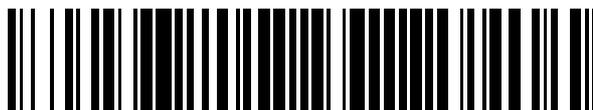


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 517**

51 Int. Cl.:

C07D 231/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 409/14 (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: **18.07.2006 E 06776283 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 1917248**

54 Título: **Derivados de 1-acildihidropirazol**

30 Prioridad:

16.08.2005 DE 102005038537

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

19.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;
SCHADT, OLIVER y
BLAUKAT, ANDRÉE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 517 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-acildihidropirazol

Antecedentes de la invención

5 La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la producción de fármacos.

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos, en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de cinasas, en particular de las tirosina cinasas y/o serina/treonina cinasas, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades debidas a cinasa.

10 La presente invención se refiere en particular a compuestos y al uso de compuestos, en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de Met cinasa.

15 Uno de los mecanismos principales mediante los que se provoca la regulación celular es mediante la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que a su vez modulan rutas bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteínas representa un proceso a través del cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula, lo que finalmente da como resultado una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se solapan, tal como se deduce de la existencia de muchas proteína cinasas así como de fosfatasa. La fosforilación de proteínas aparece principalmente en los restos serina, treonina o tirosina, y por tanto las proteínas cinasas se clasificaron según su especificidad del sitio de fosforilación, es decir las serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Dado que la fosforilación es un proceso tan extendido en las células y
20 dado que los fenotipos celulares se ven influenciados en su mayor parte por la actividad de estas rutas, actualmente se asume que varios estados patológicos y/o enfermedades son atribuibles o bien a una activación divergente o bien a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de cinasas. Por consiguiente, se prestó una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos, que pueden modular su actividad (artículo de revisión, véase: Weinstein-Oppenheimer *et al.* *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

25 El papel del receptor de tirosina cinasa, Met, en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente de HGF (*hepatocyte growth factor*, factor de crecimiento de hepatocitos) se describe por S. Berthou *et al.* en *Oncogene*, vol. 23, n.º 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en ese documento, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para la lucha contra el cáncer. Otro inhibidor de Met cinasa para la terapia contra el cáncer se describe por J.G. Christensen *et al.* en *Cancer Res.*
30 2003, 63(21), 7345-55. H. Hov *et al.* en *Clinical Cancer Research* vol. 10, 6686-6694 (2004) informan de un inhibidor de tirosina cinasa adicional para la lucha contra el cáncer. El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, va dirigido contra el receptor de HGF, c-Met. Además se informa allí que HGF y Met contribuyen considerablemente al proceso maligno de diferentes formas de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple.

35 Por tanto es deseable la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina cinasas y/o serina/treonina cinasas, en particular de la Met cinasa, y constituyen un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

40 En particular, la presente invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met cinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por Met cinasa, tales como angiogénesis, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, tales como degeneración macular debida a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis,
45 glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, curación de heridas, rechazo de un trasplante, enfermedades metabólicas y del sistema inmunitario, también enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, a este respecto también inestabilidad y penetrabilidad (permeabilidad) y similares en mamíferos.

50 Pueden tratarse tumores sólidos, en particular tumores de crecimiento rápido, con inhibidores de Met cinasa. A estos tumores sólidos pertenecen la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar, entre los que se encuentra el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

La presente invención va dirigida a procedimientos para la regulación, modulación o inhibición de la Met cinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en relación con actividad Met cinasa no regulada o alterada. En particular, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también pueden utilizarse en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para proporcionar en determinadas quimioterapias contra el cáncer existentes efectos aditivos o sinérgicos, y/o pueden usarse para restablecer la eficacia de determinadas irradiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes.

Además, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para aislar y para estudiar la actividad o expresión de Met cinasa. Además, son adecuados en particular para el uso en procedimientos de diagnóstico para enfermedades en relación con actividad Met cinasa no regulada o alterada.

Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción antiproliferativa *in vivo* en un modelo de tumor de xenotrasplante. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes. La prevención de la proliferación se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, reducir las reestenosis asociadas con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Para la identificación de una ruta de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes rutas de transmisión de señales, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos que interactúan entre sí para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transmisión de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de la mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En caso de existir una unión inhibidora no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

5 Hay muchas enfermedades que están asociadas a una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés incluyen las siguientes afecciones, pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes afecciones, en las que hay proliferación y/o migración de células del músculo liso y/o células inflamatorias en la capa de la íntima de un vaso, dando como resultado una circulación limitada en este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas de la neoíntima. Entre las enfermedades de trasplante-vasculares oclusivas de interés se encuentran la aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria tras trasplante, estenosis de trasplante venoso, reestenosis de prótesis perianastomótica, reestenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis y similares.

Estado de la técnica

Otros 4,5-dihidropirazoles para la lucha contra el cáncer se describen en el documento WO 03/079973 A2.

Derivados de quinolina se dan a conocer como inhibidores de Met cinasa en el documento EP 1 411 046 A1.

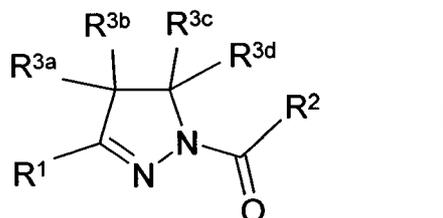
15 Se conocen derivados de pirrol-indolina como inhibidores de Met cinasa por el documento WO 02/096361 A2.

Los compuestos 1-bencilcarbonil-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (n.º CA 312607-55-9) y 1-bencilcarbonil-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (n.º CA 350707-73-2) son conocidos (sin ninguna referencia bibliográfica más).

Sumario de la invención

20 El objeto de la solicitud se refiere a la definición de las reivindicaciones; cualquier divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones sirve sólo para fines informativos.

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



en la que

R¹ significa Ar o Het,

25 R² significa -[C(R⁴)₂]_n-Ar o -[C(R⁴)₂]_n-Het,

R³, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} significan en cada caso independientemente entre sí H o A,

R⁴ significa H, A u OR³,

30 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl y/o Br, y/o en el que uno o dos grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

35 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_pN(R³), O[C(R³)₂]_pHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_pN(R³), NHCOO[C(R³)₂]_pN(R³), NHCOO[C(R³)₂]_pHet¹, CHO y/o COA,

Het significa un heterociclo saturado, insaturado o aromático, con uno, dos o tres núcleos, con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o puede estar sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂,

$O[C(R^3)_2]_pN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CHO , COA , $=S$, $=NH$, $=NA$ y/u $=O$ (oxígeno carbonílico),

- 5 Het¹ significa un heterociclo saturado, con un núcleo, con de 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar sustituido una o dos veces con A, OA, OH, Hal y/u $=O$ (oxígeno carbonílico),
- Hal significa F, Cl, Br o I,
- m significa 0, 1 ó 2,
- n significa 1 ó 2,
- p significa 1, 2, 3 ó 4,

10 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, estando exceptuados los compuestos 1-bencilcarbonil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol y 1-bencilcarbonil-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol.

15 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos.

Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención así como los denominados compuestos de profármaco.

20 Por derivados de profármaco se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desintegran rápidamente en el organismo para dar los compuestos eficaces según la invención.

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

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

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

30 tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración.

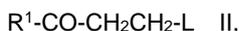
La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

35 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

40 a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R¹ tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1 y L Cl, Br, I o significa un grupo OH libre o derivado funcionalmente de manera que puede reaccionar,

con hidrazina y un compuesto de fórmula III



en la que R^2 tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1,

o

5 b) para la producción de compuestos de fórmula I,

en la que R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} significan H,

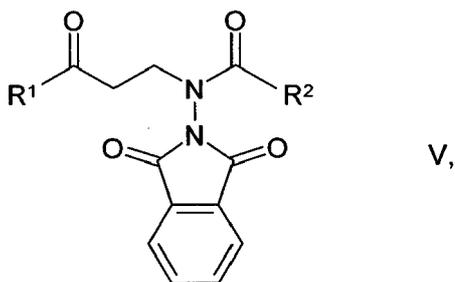
i) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV



en la que R^2 tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1,

10 o

ii) se hace reaccionar un compuesto de fórmula V

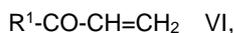


en la que R^1 y R^2 tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1,

con hidrazina o metilhidrazina,

15 o

iii) se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI



en la que R^1 tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1,

con hidrazina y un compuesto de fórmula VII

20 $L\text{-CO-R}^2 \quad \text{VII,}$

en la que R^2 tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1 y

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado funcionalmente de manera que puede reaccionar,

o

c) para la producción de compuestos de fórmula I,

25 en la que

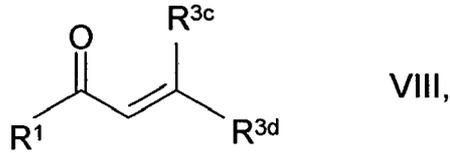
R^{3a} , R^{3b} significan H,

R^{3c} significa H o A,

R^{3d} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3c} o R^{3d} signifique A,

se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIII



en la que

R¹ y A tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1,

R^{3a}, R^{3b} significan H,

R^{3c} significa H o A,

10 R^{3d} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3c} o R^{3d} signifique A,

con hidrazina y un compuesto de fórmula III,

o

d) para la producción de compuestos de fórmula I,

15 en la que

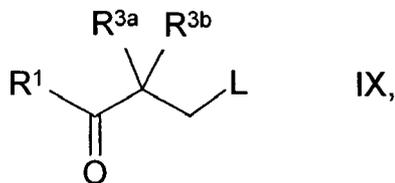
R^{3c}, R^{3d} significan H,

R^{3a} significa H o A,

R^{3b} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3a} o R^{3b} signifique A,

20 se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX



en la que

R¹ y A tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1,

R^{3c}, R^{3d} significan H,

25 R^{3a} significa H o A,

R^{3b} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3a} o R^{3b} signifique A,

y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado funcionalmente de manera que puede reaccionar,

con hidrazina y un compuesto de fórmula III,

y/o

- 5 se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación los restos R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

10 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo.

15 A significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Cicloalquilo significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

20 Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilamino-propoxi-carbonilamino)-fenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitro-fenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetil-aminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

35 En una forma de realización adicional, Ar significa preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, OR³, N(R³)₂, CN, NO₂, SR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O(CH₂)_pN(R³), O(CH₂)_pHet¹, NHCOO[C(R³)₂]_pHet¹, NHCONH(CH₂)_pN(R³) y/o NHCOO(CH₂)_pN(R³).

40 Het significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalililo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

50 A pesar de sustituciones adicionales, Het por tanto puede significar, por ejemplo, también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-

1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo) o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1*H*-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

En una forma de realización adicional, Het significa preferiblemente un heterociclo saturado, insaturado o aromático, con uno, dos o tres núcleos, con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, NH₂ y/u =O (oxígeno carbonílico).

15 Het¹ significa preferiblemente un heterociclo saturado, con un núcleo, con de 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar sustituido una o dos veces con =O (oxígeno carbonílico). Het¹ significa de manera especialmente preferible piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo o imidazolidinilo, pudiendo estar los restos también sustituidos una o dos veces con =O.

20 Het² significa preferiblemente benzo[1,2,5]tiadiazolilo, indolilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, furilo o benzodioxolilo, pudiendo estar los restos sustituidos una o dos veces con Hal.

R¹ significa preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, OA, OH, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, SA y/o NHSO₂A, o tienilo o furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1*H*-quinazolinilo, dibenzofuranilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo, indolilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indolilo o 3-amino-1*H*-indazolilo no sustituido o sustituido una vez con Hal.

25 R² significa preferiblemente -[C(R⁴)₂]_n-Ar' o -[C(R⁴)₂]_n-Het², en el que

Ar' significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, OH, OA, CN, NHCOA, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O(CH₂)_pN(R³), O(CH₂)_pHet¹, NHCOO[C(R³)₂]_pHet¹, NHCONH(CH₂)_pN(R³) y/o NHCOO(CH₂)_pN(R³),

30 Het¹ significa un heterociclo saturado, con un núcleo, con de 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar sustituido una o dos veces con A y/u =O (oxígeno carbonílico),

Het² significa un heterociclo aromático o insaturado, con uno, dos o tres núcleos, con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal y/u =O.

Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera especialmente preferible F o Cl.

35 Para toda la invención es aplicable que todos los restos que aparecen múltiples veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

40 Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

Los compuestos de partida de fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

45 Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II en primer lugar con hidrazina, preferiblemente hidrato de hidrazina.

En los compuestos de fórmula II, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado de manera que puede reaccionar, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C

(preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

5 A la disolución de reacción se le añade entonces un ácido carboxílico de fórmula III. La reacción tiene lugar preferiblemente en presencia de un agente de deshidrogenación, como por ejemplo una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida ("DAPECI"), además anhídrido del ácido propanofosfónico (véase Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

10 La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte. El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre -5° y 90°, de manera especialmente preferible entre 20° y 60°C.

15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tal como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Es especialmente preferible el diclorometano y/o DMF.

20 Pueden obtenerse más preferiblemente compuestos de fórmula I, en la que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} significan H, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV.

La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, tal como se indicó anteriormente. Se prefiere especialmente acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

25 La reacción tiene lugar por regla general en presencia de un agente que se une a un ácido, preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanelina, piridina o quinolina.

También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, o de otra sal de un ácido débil de metales alcalino o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

30 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

Pueden obtenerse más preferiblemente compuestos de fórmula I, en la que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} significan H, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con hidrazina o metilhidrazina.

35 La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, tal como se indicó anteriormente. Es especialmente preferible el THF.

El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

40 Se obtienen los compuestos de fórmula V mediante la reacción de un compuesto de fórmula III con N-aminoftalimida y la posterior reacción del compuesto intermedio con un compuesto de fórmula II.

Pueden obtenerse más preferiblemente compuestos de fórmula I, en la que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} significan H, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con hidrazina y un compuesto de fórmula VII.

45 En los compuestos de fórmula VII, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado de manera que puede reaccionar como por ejemplo un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, tal como se indicó anteriormente. Es especialmente preferible el acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

La reacción tiene lugar por regla general en presencia de un agente que se une a un ácido, preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina.

5 También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, o de otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

Pueden obtener más preferiblemente compuestos de fórmula I,

10 en la que

R^{3a}, R^{3b} significan H,

R^{3c} significa H o A,

R^{3d} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3c} o R^{3d} signifique A,

15 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII,

en la que

R¹ y A tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

R^{3a}, R^{3b} significan H,

R^{3c} significa H o A,

20 R^{3d} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3c} o R^{3d} signifique A, con hidrazina y un compuesto de fórmula III.

La reacción tiene lugar preferiblemente mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII con hidrazina, preferiblemente hidrato de hidrazina, y la posterior adición de un compuesto de fórmula III.

25 La reacción tiene lugar preferiblemente en presencia de un agente de deshidrogenación, como por ejemplo una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida ("DAPECI"), además anhídrido del ácido propanofosfónico (véase Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

30 La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, tal como se indicó anteriormente. Preferiblemente se realiza la reacción en DMF. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre -5° y 90°, de manera especialmente preferible entre 20° y 60°C.

Pueden obtenerse más preferiblemente compuestos de fórmula I,

en la que

35 R^{3c}, R^{3d} significan H,

R^{3a} significa H o A,

R^{3b} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3a} o R^{3b} signifique A,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX,

en la que

R¹ y A tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

R^{3c}, R^{3d} significan H,

5 R^{3a} significa H o A,

R^{3b} significa H o A,

con la condición de que al menos uno de los restos R^{3a} o R^{3b} signifique A,

con hidrazina y un compuesto de fórmula III.

10 La reacción tiene lugar preferiblemente mediante la reacción de un compuesto de fórmula IX con hidrazina, preferiblemente hidrato de hidrazina, y la posterior adición de un compuesto de fórmula III.

La reacción tiene lugar preferiblemente en presencia de un agente de deshidrogenación, como por ejemplo una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida ("DAPECI"), además anhídrido del ácido propanofosfónico (véase Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

15 La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, tal como se indicó anteriormente. Preferiblemente se realiza la reacción en DMF. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre -5° y 90°, de manera especialmente preferible entre 20° y 60°C.

Sales farmacéuticas y otras formas

20 Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el

25 compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como

30 diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato,

35 nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato),

40 bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-

45 hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no representa ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las

50

5 sales de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (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), lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

10 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

15 Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

20 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

25 Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

30 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

35 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

40 En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

45 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

55 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen

una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

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

15 De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

20 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden obtenerse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en

microcápsulas. La formulación también puede obtenerse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como las sales y solvatos de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

20 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

25 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

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

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

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

45 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

50

Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma intestinal o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

20 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

25 El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional disuelta o en forma liofilizada.

30 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina cinasa. A estas enfermedades pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos (o angiogénesis), que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

35 La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento proceden del grupo carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma gástrico, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Un grupo adicional de formas de cáncer preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. También está comprendido el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, en la que está implicada la angiogénesis.

45 Una enfermedad de este tipo, en la que está implicada la angiogénesis, es una enfermedad ocular, tal como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares.

50 El uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención. A tales enfermedades inflamatorias pertenecen por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una

enfermedad condicionada por tirosina cinasa o de una afección condicionada por tirosina cinasa en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.

- 5 La presente invención comprende también el uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina.

10 Procedimientos para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares tales como retinopatía diabética y degeneración macular debida a la edad también forman parte de la invención. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención.

15 La expresión "enfermedades o afecciones condicionadas por tirosina cinasa" se refiere a estados patológicos, que dependen de la actividad de una o varias tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan o bien directamente o bien indirectamente en las rutas de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración así como diferenciación. A las enfermedades, que están asociadas con actividad tirosina cinasa, pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos, que fomenta el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

20 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, en particular tumores de crecimiento rápido.

Se prefiere especialmente el uso para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, que se ven influenciadas por la inhibición de Met cinasa mediante los compuestos según la reivindicación 1. En particular se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad, siendo la enfermedad un tumor sólido.

25 El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de los tumores del pulmón, del epitelio escamoso simple, de la vejiga, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

30 Además se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

35 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

40 El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede emplearse como terapia individual o adicionalmente al compuesto según la invención comprender una quimioterapia o radioterapia o intervención convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

45 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

50 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant),

antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;

5 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteínasa, tales como marimastato e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasa);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, que por ejemplo comprenden aquellos inhibidores de anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI I 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento procedente de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antioangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos, como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos, que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina- α v β 3 y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos, como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra la lista indicada anteriormente, como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;

25 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo por ejemplo enfoques para sustituir genes modificados, tal como enfoques de p53 modificado o de BRCA1 o BRCA2 modificado, de GDEPT (terapia *gene-directed enzyme pro-drug*, terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

30 (ix) enfoques de terapia inmunitaria, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques usando líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques usando anticuerpos antiidiotípicos.

Preferiblemente, pero no exclusivamente, los fármacos de la tabla 1 siguientes se combinan con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida	lomustina
	busulfán	procarbazona
	ifosfamida	altretamina
	melfalán	fosfato de estramustina
	hexametilmelamina	mecloretamina
	tiotepa	estreptozocina
	clorambucilo	temozolomida

	dacarbazina carmustina	semustina
Agentes de platino		
	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifalatoplatino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos		
	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcicidina (Taiho)

<p>Inhibidores de topoisomerasa</p>	<p>amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharna) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)</p>	<p>rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)</p>
<p>Antibióticos antitumorales</p>	<p>dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiomicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)</p>	<p>amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomicínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)</p>

ES 2 548 517 T3

Agentes antimetabólicos	<p>paclitaxel</p> <p>docetaxel</p> <p>colchicina</p> <p>vinblastina</p> <p>vincristina</p> <p>vinorelbina</p> <p>vindesina</p> <p>dolastatina 10 (NCI)</p> <p>rizoxina (Fujisawa)</p> <p>mivobulina (Warner-Lambert)</p> <p>cemadotina (BASF)</p> <p>RPR 109881A (Aventis)</p> <p>TXD 258 (Aventis)</p> <p>epotilona B (Novartis)</p> <p>T 900607 (Tularik)</p> <p>T 138067 (Tularik)</p> <p>criptoficina 52 (Eli Lilly)</p> <p>vinflunina (Fabre)</p> <p>auristatina PE (Teikoku Hormone)</p> <p>BMS 247550 (BMS)</p> <p>BMS 184476 (BMS)</p> <p>BMS 188797 (BMS)</p> <p>taxoprexina (Protarga)</p>	<p>SB 408075</p> <p>(GlaxoSmithKline)</p> <p>E7010 (Abbott)</p> <p>PG-TXL (Cell Therapeutics)</p> <p>IDN 5109 (Bayer)</p> <p>A 105972 (Abbott)</p> <p>A 204197 (Abbott)</p> <p>LU 223651 (BASF)</p> <p>D 24851 (ASTA Medica)</p> <p>ER-86526 (Eisai)</p> <p>combretastatina A4 (BMS)</p> <p>isohomohalicondrina-B (PharmaMar)</p> <p>ZD 6126 (AstraZeneca)</p> <p>PEG-Paclitaxel (Enzon)</p> <p>AZ10992 (Asahi)</p> <p>IDN-5109 (Indena)</p> <p>AVLB (Prescient NeuroPharma)</p> <p>azaepotilona B (BMS)</p> <p>BNP-7787 (BioNumerik)</p> <p>CA-4-Prodrug (OXIGENE)</p> <p>dolastatina 10 (NrH)</p> <p>CA-4 (OXIGENE)</p>
-------------------------	--	---

ES 2 548 517 T3

Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) 06-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclóhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloioximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)

ES 2 548 517 T3

Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitreinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchrovax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (GemVax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

<p>Agentes hormonales y antihormonales</p>	<p>estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona</p>	<p>prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina dicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoifeno (Eli Lilly)</p>
<p>Agentes fotodinámicos</p>	<p>talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina gadolinio (Pharmacyclics)</p>	<p>bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina</p>

ES 2 548 517 T3

<p>Inhibidores de tirosina cinasa</p>	<p>imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H₂10 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
<p>Diversos agentes</p>	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450,</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-acetilcisteína (agente de reducción,</p>

	<p>Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) tesmilifeno (agonista de histamina, YM BioSciences) histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p>	<p>Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF- kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodróxico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p>
--	--	--

	<p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)</p> <p>ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech)</p> <p>gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)</p> <p>triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)</p> <p>doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>ácido transretinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)</p> <p>apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)</p> <p>brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)</p>
--	---	---

Un tratamiento común de este tipo puede conseguirse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación utilizan los compuestos según la invención.

Ensayos

- 5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 descritos en los ejemplos se comprobaron en los ensayos descritos más abajo, y se encontró que presentan una acción inhibitoria de la cinasa. Por la bibliografía se conocen ensayos adicionales y podrían realizarse fácilmente por el experto (véase por ejemplo Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, In Vitro 18:538-549).

10 Medición de la actividad Met cinasa

La Met cinasa se expresa según las instrucciones del fabricante (Met, active, Upstate, n.º de catálogo 14-526) con el propósito de la producción de proteínas en células de insecto (Sf21; *S. frugiperda*) y la posterior purificación mediante cromatografía de afinidad como proteína humana recombinante "marcada con 6His N-terminal" en un vector de expresión de Baculovirus.

- 15 Para la medición de la actividad cinasa puede recurrirse a diferentes sistemas de medición disponibles. En el procedimiento de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el procedimiento Flashplate o la prueba de unión de filtro se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con ATP marcado radiactivamente (³²P-ATP, ³³P-ATP). En caso de existir una unión inhibitoria no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- 20 Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-anticuerpo se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

25 Procedimiento Flashplate (Met cinasa):

- Como placas de prueba sirven placas de microtitulación de 96 pocillos Flashplate^R de la empresa Perkin Elmer (n.º de cat. SMP200). En la placa de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de cinasa descrita más adelante. Se incuban Met cinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) con ³³P-ATP marcado radiactivamente en presencia y ausencia de sustancias de prueba en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente 3 h. Se detiene la reacción con 150 µl de una disolución de EDTA 60 mM. Tras incubar durante 30 min más a temperatura ambiente se succionan los sobrenadantes y se lavan los pocillos tres veces con en cada caso 200 µl de una disolución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad asociada tiene lugar por medio de un aparato de medición de centelleo (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer).

- 35 Como valor completo se usa la reacción de cinasa libre de inhibidor. Éste debería encontrarse aproximadamente en el intervalo de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se usa estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de los valores de inhibición (CI50) tiene lugar usando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de cinasa por pocillo:

- 30 µl de tampón de ensayo
- 40 10 µl de sustancia que va a someterse a prueba en tampón de ensayo con DMSO al 10%
- 10 µl de ATP (concentración final 1 µM en frío, ³³P-ATP 0,35 µCi)
- 50 µl de mezcla de Met cinasa/sustrato en tampón de ensayo;
- (10 ng de enzima/pocillo, 50 ng de pAGLT/pocillo)

Disoluciones usadas:

- 45 - tampón de ensayo:

HEPES 50 mM

cloruro de magnesio 3 mM

ortovanadato de sodio 3 μ M

5 cloruro de manganeso (II) 3 mM

ditiotreitól (DTT) 1 mM

pH= 7,5 (ajustar con hidróxido de sodio)

- disolución de detención:

Titriplex III (EDTA) 60 mM

10 - 33 P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met cinasa: Upstate, n.º de cat. 14-526, disolución madre 1 μ g/10 μ l; actividad espec. 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma n.º de cat. P1152

15 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺

20 ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por Electrospray) (M+H)⁺

APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

Tiempo de retención R_t [min]: La determinación tiene lugar con HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 mm² (n.º de ped. 1.51450.0001) de Merck

25 Gradiente: 5,0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4,4 min: A:B = 25:75,

de t = 4,5 min a t = 5,0 min: A:B = 0:100

Flujo: 3,00 ml/min

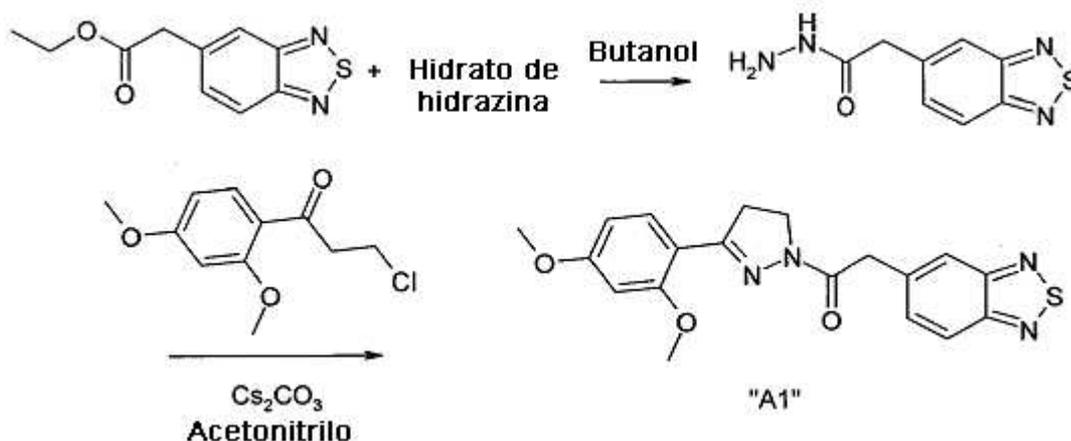
Eluyente A: agua + TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1%,

Eluyente B: acetonitrilo + 0,08% TFA

30 Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1

La producción de 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonyl)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol ("A1") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema

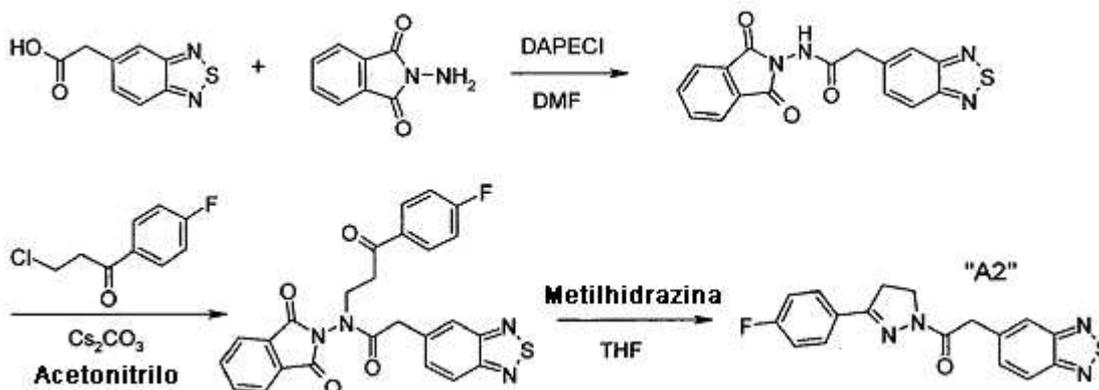


5 1.1 Se mezcla una disolución de 15,0 g (67,5 mmol) de éster etílico del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético en 40 ml de 1-butanol con 6,8 ml (140 mmol) de hidrato de hidrazina y se calienta la disolución generada 2 horas hasta ebullición. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se succiona el precipitado generado. Se lava el precipitado con etanol y se seca: hidrazida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético como cristales incoloros; ESI 209.

10 1.2 Se mezcla una suspensión de 104 mg (0,50 mmol) de hidrazida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético y 114 mg (0,5 mmol) de 3-cloro-1-(2,4-dimetoxi-fenil)-propan-1-ona en 4 ml de acetonitrilo con 326 mg (1,00 mmol) de carbonato de cesio y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción. Se evapora el filtrado y se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente: "A1" como cristales incoloros; ESI 383.

Ejemplo 2

La producción de 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ("A2") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



15 2.1 Se mezcla una disolución de 971 mg (5,00 mmol) de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético y 811 mg (5,00 mmol) de *N*-aminofthalimida con 1,25 g (6,5 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (DAPECI) y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se separa mediante filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca a vacío: 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida como cristales incoloros; ESI 339.

20 2.2 Se mezcla una disolución de 169 mg (0,50 mmol) de 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida y 93,3 mg (0,5 mmol) de 3-cloro-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona en 5 ml de acetonitrilo con 218 mg (0,67 mmol) de carbonato de cesio y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado: 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-*N*-[3-(4-fluorofenil)-3-oxo-propil]-acetamida como sólido incoloro; ESI 489. Este material se utiliza sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

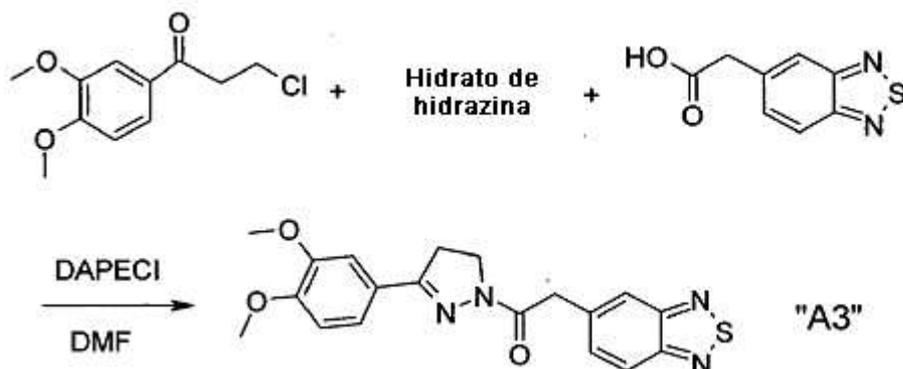
25

2.3 Se mezcla una disolución de 150 mg (0,37 mmol) de 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-

isoindol-2-il)-N-[3-(4-fluorofenil)-3-oxo-propil]-acetamida en 5 ml de tetrahidrofurano con 20,7 mg de metilhidrazina y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y se somete a cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo: "A2" como cristales incoloros; ESI 341.

Ejemplo 3

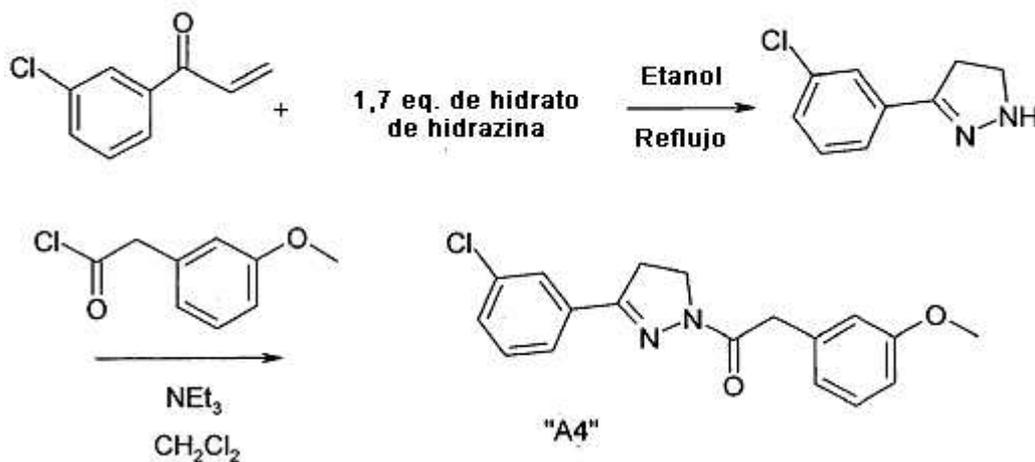
- 5 La producción de 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonyl)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol ("A3") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



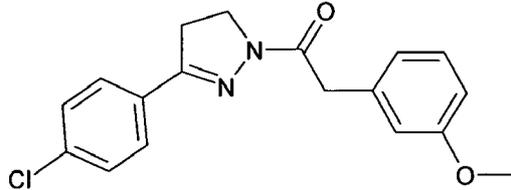
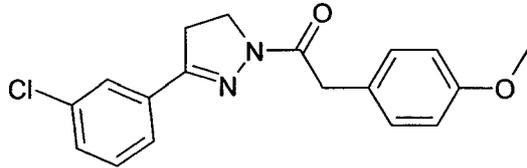
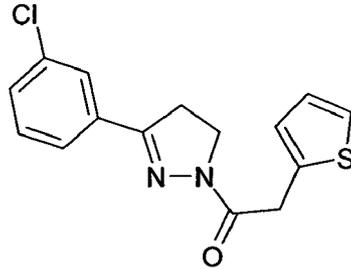
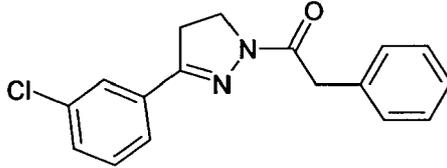
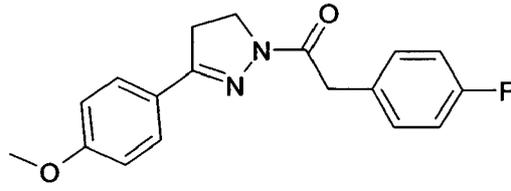
- 10 Se mezcla una disolución de 105 mg (2,1 mmol) de hidrato de hidrazina en 2 ml de DMF bajo nitrógeno con 229 mg (1,00 mmol) de 3-cloro-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propan-1-ona. Se calienta la mezcla de reacción bajo nitrógeno 1 hora hasta 50°C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 194 mg (1,00 mmol) de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético y 249 g (1,3 mmol) de DAPECl y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se separa mediante filtración el precipitado formado y se lava con agua. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa: "A3" como cristales incoloros; ESI 383.

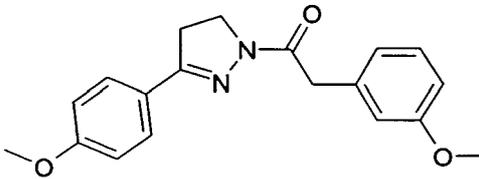
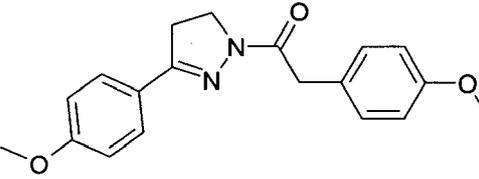
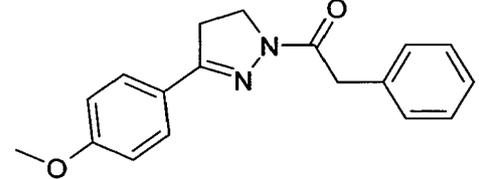
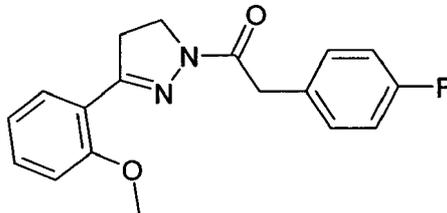
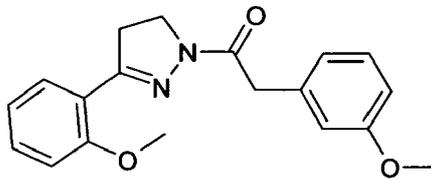
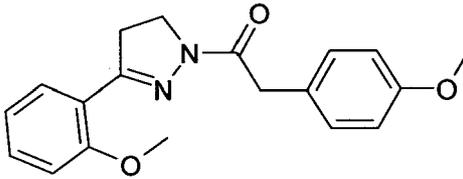
Ejemplo 4

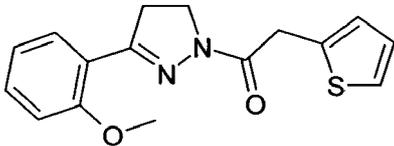
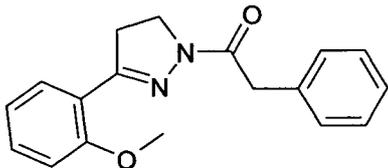
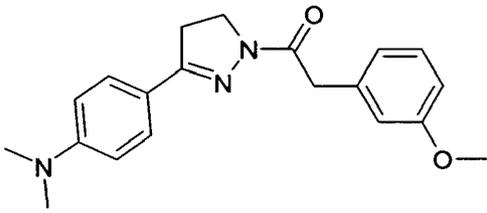
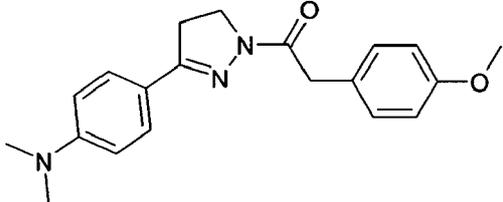
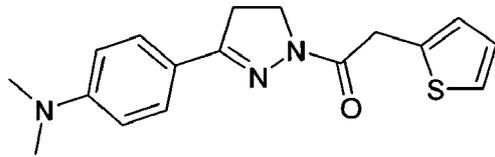
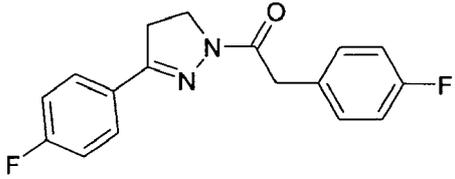
- 15 La producción de 1-(3-metoxi-bencilcarbonyl)-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol ("A4"), ESI 329, tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema (según M. E. Camacho *et al*, J. Med. Chem. 2004, 47, 5641-5650)



De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N.º	Nombre Estructura	ESI
"A5"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	329
"A6"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	329
"A7"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	305
"A8"	1-Bencilcarbonil-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	299
"A9"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	313

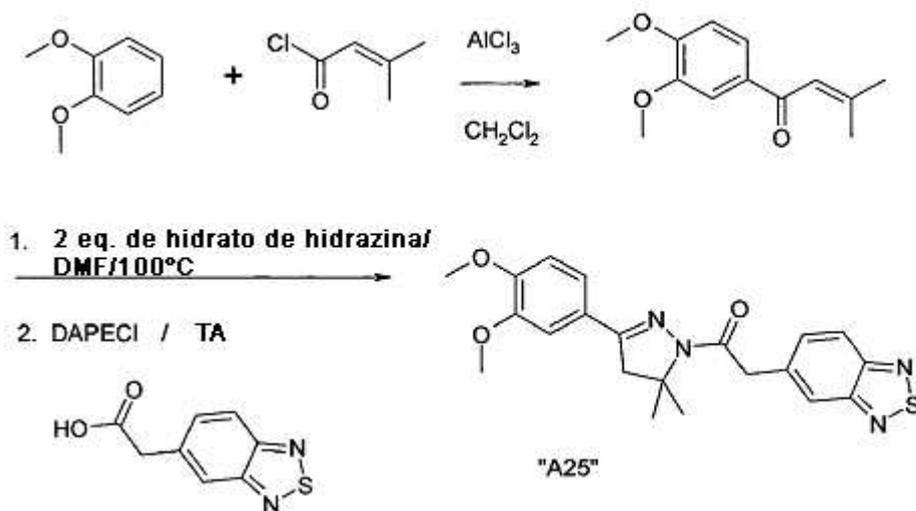
"A10"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	325
"A11"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	325
"A12"	1-Bencilcarbonil-3-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	295
"A13"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(2-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	313
"A14"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	325
"A15"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	325

"A16"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	301
"A17"	1-Bencilcarbonil-3-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	295
"A18"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	338
"A19"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	338
"A20"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	314
"A21"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	301

"A22"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	313
"A23"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	289
"A24"	1-Bencilcarbonil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	283

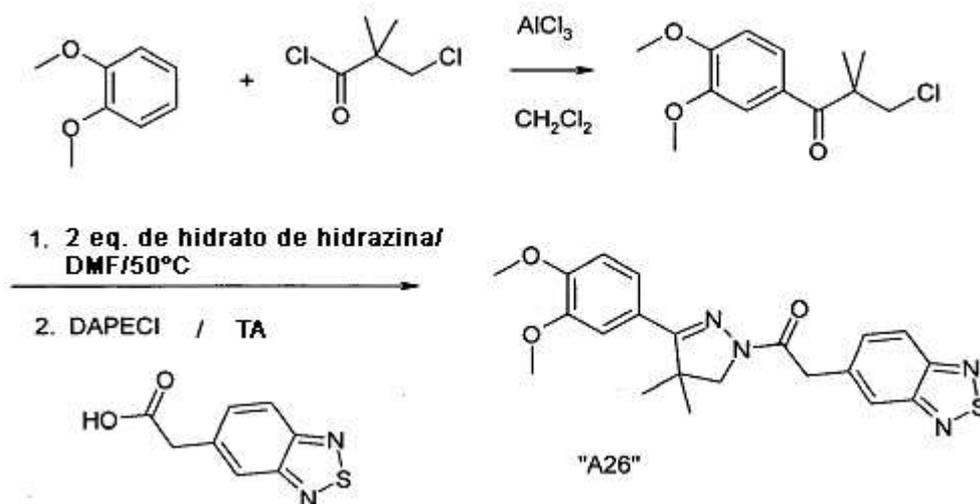
Ejemplo 5

5 La producción de 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ("A25") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



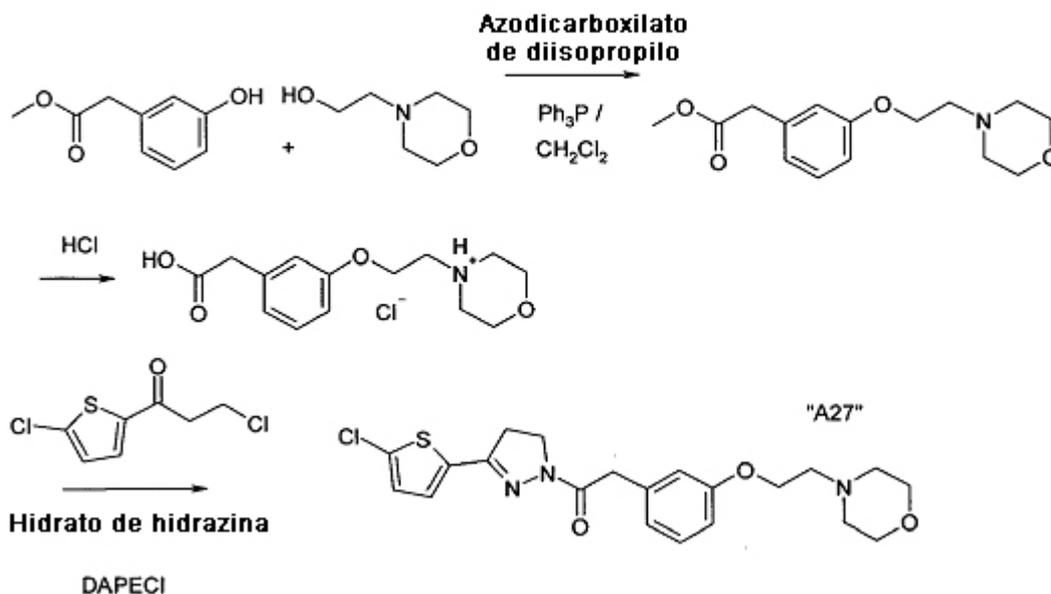
Ejemplo 6

La producción de 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ("A26") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



Ejemplo 7

La producción de 1-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol ("A27") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



5

7.1 A una disolución mantenida a -10°C de 3,94 g (22,8 mmol) de éster metílico del ácido 3-hidroxifenilacético, 4,24 ml (34,6 mmol) de 2-morfolinoetanol y 8,90 g (33,9 mmol) de trifetilfosfina en 200 ml de diclorometano se añaden gota a gota con agitación 6,77 ml (34,8 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se agita la mezcla de reacción una hora más a -10°C , luego 18 horas a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla de reacción tres veces con ácido clorhídrico 1 N. Se llevan a pH alcalino las fases acuosas combinadas con solución cáustica acuosa al 32% y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se evapora: éster metílico del ácido [3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acético como aceite amarillento; ESI 280.

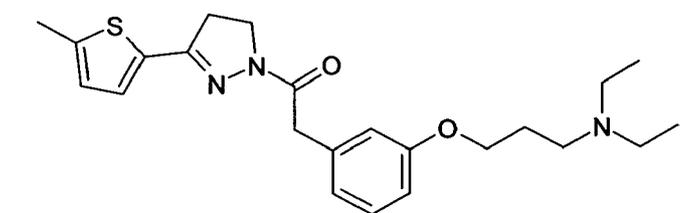
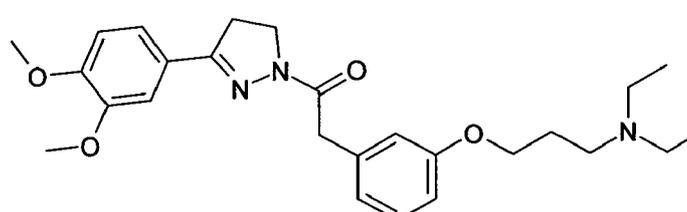
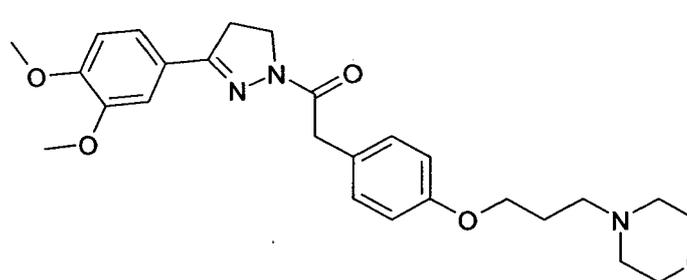
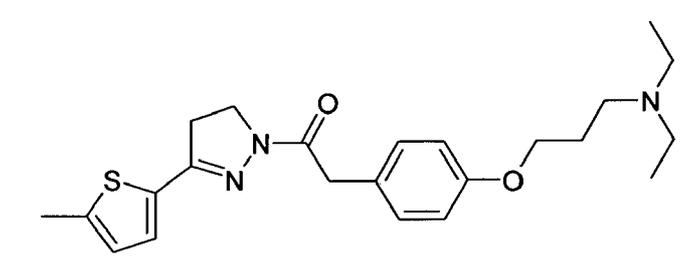
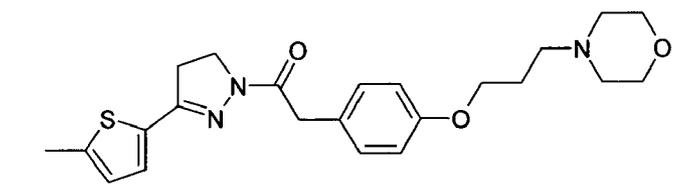
10

15

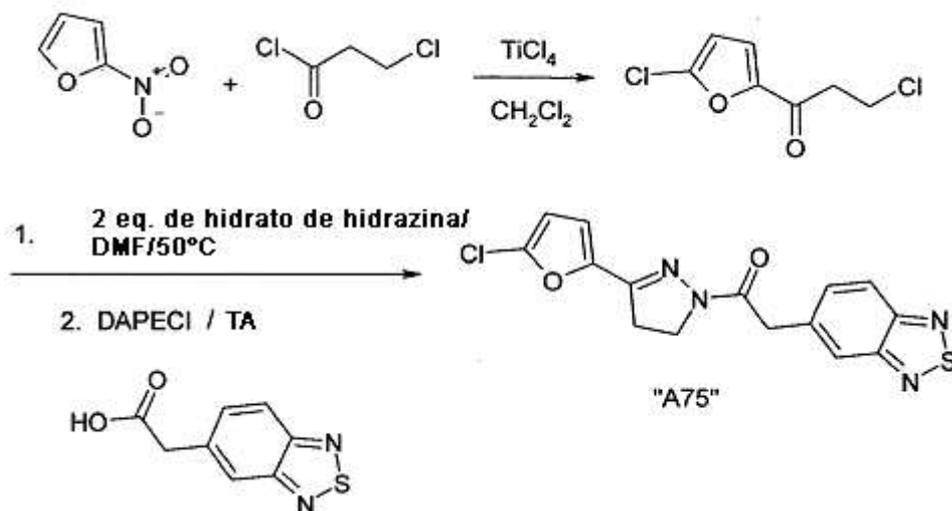
7.2 Se deja una disolución de 2,38 g (8,00 mmol) de éster metílico del ácido [3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acético en 12 ml de HCl acuoso al 25% dos días a temperatura ambiente y a continuación se evapora a vacío: clorhidrato del ácido [3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acético como sólido incoloro; ESI 266.

7.3 De manera análoga al ejemplo 3 se obtiene mediante la reacción de clorhidrato del ácido [3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acético con 3-cloro-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-propan-1-ona el compuesto "A27".

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N.º	Nombre Estructura	ESI	
"A28"	<p>1-[3-(3-Dietilaminopropoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol</p> 		
"A29"	<p>1-[3-(3-Dietilaminopropoxi)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol</p> 		
"A59"	<p>1-[4-(Morfolin-4-iletoxi)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol</p> 		
"A60"	<p>1-[4-(3-Dietilaminopropoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol</p> 		
"A71"	<p>1-[4-(Morfolin-4-iletoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol</p> 		

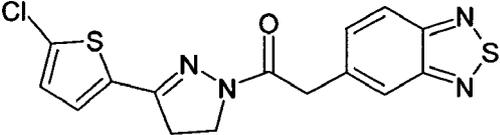
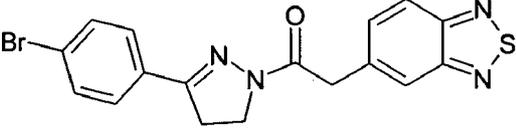
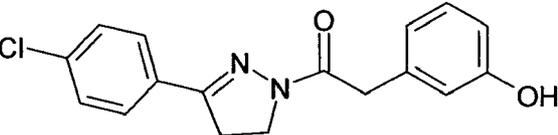
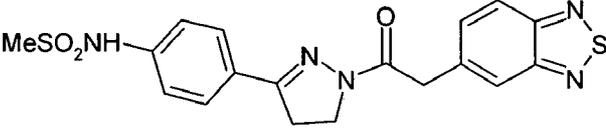
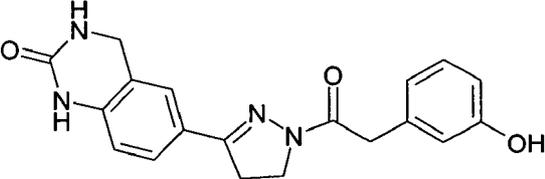
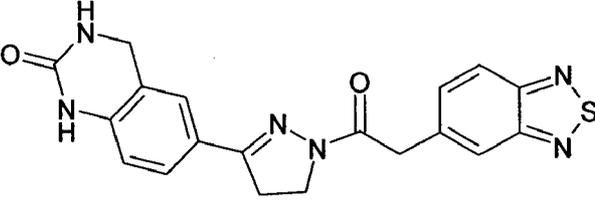
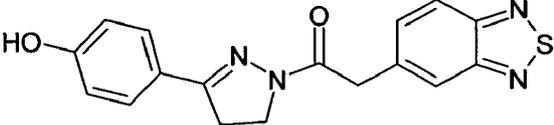
El compuesto 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(5-cloro-furan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ("A75") se obtiene de manera análoga al siguiente esquema

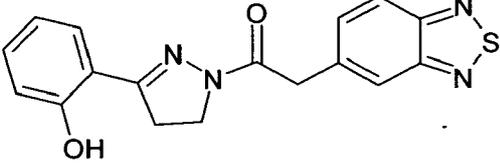
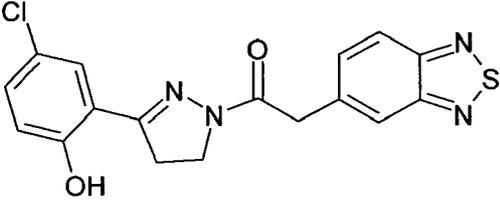
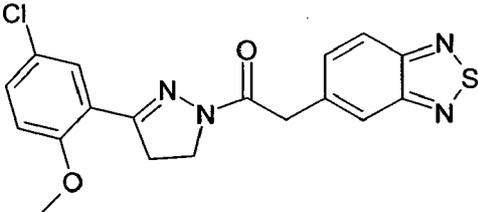
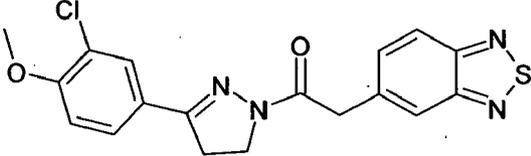
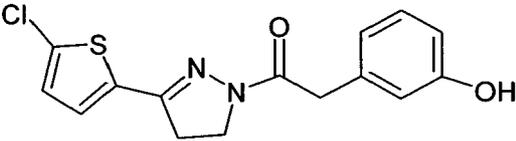
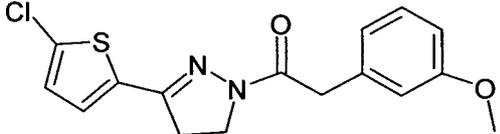


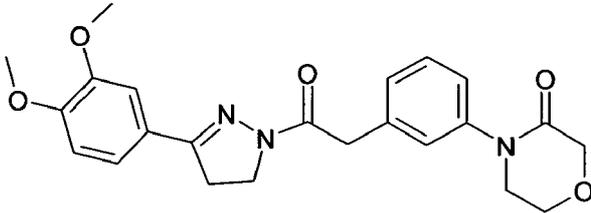
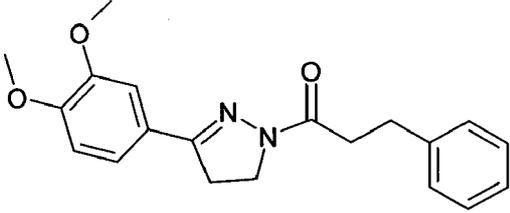
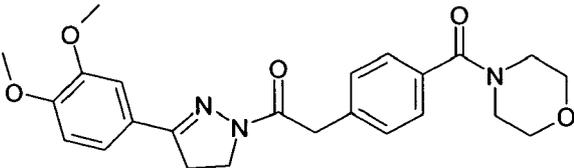
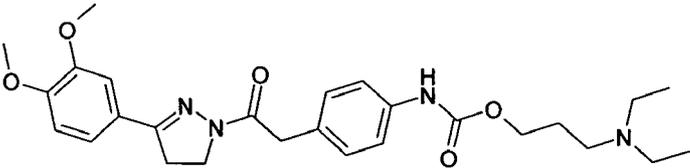
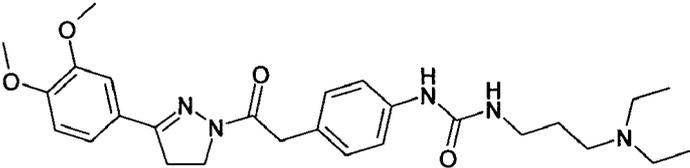
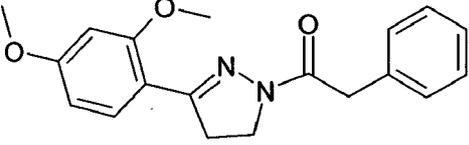
Ejemplo 8

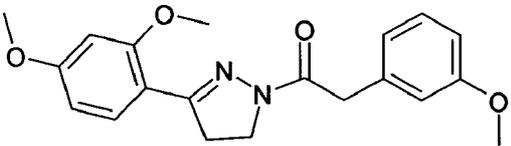
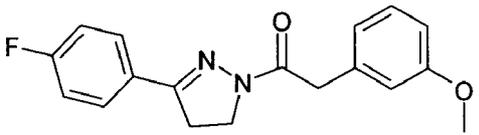
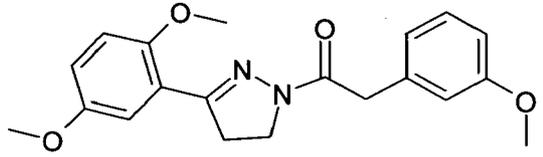
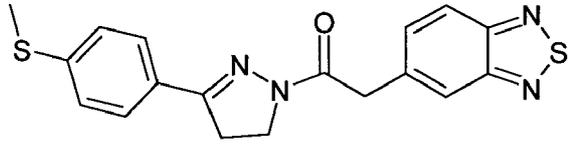
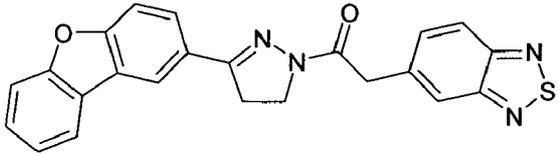
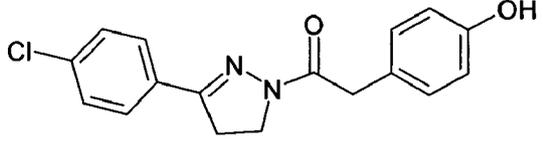
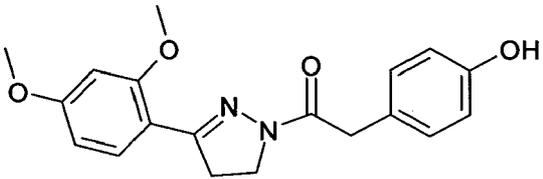
5 De manera análoga al ejemplo 3 ó 7a se obtienen los siguientes compuestos

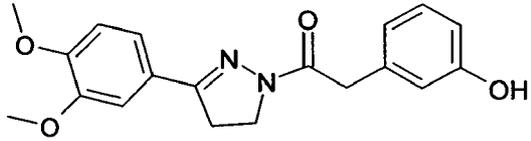
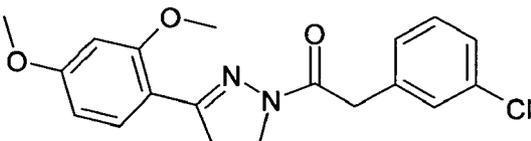
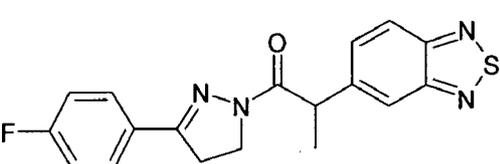
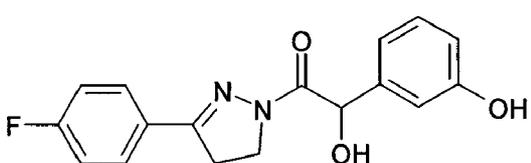
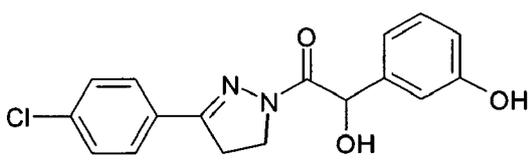
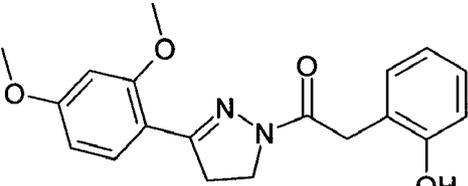
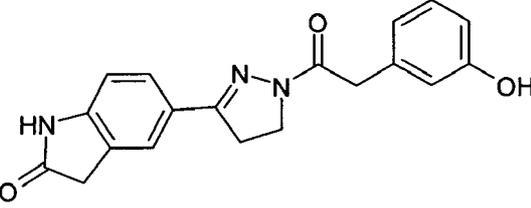
N.º	Nombre Estructura	ESI	
"A30"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	341	
"A31"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	299	
"A32"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	323	
"A33"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	357	

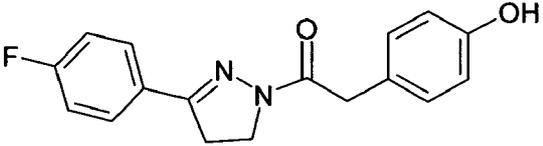
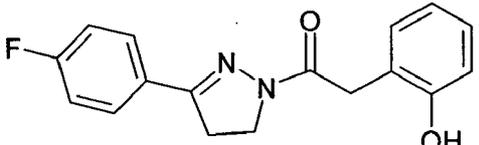
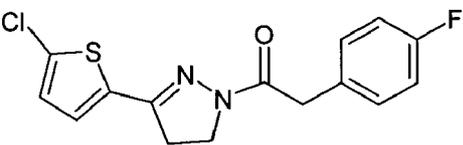
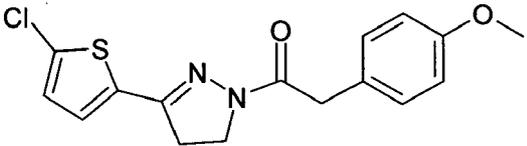
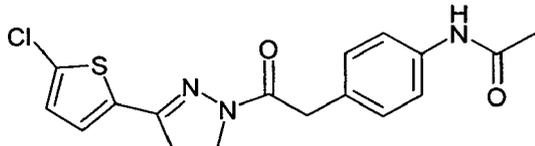
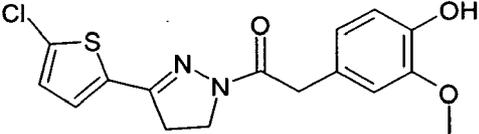
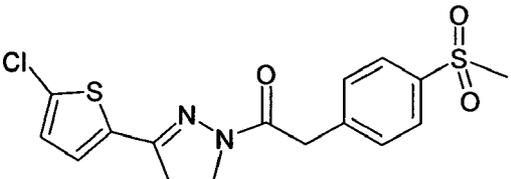
"A34"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	363	
"A35"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	401,4	
"A36"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	315	
"A37"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-metilsulfonamido-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	416	
"A38"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dihidro-2-oxo-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 		
"A39"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dihidro-2-oxo-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 		
"A40"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 		

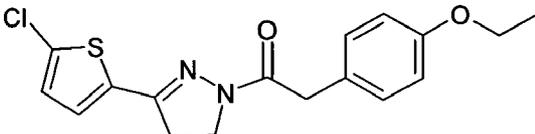
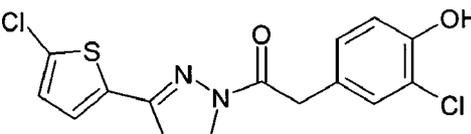
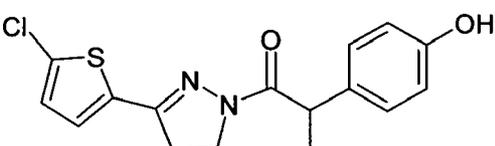
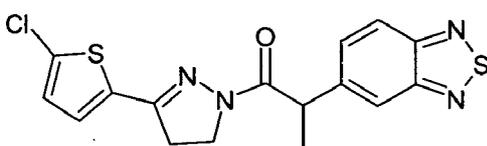
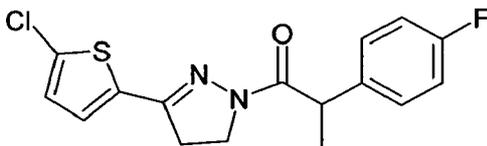
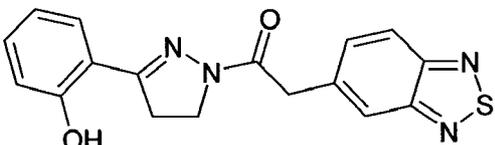
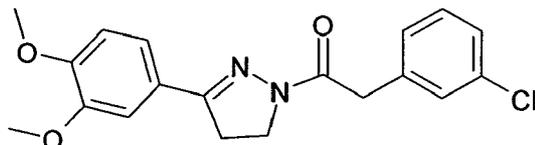
"A41"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A42"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-hidroxi-5-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A43"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A44"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A45"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A46"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			

"A47"	1-[3-(3-Oxo-morfolin-4-il)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A48"	1-(Fenetil-carbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A49"	1-[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)-fenil-metilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A50"	1-[3-(3-Dietilamino-propoxycarbonilamino)-fenilmetilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A51"	1-{3-[3-(3-Dietilamino-propil)-ureido]-fenil-metilcarbonil}-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
			
"A52"	1-Bencilcarbonil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	325	
			

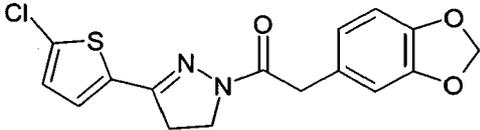
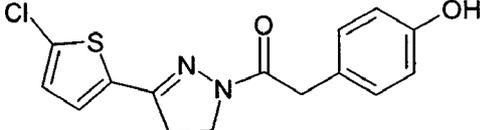
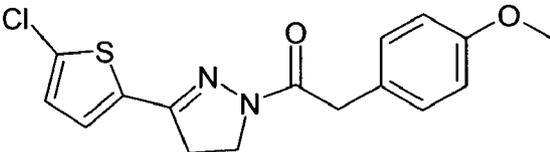
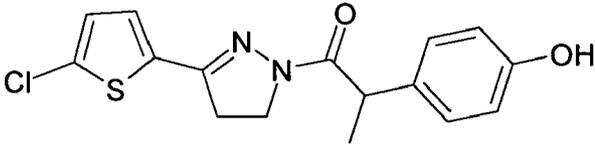
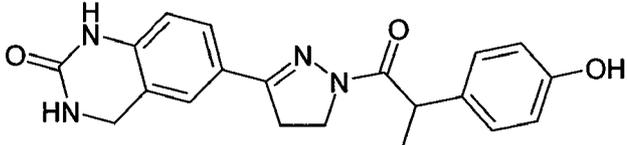
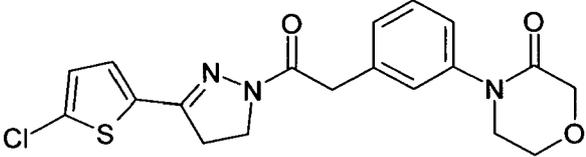
"A53"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	355	
"A54"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	313	
"A55"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2,5-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	355	
"A56"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	369	
"A57"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(dibenzofuran-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	413	
"A58"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	315	
"A61"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	341	

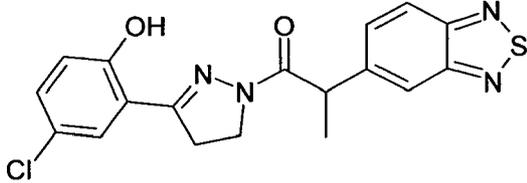
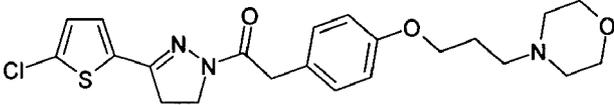
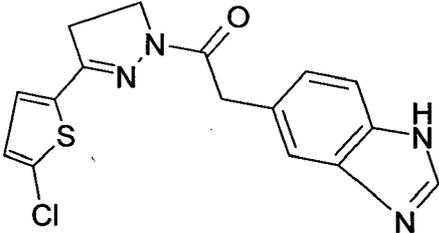
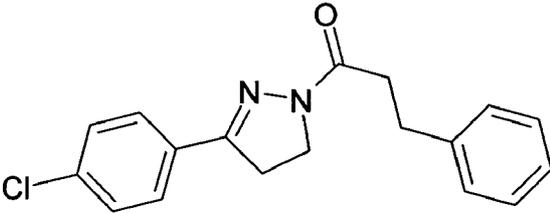
"A62"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	341	
"A63"	1-(3-Cloro-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	359	
"A64"	1-(2-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-propionil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	355	
"A65"	1-[2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	315	
"A66"	1-[2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	331	
"A67"	1-(2-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	341	
"A68"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	336	

"A69"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	299	
"A70"	1-(2-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	299	
"A72"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	323	
"A73"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 		
"A74"	1-(4-Acetamido-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	362	
"A76"	1-(4-Hidroxi-3-metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 		
"A77"	1-(4-Metilsulfonil-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 		

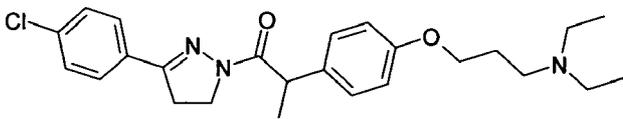
"A78"	1-(4-Etoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol		
			
"A79"	1-(4-Hidroxi-3-cloro-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol		
			
"A80"	1-(2-(4-Hidroxi-fenil)-propionil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol		
			
"A81"	1-(2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-propionil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol		
			
"A82"	1-(2-(4-Fluoro-fenil)-propionil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol		
			
"A84"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	339	
			
"A85"	1-(3-Cloro-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	359	
			

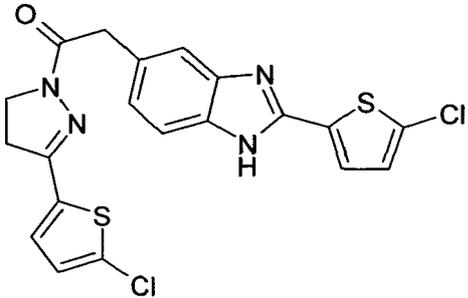
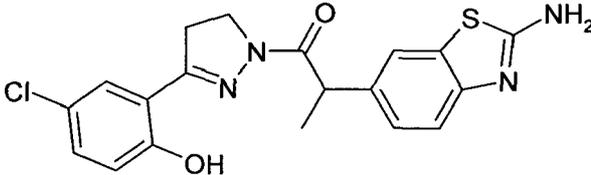
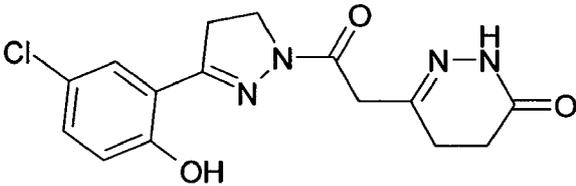
"A86"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-1H-quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	393	
"A87"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	339	
"A88"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-1H-quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	351	
"A89"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	373	
"A90"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	321	
"A91"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	297	

"A92"	1-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	349	
			
"A93"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	321	
			
"A94"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	335	
			
"A95"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	387	
"A96"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	341	
"A97"	1-(3-Cloro-4-hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	355	
"A98"	3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-[2-(4-hidroxifenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	335	
			
"A99"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	355	
"A100"	3-(2-Oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-1-[2-(4-hidroxifenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	365	
			
"A101"	1-[3-(3-Oxo-morfolin-4-il)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	404	
			

"A102"	1-[3-(3-Oxo-morfolin-4-il)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	424	
"A103"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	387	
"A104"	1-[4-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-clortiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	448	
"A105"	1-[2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	345	
"A106"	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fenil-propionil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 	313	
"A107"	1-(4-Metilsulfonil-bencilcarbonil)-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	377	
"A108"	1-[2-(1 <i>H</i> -Benzimidazo)-5-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	355	
"A109"	1-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	434	
"A110"	1-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	359	
"A111"	3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	329	
"A112"	1-[2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	339	
"A113"	1-(3-Cloro-4-hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	365	
"A114"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	345	

ES 2 548 517 T3

"A115"	1-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	411	
"A116"	3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-acetil]-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	411	
"A117"	1-{4-[3-(N,N-Dietoxi-amino)-propoxi]-bencilcarbonil}-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro 1 <i>H</i> -pirazol	428	
"A118"	3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-[2-(quinoxalin-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	357	
"A119"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(quinoxalin-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol		
"A120"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	345	
"A121"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	331	
¹ H-RMN (d ⁶ -DMSO): δ = 3,38 (t, J = 10 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H) 3,87 (t, J = 10 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J ₁ = 8,8 Hz, J ₂ = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,2 (sa, 1H), 10,3 (sa, 1H).			
"A122"	1-(3-Cloro-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	349	
"A123"	1-(2-{4-[3-(N,N-Dietoxi-amino)-propoxi]-fenil}-propionil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	442	
			
"A124"	1-[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	418	
"A125"	1-[4-(1-Metil-piperazin-4-ilcarbonil)-bencilcarbonil]-3-(5-clorotiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	431	
"A126"	1-[2-(Piridin-3-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	316	
"A127"	1-[2-(Piridin-2-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	316	
"A128"	1-(4-Ciano-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	330	
"A129"	1-[2-(Piridin-3-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	306	
"A130"	1-[2-(Piridin-2-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	306	
"A132"	1-(9 <i>H</i> -Carbazol-3-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	404	

"A134"	1-{2-[2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	461	
			
"A135"	1-{2-[2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	471	
"A136"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(2-aminobenzotiazol-6-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	401	
			
"A137"	3-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-(2-amino-benzotiazol-6-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	369	
"A138"	3-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-(2-amino-bencimidazol-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	338	
"A139"	1-(3-Nitro-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	360	
"A140"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	392	
"A141"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	374	
¹ H-RMN (d ⁶ -DMSO): δ = 3,97 (t, J = 10 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 10 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,14 (dd, J ₁ = 8,5 Hz, J ₂ = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,55 (dd, J ₁ = 8,5 Hz, J ₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,3 (sa, 1H).			
"A142"	3-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	324	
"A143"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	356	
"A145"	3-(2,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	341	
"A146"	3-(2,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(4,5-dihidro-3-oxo-2 <i>H</i> -piridazin-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	335	
			
"A149"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	281	

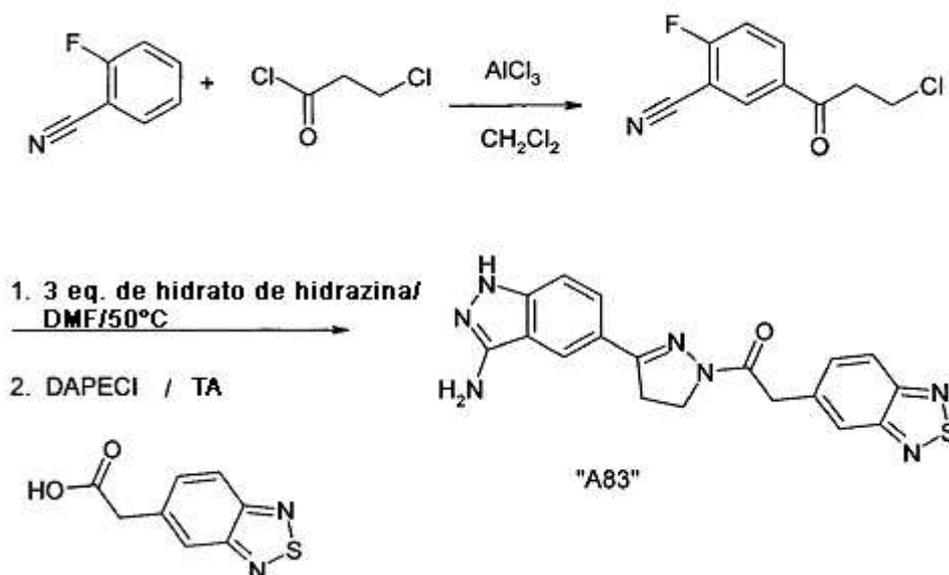
ES 2 548 517 T3

"A157"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	317	
"A158"	3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(tiofen-2-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	305	
"A185"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	297	
"A186"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	309	
"A187"	1-Bencilcarbonil-3-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	279	
"A188"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	343	
"A189"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	355	
"A190"	1-Bencilcarbonil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	325	
"A191"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	327	
"A192"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	339	
"A193"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	339	
"A194"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	315	
"A195"	1-Bencilcarbonil-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	309	
"A196"	1-(4-fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	327	
"A197"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-etoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	339	
"A198"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-etoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	339	
"A199"	1-Bencilcarbonil-3-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	309	
"A200"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	289	
"A201"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	301	
"A202"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	277	
"A203"	1-Bencilcarbonil-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	271	
"A204"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	368	
"A205"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	380	
"A206"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	380	
"A207"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	356	
"A208"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	301	
"A209"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(2,5-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	343	
"A210"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2,5-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	355	
"A211"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	331	

"A212"	1-Bencilcarbonil-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	325	
"A213"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(2,3,4-trimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	361	
"A214"	1-Bencilcarbonil-3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	355	
"A215"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-dimetilaminofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	326	
"A216"	1-Bencilcarbonil-3-(4-dimetilamino-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	308	
"A217"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(2-amino-benzotiazol-6-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	419	
¹ H-RMN (d ⁶ -DMSO): δ = 1,41 (d, J = 7 Hz, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,61 (q, J = 7 Hz, 1H) 7,17 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 1,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,53 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H).			
"A218"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(2-aminobenzotiazol-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	405	

Ejemplo 9

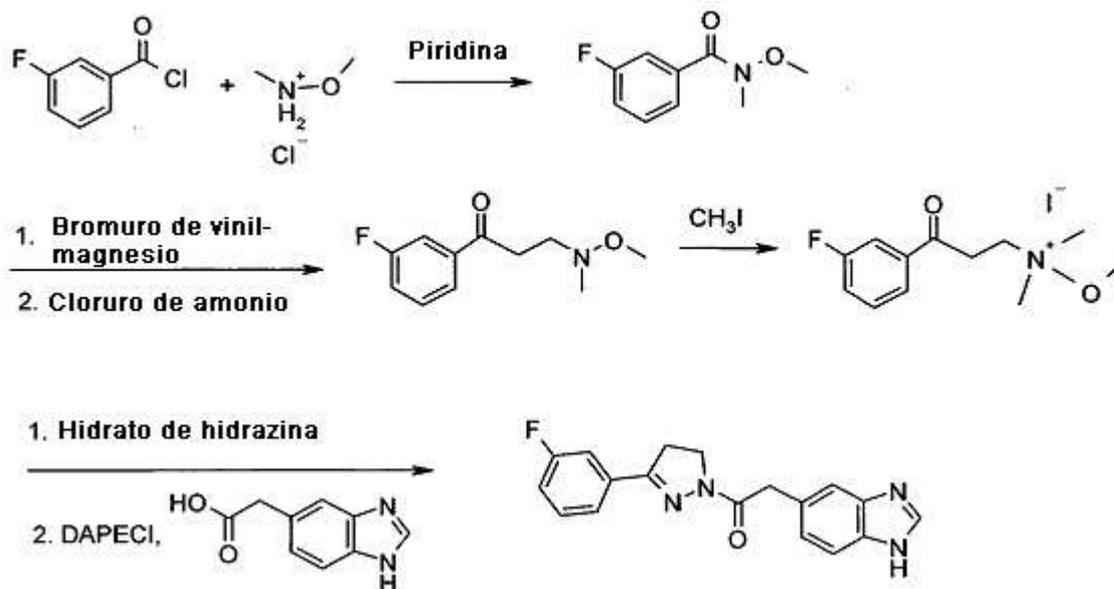
La producción de 1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ("A83") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



5

Ejemplo 10

La producción de 3-(3-fluoro-fenil)-1-[2-(1*H*-bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ("A151") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



5 1. Se mezcla una disolución mantenida a 0°C de 6,08 ml (50,0 mmol) de cloruro de 3-fluoro-benzoílo y 5,37 g (55,0 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en 100 ml de diclorometano con 8,88 ml (110 mmol) de piridina. Se agita la mezcla de reacción 2 horas a temperatura ambiente, entonces se mezcla con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se separa la fase orgánica, se lava con ácido clorhídrico 1 N y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida como aceite incoloro; ESI 184.

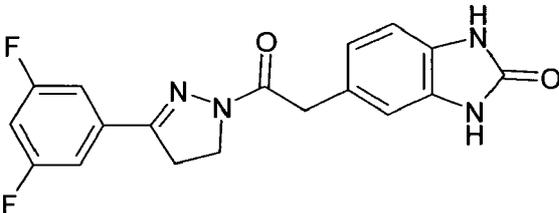
10 2. A una disolución mantenida a 0°C de 5,80 g (31,6 mmol) de 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida en 70 ml de THF se le añade gota a gota bajo nitrógeno 35 ml de una disolución 1 molar de bromuro de vinilmagnesio en THF. Se agita la mezcla de reacción 40 minutos a temperatura ambiente, entonces se añade disolución de cloruro de amonio saturada y se agita 10 minutos más a temperatura ambiente. Se mezcla la mezcla de reacción con terc-butilmetil éter. Se separa la fase orgánica, se lava con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y agua y se seca a vacío: 1-(3-fluorofenil)-3-(metoxi-metilamino)-propan-1-ona como aceite amarillo; ESI 212.

15 3. Se mezcla una disolución de 2,40 g (11,4 mmol) de 1-(3-fluorofenil)-3-(metoxi-metilamino)-propan-1-ona en 20 ml de THF con 3,54 ml (56,8 mmol) de yodometano y se deja 3 días a temperatura ambiente. Se succionan los cristales generados, se lavan con terc-butilmetil éter y se seca a vacío: yoduro de [3-(3-fluoro-fenil)-3-oxopropil]-metoxi-dimetil-amonio como cristales amarillentos; ESI 226.

20 4. Se mezcla una disolución de 94 mg (1,89 mmol) de hidrato de hidrazina en 2 ml de DMF bajo nitrógeno con 318 mg (0,90 mmol) de yoduro de [3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propil]-metoxi-dimetil-amonio. Se calienta la mezcla de reacción bajo nitrógeno 1 hora hasta 50° C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 159 mg (0,90 mmol) de ácido (1H-bencimidazol-5-il)-acético y 224 mg (1,17 mmol) de DAPECI y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se mezcla la mezcla de reacción con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa: 3-(3-fluoro-fenil)-1-[2-(1H-bencimidazol-5-il)-acetyl]-4,5-dihidro-1H-pirazol como cristales amarillentos; ESI 323.

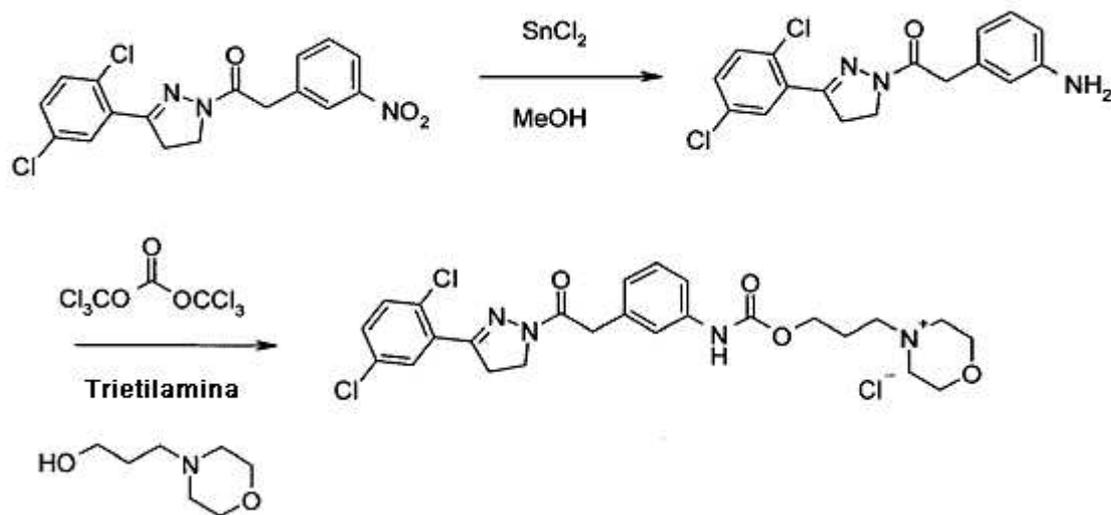
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N.º	Nombre Estructura	ESI
"A131"	1-[2-(1H-Bencimidazol-5-il)-acetyl]-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	339
"A133"	3-(3-Cloro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-acetyl]-4,5-dihidro-1H-pirazol	357
"A147"	3-(3-Fluoro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-acetyl]-4,5-dihidro-1H-pirazol	341
"A157a"	3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-acetyl]-4,5-dihidro-1H-pirazol	359

"A158a"	3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(1,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol	357	
			
"A159"	3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol	341	
	1-(3-Nitro-bencilcarbonil)-3-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol		

Ejemplo 11

5 La producción de éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico ("A154") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



10 1. Se mezcla una disolución de 3,30 g (6,28 mmol) de 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-(3-nitrofenil)-etanona en 25 ml de metanol con 5,00 g (25,6 mmol) de cloruro de estaño (II). Se calienta la disolución tres horas hasta ebullición y se deja 18 horas a temperatura ambiente. Se alcaliniza la mezcla de reacción con 32 ml de solución cáustica 2 N y se succiona a través de tierra de diatomeas. Se hierva el residuo con agua y se filtra. Se somete a cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente: 2-(3-aminofenil)-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-etanona como sólido incoloro; ESI 348.

15 2. Se mezcla una suspensión de 174 mg (0,50 mmol) de 2-(3-aminofenil)-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-etanona en 2 ml de diclorometano con 59,4 mg (0,20 mmol) de carbonato de bis(triclorometilo). Entonces se añade gota a gota con enfriamiento con hielo 102 mg (1,00 mmol) de trietilamina y se agita la mezcla de reacción 10 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añaden 76,1 ml (0,55 mmol) de 3-morfolin-4-il-propan-1-ol y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se mezcla la mezcla de reacción con agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se evapora y se seca a vacío. Se somete a cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se purifican las fracciones que contienen productos, se evaporan, se disuelven en 5 ml de una disolución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol y se añade gota a gota la disolución en 50 ml de dietil éter. Se separa mediante filtración el precipitado generado, se lava con dietil éter y se seca: clorhidrato del éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-

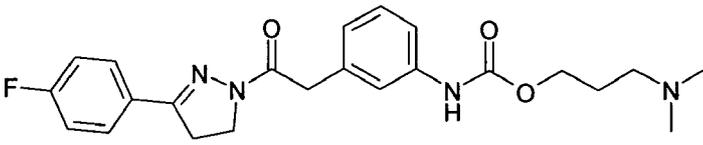
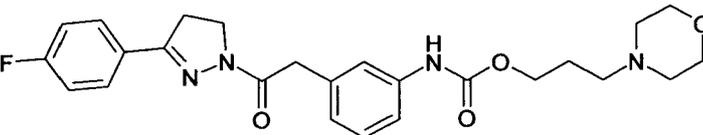
20

oxoetil)-fenil)-carbámico ("A154") como sólido incoloro; ESI 519.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,10$ (m, 2H), 3,06 (sa, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,42 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 3,81 (sa, 2H), 3,93 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,16 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,34 (da, $J = h 8$ Hz, 1H), 7,44 (sa, 1H), 7,56 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 10,95 (sa, 1 H).

5

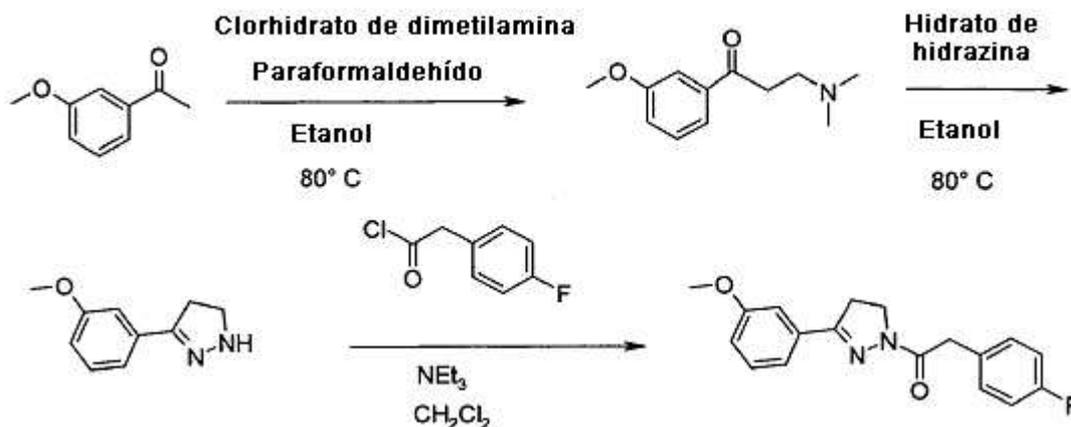
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N.º	Nombre Estructura	ESI
"A144"	Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	427
		
"A148"	Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-difluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	445
		
"A150"	Éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido (3-{2-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	469
"A152"	Éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-difluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	487
"A153"	Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	477
"A155"	Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	427
"A156"	Éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido (3-{2-[3-(3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxo-etil)-fenil)-carbámico	469

Ejemplo 12

La producción de 1-(4-fluoro-bencilcarbonil)-3-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol ("A159a"), ESI 313, tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema

10



La primera etapa, una reacción de Mannich, se describe por ejemplo en D. Lewis *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 1385-1398.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N.º	Nombre Estructura	ESI
"A160"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	325
"A161"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	325
"A162"	3-(3-Metoxi-fenil)-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propionil]-4,5-dihidro-1H-pirazol	399
"A163"	1-Bencilcarbonil-3-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	295
"A164"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	328
"A165"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	340
"A166"	3-(3-Nitro-fenil)-1-[2-(tiofen-2-il)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol	316
"A167"	1-Bencilcarbonil-3-(3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	310
"A168"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	273
"A169"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	285
"A170"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	285
"A171"	3-(Furan-2-il)-1-[2-(tiofen-2-il)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol	261
"A172"	1-Bencilcarbonil-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol	255
"A173"	1-Bencilcarbonil-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol	350
"A174"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	313
"A175"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	313
"A176"	1-Bencilcarbonil-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	283
"A177"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol	308

"A178"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	320	
"A179"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	320	
"A180"	1-Bencilcarbonil-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	290	
"A181"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	308	
"A182"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	320	
"A183"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	320	
"A184"	1-Bencilcarbonil-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol	290	

Datos farmacológicos

Inhibición de Met cinasa

Tabla 1

Compuesto N.º	CI ₅₀ [M]
"A1"	3,2 x 10 ⁻⁷
"A2"	6,1 x 10 ⁻⁷
"A30"	9,9 x 10 ⁻⁷
"A31"	3,3 x 10 ⁻⁷
"A100"	9 x 10 ⁻⁹
"A108"	3 x 10 ⁻⁹
"A120"	3,6 x 10 ⁻⁹
"A153"	8 x 10 ⁻⁹
"A154"	2,5 x 10 ⁻⁹

5

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

15 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Disolución

5 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 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 destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

10 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

15 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

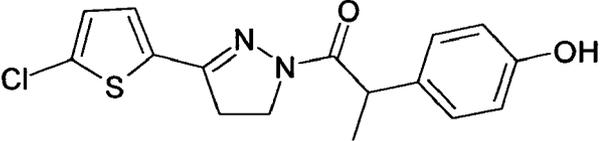
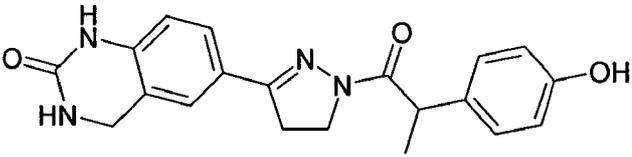
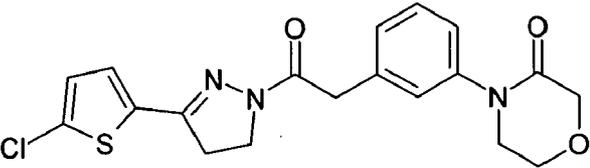
N.º	Nombre
"A1"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A2"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A3"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A4"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A5"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A6"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A7"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A8"	1-Bencilcarbonil-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A9"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A10"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A11"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A12"	1-Bencilcarbonil-3-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A13"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A14"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A15"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A16"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(2-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A17"	1-Bencilcarbonil-3-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A18"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-dimetilaminofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A19"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-dimetilaminofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A20"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A21"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A22"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A23"	1-(Tiofen-2-ilmetilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A24"	1-Bencilcarbonil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A25"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A26"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

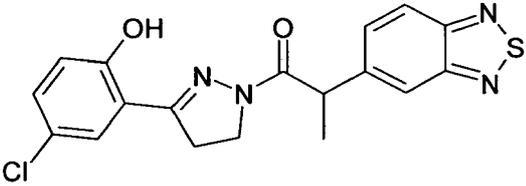
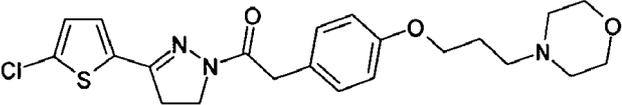
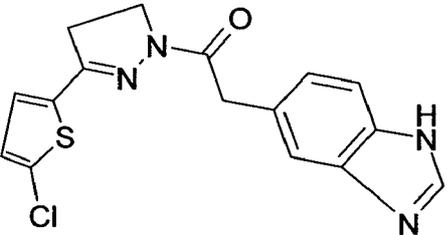
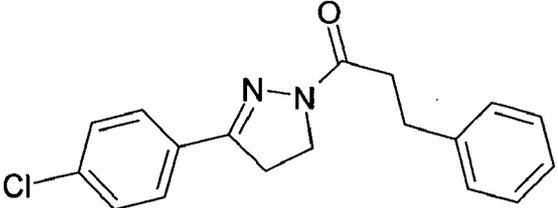
ES 2 548 517 T3

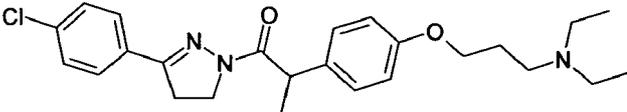
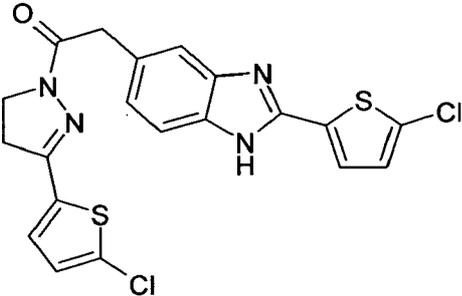
"A27"	1-[3-(2-Morfolin-4-iletoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A28"	1-[3-(3-Dietilaminopropoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A29"	1-[3-(3-Dietilaminopropoxi)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A30"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A31"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A32"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A33"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A34"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A35"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A36"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A37"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-metilsulfonamido-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A38"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dihidro-2-oxo-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A39"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3,4-dihidro-2-oxo-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A40"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A41"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A42"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-hidroxi-5-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A43"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A44"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A45"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A46"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A47"	1-[3-(3-Oxo-morfolin-4-il)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A48"	1-(Fenil-carbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A49"	1-[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)-fenil-metilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A50"	1-[3-(3-Dietilamino-propoxicarbonilamino)-fenil-metilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A51"	1-[3-[3-(3-Dietilamino-propil)-ureido]-fenil-metilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A52"	1-Bencilcarbonil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A53"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A54"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

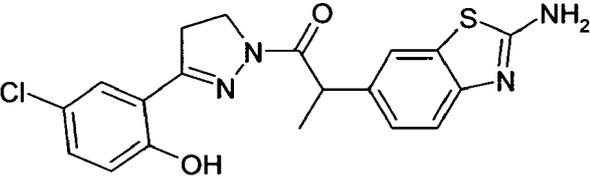
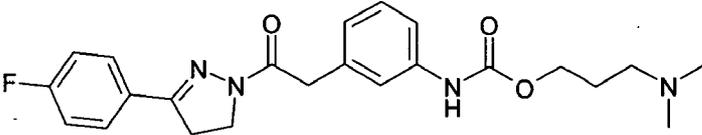
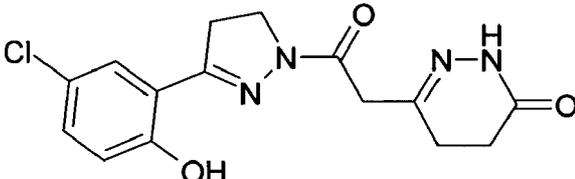
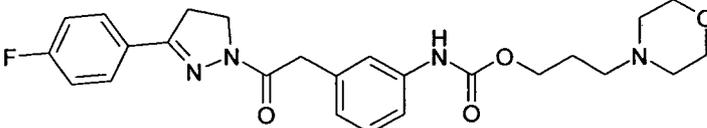
ES 2 548 517 T3

"A55"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A56"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A57"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(dibenzofuran-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A58"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A59"	1-[4-(Morfolin-4-iletoksi)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A60"	1-[4-(3-Dietilaminopropoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A61"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A62"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A63"	1-(3-Cloro-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A64"	1-(2-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-propionil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A65"	1-[2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A66"	1-[2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A67"	1-(2-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A68"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A69"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A70"	1-(2-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A71"	1-[4-(Morfolin-4-iletoksi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A72"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A73"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A74"	1-(4-Acetamido-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A75"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(5-cloro-furan-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A76"	1-(4-Hidroxi-3-metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A77"	1-(4-Metilsulfonil-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A78"	1-(4-Etoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A79"	1-(4-Hidroxi-3-cloro-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A80"	1-(2-(4-Hidroxi-fenil)-propionil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A81"	1-(2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-propionil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A82"	1-(2-(4-Fluoro-fenil)-propionil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A83"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

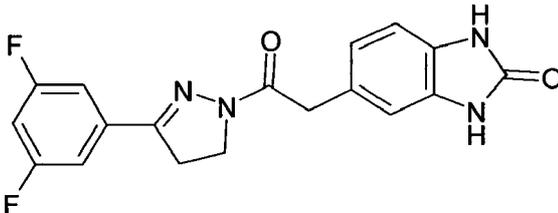
"A84"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A85"	1-(3-Cloro-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A86"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A87"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(4-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A88"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A89"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A90"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A91"	1-(3-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A92"	1-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A93"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A94"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A95"	1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A96"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A97"	1-(3-Cloro-4-hidroxi-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A98"	3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A99"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A100"	3-(2-Oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A101"	1-[3-(3-Oxo-morfolin-4-il)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A102"	1-[3-(3-Oxo-morfolin-4-il)-bencilcarbonil]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

"A103"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A104"	1-[4-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A105"	1-[2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A106"	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fenil-propionil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A107"	1-(4-Metilsulfonil-bencilcarbonil)-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A108"	1-[2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A109"	1-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A110"	1-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A111"	3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A112"	1-[2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A113"	1-(3-Cloro-4-hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A114"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A115"	1-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metilcarbonil)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinazolin-6-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A116"	3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-il)-acetil]-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

"A117"	1-{4-[3-(N,N-Dietoxi-amino)-propoxi]-bencilcarbonil}-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A118"	3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-[2-(quinoxalin-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A119"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(quinoxalin-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A120"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(4-hidroxifenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A121"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A122"	1-(3-Cloro-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A123"	1-(2-{4-[3-(N,N-Dietoxi-amino)-propoxi]-fenil}-propionil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A124"	1-[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A125"	1-[4-(1-Metil-piperazin-4-ilcarbonil)-bencilcarbonil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A126"	1-[2-(Piridin-3-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A127"	1-[2-(Piridin-2-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A128"	1-(4-Ciano-bencilcarbonil)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A129"	1-[2-(Piridin-3-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A130"	1-[2-(Piridin-2-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A131"	1-[2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A132"	1-(9 <i>H</i> -Carbazol-3-il-metilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A133"	3-(3-Cloro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A134"	1-{2-[2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A135"	1-{2-[2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

"A136"	<p>3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(2-aminobenzotiazol-6-il)-propionil]-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol</p> 
"A137"	3-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-(2-amino-benzotiazol-6-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A138"	3-(4-Fuoro-fenil)-1-[2-(2-amino-bencimidazol-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A139"	1-(3-Nitro-bencilcarbonil)-3-(3-cloro-6-hidroxi)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A140"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A141"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A142"	3-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A143"	3-(3-Cloro-6-hidroxi-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A144"	<p>Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico</p> 
"A145"	3-(2,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A146"	<p>3-(2,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(4,5-dihidro-3-oxo-2<i>H</i>-piridazin-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol</p> 
"A147"	3-(3-Fluoro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A148"	<p>Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-difluoro-fenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico</p>
"A149"	1-(4-Hidroxi-bencilcarbonil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A150"	<p>Éster 3-morfolin-4-ílico del ácido (3-{2-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico</p> 

ES 2 548 517 T3

"A151"	3-(3-Fluoro-fenil)-1-[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A152"	Éster 3-morfolin-4-ílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-difluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico
"A153"	Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico
"A155"	Éster 3-dimetilamino-propílico del ácido (3-{2-[3-(3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico
"A156"	Éster 3-morfolin-4-ílico del ácido (3-{2-[3-(3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-oxo-etil}-fenil)-carbámico
"A157"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A158"	3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(tiofen-2-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A157a"	3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A158a"	3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(1,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol 
"A159"	3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-[2-(bencimidazol-5-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A159a"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A160"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A161"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-metoxifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A162"	3-(3-Metoxi-fenil)-1-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A163"	1-Bencilcarbonil-3-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A164"	1-(4-fluoro-bencilcarbonil)-3-(3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A165"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A166"	3-(3-Nitro-fenil)-1-[2-(tiofen-2-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A167"	1-Bencilcarbonil-3-(3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A168"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A169"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A170"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A171"	3-(Furan-2-il)-1-[2-(tiofen-2-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A172"	1-Bencilcarbonil-3-(furan-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

ES 2 548 517 T3

"A173"	1-Bencilcarbonil-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A174"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A175"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A176"	1-Bencilcarbonil-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A177"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A178"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A179"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A180"	1-Bencilcarbonil-3-(4-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A181"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A182"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A183"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A184"	1-Bencilcarbonil-3-(3-ciano-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A185"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A186"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A187"	1-Bencilcarbonil-3-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A188"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A189"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A190"	1-Bencilcarbonil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A191"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A192"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A193"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A194"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A195"	1-Bencilcarbonil-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A196"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A197"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A198"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A199"	1-Bencilcarbonil-3-(4-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A200"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A201"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

"A202"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A203"	1-Bencilcarbonil-3-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A204"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A205"	1-(3-Metoxi-bencilcarbonil)-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A206"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A207"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A208"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A209"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A210"	1-(4-Metoxi-bencilcarbonil)-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A211"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A212"	1-Bencilcarbonil-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A213"	1-[2-(Tiofen-2-il)-acetil]-3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A214"	1-Bencilcarbonil-3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A215"	1-(4-Fluoro-bencilcarbonil)-3-(4-dimetilaminofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A216"	1-Bencilcarbonil-3-(4-dimetilamino-fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A217"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(2-amino-benzotiazol-6-il)-propionil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol
"A218"	3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-[2-(2-amino-benzotiazol-6-il)-acetil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 2. Fármacos, que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

10 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, en el que la enfermedad que va a tratarse es un tumor sólido o un tumor del sistema circulatorio e inmunitario.

4. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor sólido procede del grupo de los tumores del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, de la laringe y/o del pulmón.

15 5. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor sólido procede del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

20 6. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor sólido procede del grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

7. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor procede del grupo de la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

5 8. Fármacos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo farmacológico adicional.

9. Conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y/o de sus solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

10 (b) una cantidad eficaz de un principio activo farmacológico adicional.