,  $NHCO(CH_2)_oAr$ ,  $NHCO(CH_2)_oOA$  u  $O(CH_2)_oHet$ ,
- $R^4$  y  $R^5$  de forma conjunta designan también  $OCH_2O$  u  $OCH_2CH_2O$ ,
- 10 A,  $A'$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados por O, S,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NH$ , N  $R^8$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o  $R^7$ , Alk o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, A y  $A'$  de forma conjunta designan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono C, que puede ser sustituida por  $CH_2OH$ ,  $CH_2Br$ ,  $CH_2NEt_2$ , y/o donde un grupo  $CH_2$  puede ser reemplazado por O, N,  $NH$  ó  $NR^8$ ,
- 15  $R^7$  designa  $COOR^9$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NHCOR^9$ ,  $NHCOOR^9$  u  $OR^9$ ,
- $R^8$  designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,
- $R^9$ ,  $R^{10}$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H o alquilo con 1-5 átomos de C-, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,
- 20 Ar designa un fenilo insustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal, A,  $OR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}COA$ ,  $NR^{11}CO(CH_2)_oR^{11}$  y/o  $-[C(R^{11})_2]_n-COOR^{11}$ ,
- Het designa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser mono o di-sustituido por A,
- $R^{11}$  designa H o A,
- 25  $R^{12}$  designa cicloalquilo con 3-7 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-12 átomos de C,
- Hal designa F, Cl, Br o I,
- m designa 0, 1 ó 2,
- n designa 0, 1, 2, 3 ó 4,
- o designa 1, 2 ó 3
- 30 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
14. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo
- 5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2-hidroxi-4-metil-5-cloro-fenil)-1-fenil-1H-pirazol,
- 35 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(2-hidroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol,

- 5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
5 5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)-1H-pirazol,  
10 5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-metil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol,  
15 5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-fluor-fenil)-1-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
20 5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol,  
25 5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol,  
30 5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3-cloro-2-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2-idroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol,

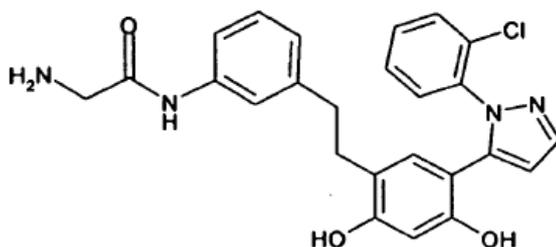
- 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(2-cloro-5-trifluormetilfenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol, 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
 5 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-carboxi-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-fenil-1H-pirazol,  
 10 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
 15 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-metoksi-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-metil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-ciano-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
 20 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-trifluormetil-2-nitrofenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2-idroxi-4-metoksi-fenil)-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 25 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(3-cloro-2-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(2-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
 30 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxifenil)-1-(3-idroxi-fenil)-1H-pirazol,

- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-carboxi-fenil)-1H-pirazol,  
5 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-fenil-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
10 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-idroxi-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirazol,  
15 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-metil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-ciano-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-trifluormetil-2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
20 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-benzoilo-amino-fenil)-1H-pirazol,  
25 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-acetil-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-(4-propionil-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-[4-(butiril-amino)-fenil]-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-[4-(piridina-4-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol,  
5-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-[4-(fenil-acetil-amino)-fenil]-1H-pirazol,  
30 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-benzoilo-amino-fenil)-1H-pirazol,  
5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-acetil-amino-fenil)-1H-pirazol,

- 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-(4-propionil-amino-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(butiril-amino)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(piridina-4-il-carbonil-amino)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(fenil-acetil-amino)-fenil]-1H-pirazol,
- 5 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-(4-carboxi-fenil)-1H-pirazol, 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(bencil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(metil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(etil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dibenciloxi-fenil)-1-[4-(propil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,
- 10 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(bencil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(metil(-amino-carbonil)-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(etil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-[4-(propil-amino-carbonil)-fenil]-1H-pirazol,
- 15 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
15. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo
- 5-(5-aminosulfonil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-etil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-N'-dietil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 20 5-[5-(piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-fenil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-fenil-aminosulfonil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-[N-(2-fluorfenil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-[N-(3-fluorfenil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 25 5-[5-[N-(4-fluorfenil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-[N-(piridina-3-il)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(3-hidroximetil-piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(3-bromo metil-piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-bencil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 30 5-[5-(N-bencil-N'-metil-aminosulfonil)-2-metoxi-4-hidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-N'-dimetil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-(2-bromoetil)-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

- 5-[5-(N-ciclohexil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-(2,3-dibromo-propil)-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-butil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5 5-[5-[N-(2-cianoetil)-N'-metil-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-isopropil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-[N-(dimetilaminocarbonil-metil)-N'-metil-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(2-hidroxi-metil-piperidina-1-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 10 5-[5-(morfolina-4-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol y
- 5-[5-[N-(2-hidroxi-etil)-N'-(2-bromo-etil)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-[N-(2-hidroxi-etil)-N'-(2-bromo-etil)-aminosulfonil]-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol;
- 5-[5-[2-(N,N'-dietilaminometil)-piperidina-4-il]sulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(1-metil-piperazina-4-il)-sulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 15 5-[5-(N-metil-aminosulfonil)-2,4-hidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-[N-(piridina-4-il)-aminosulfonil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-fenil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 20 5-[5-(N-fenil-aminosulfonil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-bencil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-bencil-aminosulfonil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N-dietil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(N,N'-dietil-aminosulfonil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 25 5-[5-(etilamino-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(etilamino-sulfonil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(amino-sulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-[5-(amino-sulfonil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(5-iodo-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,
- 30 5-(5-iodo-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,
- 5-(5-carboxietil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,

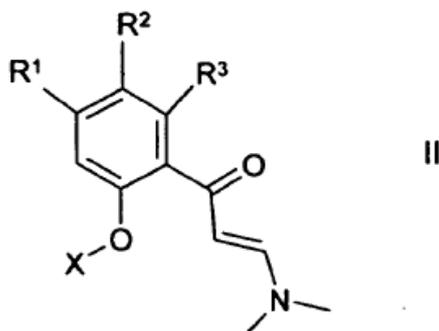
- 5-[5-metoxicarboniletil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(2-feniletil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(2-feniletil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(2-fenil-2-metoxi-etil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5 5-[5-estiril-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(piridina-4-il)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(piridina-4-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(piridina-2-il)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 10 5-{5-[2-(3-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(2-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-fenil-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(3-(aminometilcarbonilamino)fenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol



- 15 5-{5-[2-(3-carboxifenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(2-clorofenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-il)-1H-pirazol,  
 5-{5-propil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol  
 5-{5-ciclopropilmetil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-(2-metilbutil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(3-metilfenil)-1H-pirazol,  
 20 5-{5-(2-fluorpropil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-[2-(4-metilfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-il)-1H-pirazol,  
 5-{5-(2-fenil-propil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-(2-fenil-propil)-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-aminofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-fenilaminometil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 25 5-{5-fenilaminometil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenoximetil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

- 5-(5-fenoximetil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-feniltiometil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-{5-feniltiometil-2,4-dihidroxi-fenil}-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(4-metoxi-feniltiometil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5 5-[5-fenilsulfinilmetil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(4-metoxi-fenilsulfinilmetil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-fenilsulfonilmetil-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(4-metoxi-fenilsulfonilmetil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenilsulfanil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 10 5-(2-fenilsulfanil-2- hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-fenilsulfonil-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenilsulfonil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(2-fluorbencilamino)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-benciloxi-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 15 5-[5-(piridina-4-ilmetilsulfanil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenilamino-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(3-fluorfenilmetilsulfinil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(piridina-2-ilmetilamino)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(4-fluorbenciloxi)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 20 5-[5-(4-fluorfenilmetilsulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-fenil-1H-pirazol,  
 5-[5-(3-fluorfenilsulfonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(3-etilfenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenilsulfanil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(3-metilfenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(2-fluor-fenilsulfanil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(2-fluor-fenilsulfanil)-2-hidroxi-4-metoxi-fenil]-1-(4-amil-fenil)-1H-pirazol,  
 25 5-[5-(N,N-dietilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenilaminocarbonil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-etilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol,  
 30 5-[5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-[5-(N-ciclopentil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,

- 5-5-{N-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)metil]aminocarbonil}-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-5-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-etil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-butil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-{4-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etoxi]-fenil}-  
 5 1H-pirazol,  
 5-(5-bencil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-bencil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-bencil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(5-fenil-2,4-dihidroxi-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 10 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
16. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo
- 5-5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-propil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 15 5-5-(N-isopropil-N'-metil-aminosulfonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-[2-(4-fluorfenil)-etil]-2,4-dihidroxi-fenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol,  
 5-(2,4-dihidroxi-fenil-5-cloro-fenil)-1-(2-fluor-fenil)-1H-pirazol,  
 20 5-(2,4-dihidroxi-5-bromo-fenil)-1-(2-etil-fenil)-1H-pirazol,  
 5-5-(N-propil-N-metilaminocarbonil)-2,4-dihidroxifenil]-1-{4-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etoxi]-fenil}-1H-pirazol,  
 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
17. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula según las reivindicaciones 1-16, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque
- 25 a) un compuesto de la fórmula II

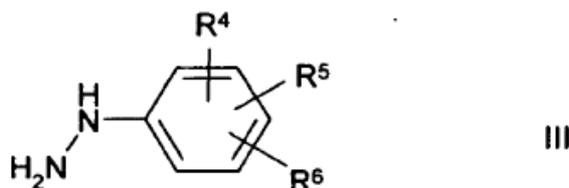


en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  designan lo indicado en la reivindicación 1,

y X designa H o metilo,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



5

en donde

$R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  designan lo indicado en la reivindicación 1,

el compuesto resultante por la disociación del éter, en donde X designa metilo, eventualmente, a continuación,

se convierte en un compuesto de la fórmula I, en donde X designa H,

10 y/o porque en un compuesto de la fórmula I, uno o varios radical(es)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  se convierten en uno o varios radical(es)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ ,

por ejemplo,

i) reduciendo un grupo nitro a un grupo amino,

ii) hidrolizando un grupo éster a un grupo carboxi,

15 iii) convirtiendo un grupo amino, a través de una aminación reductiva, en un amino alquilado,

iv) convirtiendo un grupo carboxi en un grupo sulfonamidocarbonil,

v) transformando un cloruro de ácido en una amida,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

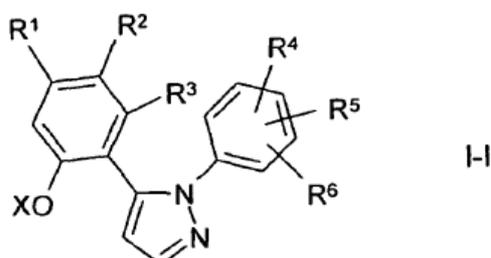
20 18. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-16, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

25 19. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1-16, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas, para estimular la regeneración nerviosa, para inhibir el crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis tumoral, para la protección de las células normales contra la toxicidad causada por quimioterapia, para el tratamiento de enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación.

30

20. Utilización conforme a la reivindicación 19, donde las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular,

- carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, limfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.
21. Utilización según la reivindicación 19, donde el patógeno viral de las enfermedades virales se seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).
22. Utilización según la reivindicación 19, donde las enfermedades inducidas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.
23. Utilización según la reivindicación 19, donde las enfermedades asociadas a la angiogénesis son retinopatías diabéticas, hemangiomas, angiogénesis endometrial y tumoral.
24. Utilización según la reivindicación 19, donde las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.
25. Utilización según la reivindicación 19, donde las enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación son la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.
26. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-16, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.
27. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto según las reivindicaciones 1-16 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,
- y
- (b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.
28. Compuestos intermedios de la fórmula I-I,



en donde

R<sup>1</sup> designa OCH<sub>3</sub>, OBzl, OAc, p-metoxibenciloxi o I,

$R^2, R^3$  designan H

$R^4, R^5, R^6$ , respectivamente de forma independiente el uno del otro, designan H, Hal, CN,  $NO_2$ , A, COOH, COOA,  $NH_2$ , OH, OA ó  $SO_2NH_2$ ,

X designa  $CH_3$ , Bzl, Ac o p-metoxibencil,

- 5 A designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, o o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

así como sus sales.