

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 126**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2015** **PCT/EP2015/051177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015** **WO15110491**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2015** **E 15702990 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3096762**

54 Título: **Derivados del pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina útiles en terapia**

30 Prioridad:

22.01.2014 EP 14152202

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

20.11.2023

73 Titular/es:

CUROVIR AB (100.0%)
P.O. Box 716
391 27 Kalmar, SE

72 Inventor/es:

WESTMAN, JACOB

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 954 126 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 del pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina útiles en terapia

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a compuestos que tienen utilidad en terapia, en particular en el tratamiento de afecciones causadas por ciertos virus, como la diabetes, el cáncer, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica. Más concretamente, la invención se refiere a derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina para su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

La pirazolo[1,5-a]pirimidina es un soporte muy utilizado en química médica. Sus derivados son conocidos por su potente utilidad como analgésicos, antagonistas de los receptores de las benzodiazepinas, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la angiogénesis, agentes antiinflamatorios, antagonistas de los receptores del neuropéptido Y, inhibidores de la COX2 y antagonistas de los receptores de la hormona liberadora de corticotrofina de tipo 1, y como inhibidores de la CHK1 (por ejemplo, Mayo et al (Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 620-624; Tellev et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 7259-7264); Chen et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3669-3673); Labroli et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 471-474); Griffith et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2641-2645); Gilligan et al, (J. Med. Chem. 2009, 52, 3073-3083); He et al. (patente estadounidense núm. 6.313.124 B1); y Wren et al. (WO 2010/086040).

El soporte también se ha descrito en los inhibidores de la fosfatidilinositol 4-quinasa (PI4K). Bianco et al (PLoS Pathogens, 2012, 8(3), 1-17) y LaMarche et al (Antimicrob. Agents and Chemother. 2012, 56(10), 5149-5156) han demostrado que la PI4K es importante para la replicación del virus de la hepatitis C (VHC), y Yang et al (J. Biol. Chem. 2012, 287(11), 8547-8467) han demostrado lo mismo para el coronavirus. McLeod et al (ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4(7), 585-589) y van der Schaar et al (Antimicrobial Agents Chemother. 2013, 57(10), 4971-4981) han mostrado algunos derivados de imidazopirazinas inhibidoras de la PI4K que son potentes antivirales frente a los picornavirus.

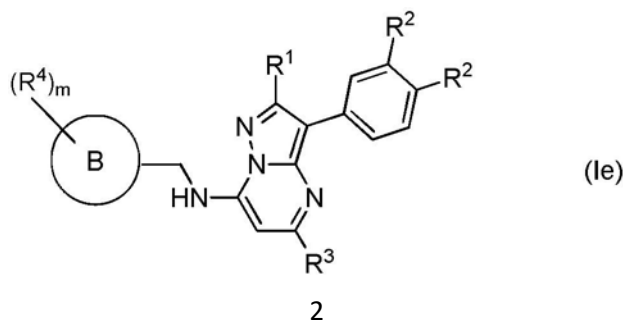
Gudmundsson et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5689-5692) han dado a conocer algunas 3-arilpirazolo[1,5-a]pirimidinas con una potente actividad contra los herpesvirus.

Hwang et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 7297-7301) han descrito las 3-arilpirazolo[1,5-a]pirimidinas como inhibidores de la PI4K que tienen efectos anti-VHC. Décor et al (Bioorg Med Chem Lett. 2013, 23, 3841-7) también han demostrado que la PI4K es importante para la replicación del enterovirus. No obstante, también han demostrado que los inhibidores de la PI4K (no las 3-arilpirazolo[1,5-a]pirimidinas) y la 3-arilpirazolo[1,5-a]pirimidina 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina (denominada T-00127-HEV1), cuando se probaron in vivo, indujeron mortalidad en ratones, algo que planteó dudas sobre la seguridad de la inhibición de la PI4K. El compuesto T-00127-HEV1 había sido identificado previamente por Arita et al. (Journal of Virology, 2011, Vol. 85, No. 5, p. 2364-2372) como un compuesto antienterovirus con actividad inhibidora de la PI4K.

La patente estadounidense núm. 8.633.198 B1 (Niazi et al.) describe algunos derivados del 2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina para el tratamiento y la prevención de los virus de la gripe A. La solicitud de patente estadounidense núm. 2007/0072880 A1 (Guzi et al.) describe algunos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas, neurodegenerativas, cardiovasculares, víricas y fúngicas. Núm. de patente europea El documento EP 0591528 B1 describe algunos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina como agentes antiinflamatorios. Reynolds et al. (Tuberculosis, Vol. 92, 2012, páginas 72-83) describen algunos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina que tienen actividad antituberculosa.

Resumen de la invención

Un aspecto es un compuesto de fórmula (Ie)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es metilo;

cada R² es metoxi;

R³ es metilo;

5 m es un número entero comprendido entre el 0 y el 2;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente entre C1-C6 alquilo, R¹²O, halógeno, R¹³R¹⁴NC(O)-, R¹⁶C(O)N(R¹⁵)-, R¹⁷OC(O)-, R¹⁸C(O)O-, R¹⁹S(O)₂-, R²⁰S(O)₂N(H)-, NH₂S(O)₂-, R²¹C(O)-, N(R²²)(R²³)-, y -O-;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R²², y R²³ se seleccionan de manera independiente entre H y alquilo C1-C6,

10 R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente entre C1-6 alquilo; cualquier alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más F; o bien

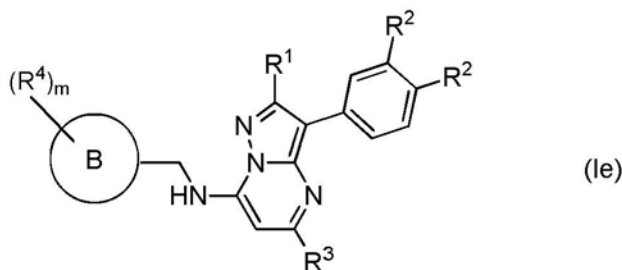
dos R⁴ unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros; o un anillo bencénico; y

el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, o fenilo;

para su uso en terapia.

15

De acuerdo con la fórmula (Ie), algunos de los compuestos definidos anteriormente son novedosos. Por lo tanto otro aspecto es un compuesto novedoso de fórmula (Ie)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

20 R¹ es metilo,

Cada R² es metoxi;

R³ es metilo;

m es un número entero comprendido entre el 0 y el 2;

25 cada R⁴ se selecciona de manera independiente entre C1-C6 alquilo, R¹²O, halógeno, R¹³, R¹⁴, NC(O)-, R¹⁶, C(O)N(R¹⁵)-, R¹⁷OC(O)-, R¹⁸C(O)O-, R¹⁹S(O)₂-, R²⁰S(O)₂N(H)-, NH₂S(O)₂-, R²¹C(O)-, N(R²²)(R²³)-, y -O-;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R²², and R²³ se seleccionan de manera independiente entre H y alquilo C1-C6,

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente entre C1-6 alquilo; cualquier alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más F; o bien

30 dos R⁴ unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros; o un anillo bencénico; y

el anillo B es heteroarilo de 5 o 6 miembros, o fenilo;

siempre que el compuesto no lo sea:

N-[(4-clorofenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

35 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(p-tolilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(2-piridilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina, o bien

N-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina.

Otro aspecto es un compuesto de fórmula (Ie), tal y como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una infección vírica, por ejemplo, una infección vírica por ARN.

En algunas realizaciones, la infección viral es una infección viral de ARN monocatenario (+) no encapsulado.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama que muestra el número de animales supervivientes en función del número de días tras las infecciones con el virus Coxsackie B3, en ratones tratados con el compuesto de Ej. 9, 200 mg/kg una vez al día por vía oral a partir del día 1 (grupo 1) o del día 3 (grupo 2), y en ratones tratados únicamente con vehículo (0,4 % de Tween 80, 2 % de glicerol y 15 % de β-hidroxipropilciclodextrina).

Descripción detallada de la invención

Que es «farmacéuticamente aceptable» significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que sea generalmente segura, no tóxica y que no es no deseable, ni biológica ni de otra manera, e incluye ser útil para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

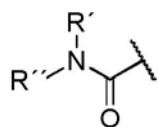
«Tratamiento», tal y como se utiliza en el presente documento, incluye la profilaxis del trastorno o afección mencionados, o la mejora o eliminación del trastorno una vez que se ha establecido.

«Una cantidad eficaz» se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

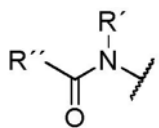
Salvo que se indique lo contrario, el término «alquilo C1-6» denota un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de dicho alquilo C1-6 son el metilo, el etilo, el n-propilo, el iso-propilo, el n-butilo, el iso-butilo, el sec-butilo, el t-butilo y el pentilo y el hexilo de cadena recta y ramificada.

A menos que se indique lo contrario, el término «halógeno» (o «halo») se refiere al flúor (F), cloro (Cl) o bromo (Br).

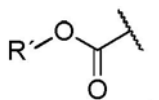
Una fracción del tipo $R'R''NC(O)-$ es una fracción de fórmula



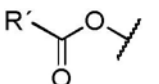
Una fracción del tipo $R'C(O)N(R')$ es una fracción de fórmula



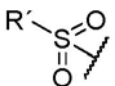
Una fracción del tipo $R'OC(O)-$ es una fracción de fórmula



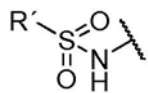
Una fracción del tipo $R'C(O)O-$ es una fracción de fórmula



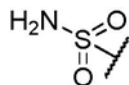
Una fracción del tipo $R'S(O)_2-$ es una fracción de fórmula



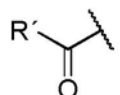
Una fracción del tipo $R'S(O)_2N(H)-$ es una fracción de fórmula



Una fracción del tipo $\text{NH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ es una fracción de fórmula

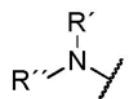


Una fracción del tipo $\text{R}'\text{C}(\text{O})-$ es una fracción de fórmula



5

Una fracción del tipo $\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ es una fracción de fórmula



10

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término «anillo carbocíclico» se refiere a una fracción cíclica no aromática, saturada o insaturada (por ejemplo, monoinsaturada o diinsaturada), que solo contiene átomos de carbono en el anillo, como el hexilo o el hexenilo.

El término «anillo heterocíclico» se refiere a una fracción cíclica saturada o insaturada, no aromática, que no solo contiene átomos de carbono, sino también al menos otro átomo en el anillo, por ejemplo, seleccionado entre nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O), en particular N y O; como piperidinilo, o 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo. Otros ejemplos de heterociclilo son el morfolinilo, el pirrolidinilo, el piperazinilo, el tetrahidrotienilo y el tetrahydrofurilo.

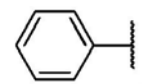
15

El término «heteroarilo» se refiere a un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo, como furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

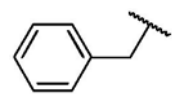
20

El término «aromático», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una fracción cíclica insaturada que tiene un carácter aromático, mientras que el término «no aromático», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una fracción cíclica, que puede ser saturada o insaturada, por ejemplo, poliinsaturada, pero que no tiene un carácter aromático.

El término «fenilo» se refiere a una fracción de fórmula C_6H_5- , i.e.;



El término «bencilo» se refiere a una fracción de fórmula $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$, i.e.;



25

«Tratamiento», tal y como se utiliza en el presente documento, incluye la profilaxis del trastorno o afección mencionados, o la mejora o eliminación (es decir, la curación) del trastorno una vez que se ha establecido.

30

Una «cantidad eficaz» se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador, por ejemplo, ausencia de título (concentración) de virus medible en una muestra biológica del sujeto tratado) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

Una «infección viral de ARN monocatenario (+) no encapsulado» se refiere a una infección con un virus de ARN monocatenario (+) no encapsulado.

Un «virus no encapsulado» es un virus que carece de cubierta vírica.

35

Un «virus de ARN monocatenario (+)» es un virus cuyo material genético es ARN monocatenario y cuyo ARN puede ser traducido inmediatamente a proteína viral por la célula infectada por el virus.

40

El término «mamífero» se refiere a un ser humano o a cualquier animal mamífero, por ejemplo, un primate, un animal de granja, un animal de compañía o un animal de laboratorio. Ejemplos de estos animales son los monos, las vacas, las ovejas, las cabras, los caballos, los cerdos, los perros, los gatos, los conejos, los ratones, las ratas, etc. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, sin embargo, el mamífero es un

animal, por ejemplo, un animal de granja, como una vaca, una oveja, una cabra, un caballo o un cerdo. En otras realizaciones, el animal es una mascota, por ejemplo, un perro, un gato o un conejo.

El término «excipiente» se refiere a sustancias químicas farmacéuticamente aceptables, como las que conocen las personas con conocimientos ordinarios en la técnica de la farmacia para ayudar a la administración del agente medicinal. Es un compuesto útil para preparar una composición farmacéutica y, generalmente, es seguro, no tóxico y no es deseable, ni biológicamente ni de otra manera, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Entre los excipientes tipificados se incluyen aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, desintegrantes, antiadherentes y lubricantes.

En un compuesto de fórmula (Ie), el anillo B es heteroarilo de 5 o 6 miembros, o fenilo.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. Cuando el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, puede contener, por ejemplo, de 1 a 4 heteroátomos, como 1, 2 o 3 heteroátomos; o 1 o 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo, seleccionados de manera independiente entre N, O y S.

En algunas realizaciones, cuando el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, dicho heteroarilo se selecciona entre piridinilo e imidazolilo, por ejemplo piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo y 1H-imidazol-1-ilo. En algunas otras realizaciones, cuando el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, dicho heteroarilo se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, tienilo, tiazolilo, isoxazolilo, p. ej. piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirimidina-4-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo e isoxazol-3-ilo.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 miembros, que contiene uno o más, por ejemplo 1-4, o 1-3, por ejemplo 1 o 2 heteroátomos, seleccionados entre N, O y S. Cuando el anillo B es un heteroarilo de 5 miembros, dicho heteroarilo, por ejemplo, se puede seleccionar entre imidazolilo, tienilo, tiazolilo, isoxazolilo, por ejemplo 1H-imidazol-1-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo e isoxazol-3-ilo.

En algunas otras realizaciones particulares, el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, que contiene uno o más, 1-4, o 1-3, por ejemplo, 1 o 2 heteroátomos, seleccionados entre N y O. Cuando el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo, por ejemplo, se puede seleccionar entre piridinilo, es decir, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, en particular puede ser piridina-4-ilo. En algunas otras realizaciones, cuando el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo se selecciona entre piridinilo y pirimidinilo, por ejemplo piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo y pirimidina-4-ilo.

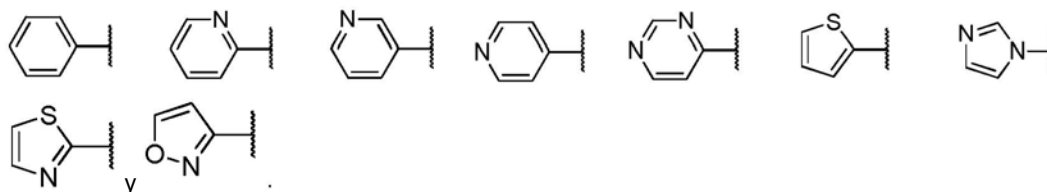
En algunas realizaciones, cuando el anillo B es heteroarilo, dicho heteroarilo no es oxadiazolilo. En algunas realizaciones, cuando el anillo B es un heteroarilo, al menos un heteroátomo del anillo es nitrógeno, por ejemplo, cada heteroátomo del anillo es nitrógeno.

En algunas realizaciones, cuando el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, dicho heteroarilo contiene 1 heteroátomo. En algunas realizaciones, cuando el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, dicho heteroarilo contiene 2 heteroátomos.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 heteroátomo. En algunas otras realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 2 heteroátomos.

En algunas realizaciones, el anillo B es heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, por ejemplo, el anillo B es heteroarilo de 6 miembros o fenilo. En algunas otras realizaciones, el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o fenilo.

En algunas realizaciones, el anillo B se selecciona entre



En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo.

El número entero m representa el número de moléculas R⁴ unidas al anillo B y es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 0 o 1, por ejemplo, m es 0. En otras realizaciones, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y el anillo B se ha sustituido opcionalmente con 1-2 moléculas R⁴.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 moléculas R⁴.

En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo, m es 1 o 2, por ejemplo m es 1, y un R⁴ está en posición para en el anillo de fenilo.

Cuando m es 1 o 2, cada R^4 se selecciona de manera independiente de C1-C6 alquilo, $R^{12}O$, halógeno, $R^{13}R^{14}NC(O)-$, $R^{16}C(O)N(R^{15})-$, $R^{17}OC(O)-$, $R^{18}C(O)O-$, $R^{19}S(O)_2-$, $R^{20}S(O)_2N(H)-$, $NH_2S(O)_2-$, $R^{21}C(O)-$, $N(R^{22})(R^{23})-$ y $O-$.

5 En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona de manera independiente de C1-C6 alquilo, $R^{12}O$, halógeno, $R^{13}R^{14}NC(O)-$, $R^{16}C(O)N(R^{15})-$, $R^{17}OC(O)$ y $R^{18}C(O)O-$.

En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona de manera independiente de C1-C6 alquilo, $R^{12}O$, halógeno y $R^{16}C(O)N(R^{15})-$. En algunas otras realizaciones, cada R^4 se selecciona de manera independiente de C1-C6 alquilo, $R^{12}O$ y halógeno. En otras realizaciones, cada R^4 se selecciona de manera independiente entre halógeno y $R^{12}O$, por ejemplo, cada R^4 es $R^{12}O$.

10 En algunas realizaciones, dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros, o un anillo bencénico. En algunas realizaciones, dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bencénico. En algunas realizaciones, dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de benceno. En algunas realizaciones, dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

Cuando R^4 es alquilo C1-C6, dicho alquilo, por ejemplo, se puede seleccionar entre alquilo C1-C4, por ejemplo, alquilo C1-C3, como metilo y etilo, en particular metilo.

20 Cuando R^4 es $R^{12}O$, R^{12} se selecciona entre H y alquilo C1-C6. En algunas realizaciones, R^{12} se selecciona de C1-C6 alquilo, por ejemplo de C1-C4 alquilo, en particular de C1-C3 alquilo, como metilo y etilo, en particular metilo.

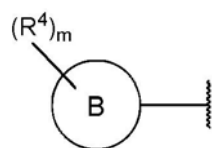
Cuando R^4 es halógeno, dicho halógeno, por ejemplo, se puede seleccionar entre F, Cl y Br. En algunas realizaciones, cuando R^4 es halógeno, dicho halógeno es Cl o Br, en particular Cl. En algunas otras realizaciones, cuando R^4 es halógeno, dicho halógeno es F o Cl, en particular dicho halógeno es F.

25 Cuando R^4 se selecciona de $R^{13}R^{14}NC(O)-$, $R^{16}C(O)N(R^{15})-$, $R^{17}OC(O)-$, $R^{18}C(O)O-$, $R^{19}S(O)_2-$, $R^{20}S(O)_2N(H)-$, $R^{21}C(O)-$ y $N(R^{22})(R^{23})-$, cada R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{22} y R^{23} se selecciona de manera independiente de H y C1-C6 alquilo, p. ej., de H y C1-C4 alquilo, o de H y C1-C3 alquilo, p.ej., de H y metilo; y cada R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , and R^{21} se selecciona de manera independiente entre C1-6 alquilo, por ejemplo, entre C1-C4 alquilo, en particular entre C1-C3 alquilo, como metilo y etilo, en particular metilo.

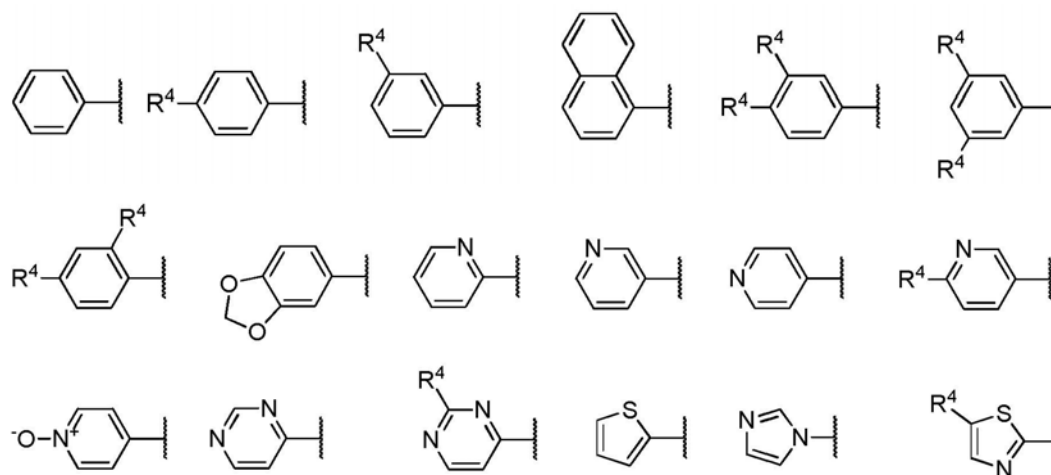
30 Cuando R^4 es una fracción alquílica o comprende una fracción alquílica, dicha fracción alquílica puede ser sustituida por uno o más F.

Cuando dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo, por ejemplo, puede ser de 5 miembros. Por ejemplo, dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B pueden formar, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de 1,3-dioxolano.

35 En algunas realizaciones, la fracción

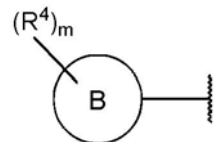


se selecciona entre

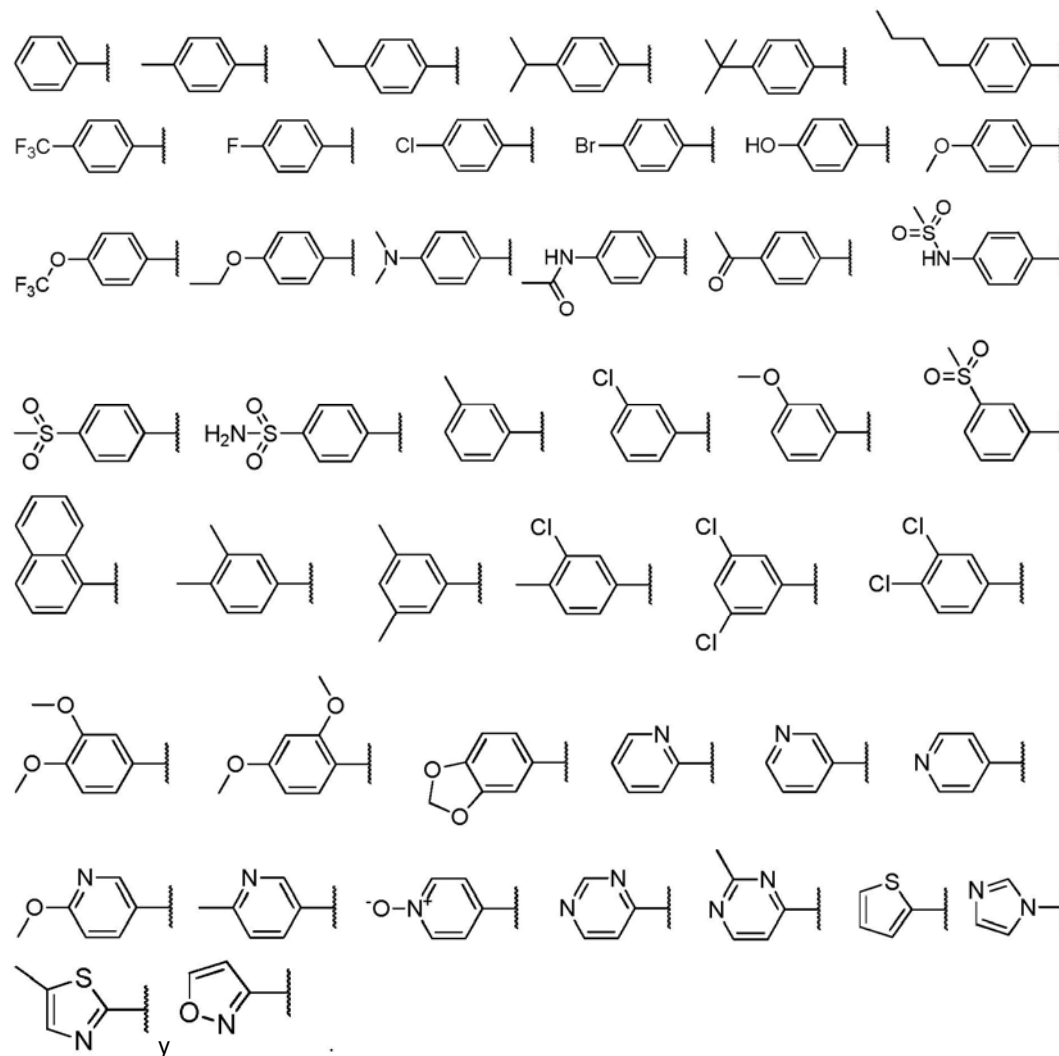




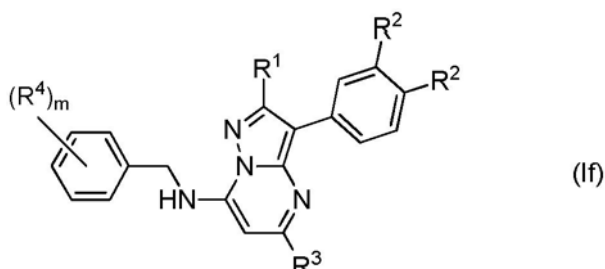
En algunas realizaciones, la fracción



se selecciona entre



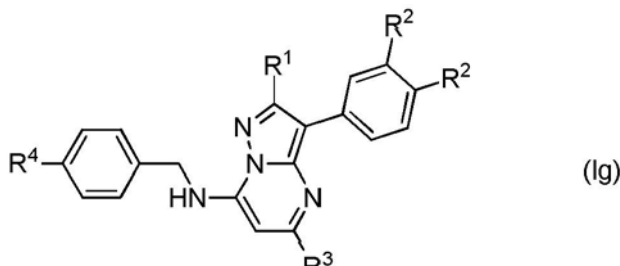
En algunas realizaciones particulares de un compuesto de fórmula (Ie), el anillo B es fenilo, es decir, el compuesto puede estar representado por la fórmula (If),



en la que en R^1 , cada R^2 , R^3 , cada R^4 y m son tal y como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (If), cuando m es 1 o 2, una fracción R⁴ está en posición para en el anillo B. En algunas de estas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (If), m es 1 y R⁴ está en posición para, es decir, el compuesto puede estar representado por la fórmula (Ig)



en el que en R¹, cada R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ie), el anillo B es heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo se sustituye por una fracción R⁴ en posición para o tiene un heteroátomo, como N, en posición para, o el anillo B es fenilo; dicho fenilo es sustituido por una fracción R⁴ en posición para.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ie), el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros; dicho heteroarilo es sustituido por una fracción R⁴ en posición para o tiene un heteroátomo, como N, en posición para.

Se debe tener en cuenta que, a menos que se desprenda del contexto o que se especifique lo contrario, cualquier referencia en el presente documento a un compuesto de fórmula (Ie) también se debe interpretar como una referencia a un compuesto de cualquiera de sus formas de realización, por ejemplo, un compuesto según cualquiera de las fórmulas (If) e (Ig).

Tal y como se ha señalado anteriormente, algunos de los compuestos de fórmula (Ie) son novedosos.

En algunas realizaciones, el compuesto novedoso es el representado por la fórmula (If), siempre que el compuesto no sea

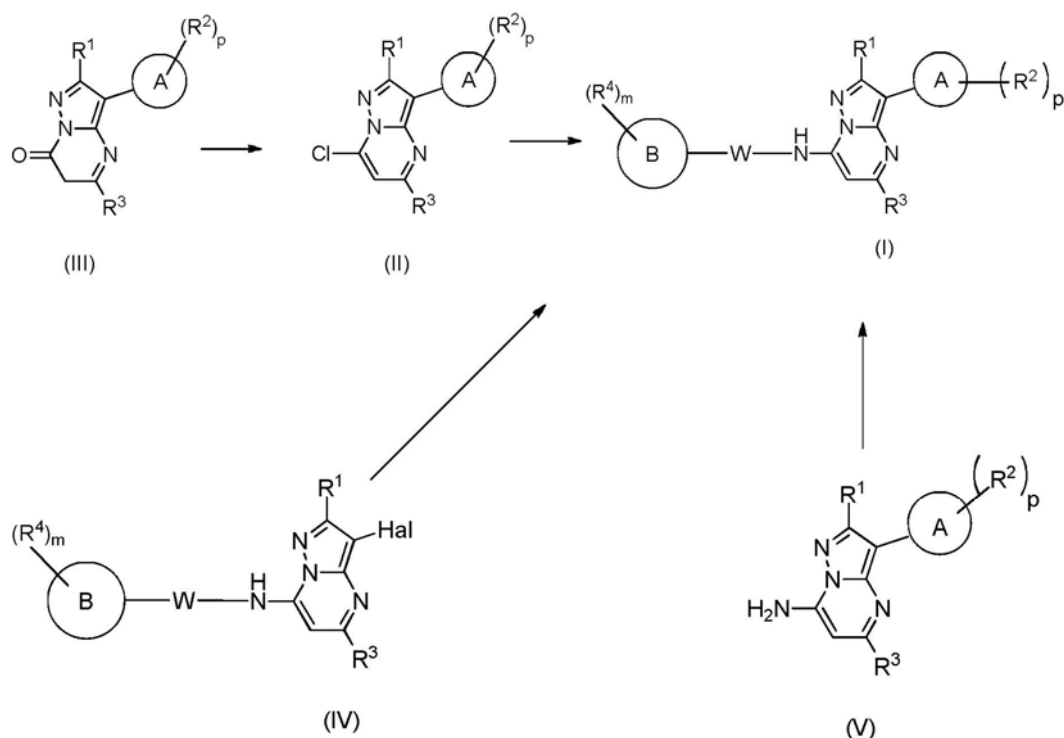
N-[(4-clorofenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(p-tolilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina, o bien
N-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina.

En algunas realizaciones, el compuesto novedoso es el representado por la fórmula (Ig), siempre que el compuesto no sea

N-[(4-clorofenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(p-tolilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
o
3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina.

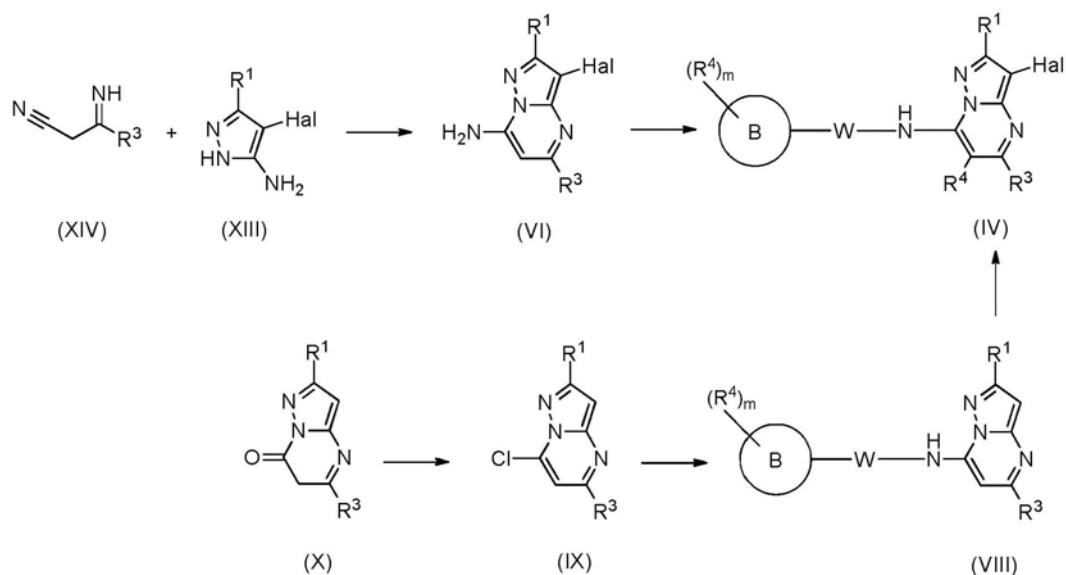
El esquema 1 que figura a continuación ilustra formas adecuadas de sintetizar compuestos de fórmula (Ie). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (III) mediante tratamiento con POCl₃ en condiciones de reflujo para dar compuestos de fórmula (II), seguido de reacción de aminas utilizando métodos bien conocidos por la persona ducha en la materia. Los ejemplos que ilustran los métodos sintéticos se describen en Griffith et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2641-2645); Hwang et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 7297-7301); Gilligan et al, (J. Med. Chem. 2009, 52, 3073-3083); Chen et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3669-3673); Tellew et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 7259-7264); y Yu et al (Med. Chem. Lett. 2013, 4, 230-234).

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante métodos sintéticos catalizados por paladio, como las reacciones de Suzuki, Stille o Negishi, dependiendo del halógeno, tal y como se describe, por ejemplo, en Gudmundsson et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5689-5692); Mayo et al (Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 620-624); y US2006/0135526. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (V) mediante N-alkilaciones como las descritas por Saito et al (Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 5432-5445.).



Esquema 1

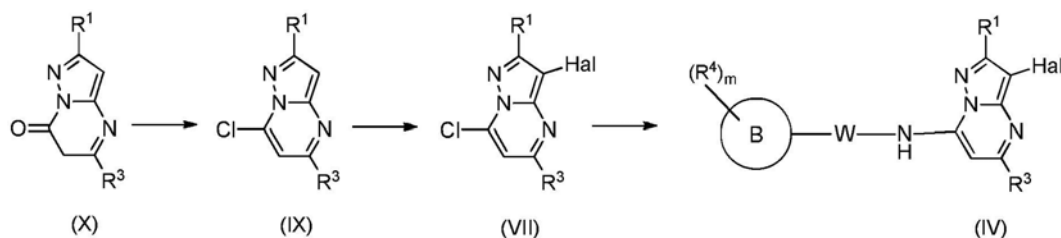
Tal y como se ilustra a continuación en el **esquema 2**, los compuestos de fórmula (IV) se pueden formar a partir de material de partida disponible en el mercado (compuestos de fórmula XIII y XIV), seguido de la alquilación de la amina de fórmula (VI) mediante un método como el descrito en Majo et al 2003 y sus referencias. Los compuestos de fórmula (IV) también se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (X) mediante tratamiento con $POCl_3$ para dar compuestos de fórmula (IX), mediante un método como el descrito anteriormente, seguido de aminación, tal y como se describe en US2006/0135526 o Novinson et al (J. Med. Chem. 1977, 20(2), 296-299), para dar compuestos de fórmula (VIII). A continuación, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden halogenar mediante NIS o NBr para dar compuestos de fórmula (IV) utilizando métodos como los descritos en Labroli et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 471-474), US20050187224 o US2006135526.



Esquema 2

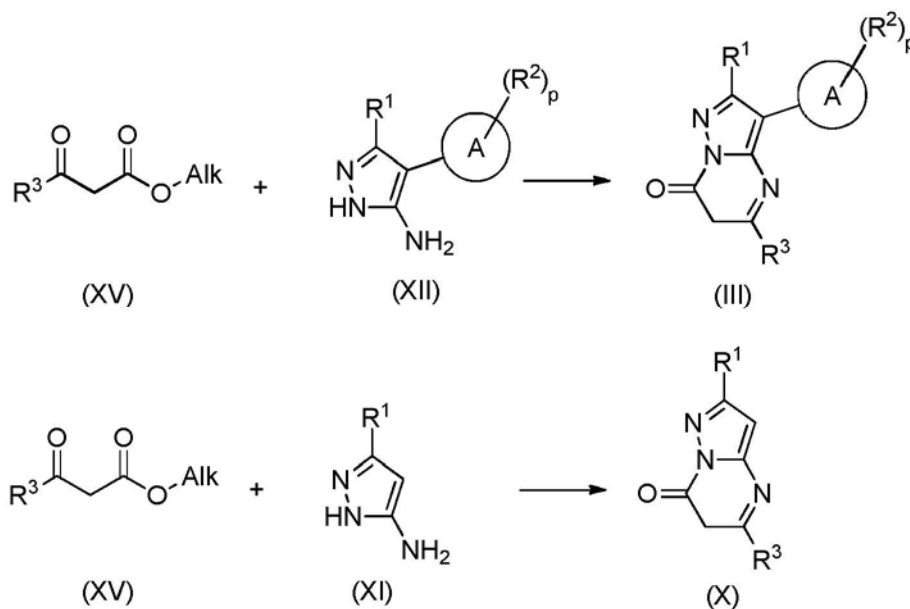
Tal y como se ilustra a continuación en el **esquema 3**, los compuestos de fórmula (IV) también se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (X). Esto se hace mediante un tratamiento con un agente halogenante (por ejemplo, $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3 , PBr_3 , etc.) tal y como se ha descrito anteriormente, para dar compuestos de fórmula (IX), que se pueden tratar a continuación con NBS o NIS para dar compuestos de fórmula (VII). También se describen métodos útiles para sintetizar compuestos de fórmula (VII) a partir de compuestos de fórmula (X) en

WO2005103052, WO2012033753 y Gudmundsson et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5689-5692). En ese caso, se puede hacer reaccionar a los compuestos de fórmula (VII) con aminas para dar compuestos de fórmula (IV). Esto se hace utilizando métodos como los descritos por Gudmundsson et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5689-5692) o Bel Abed (Tetrahedron Lett. 2013, 54(21) 2612-2614)



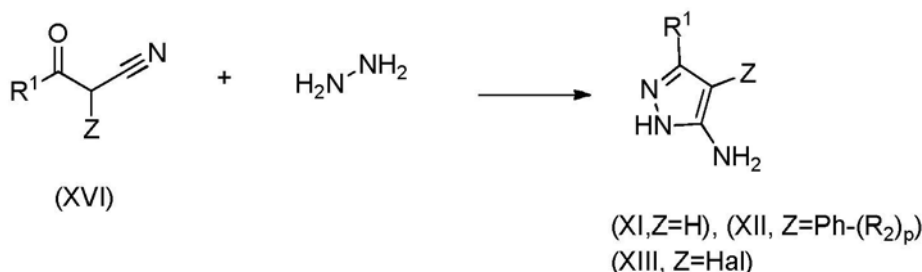
Esquema 3

Tal y como se ilustra a continuación en el **esquema 4**, los compuestos de fórmula (III) y de fórmula (X) se pueden formar a partir de material de partida disponible en el mercado (compuestos de fórmula XV), mediante reacción con compuestos de fórmula (XI) o (XII) en las condiciones descritas en, por ejemplo, Griffith et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2641-2645); Hwang et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 7297-7301); Chen et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3669-3673); Yu et al (Med. Chem. Lett. 2013, 4, 230-234) o US2006/0135526.



Esquema 4

Tal y como se ilustra a continuación en el **esquema 5**, los compuestos de fórmula (XI), fórmula (XII) y fórmula (XIII) se pueden formar a partir de material de partida disponible en el mercado (compuestos de fórmula XVI), mediante reacción con hidracina en las condiciones descritas en varias de las publicaciones mencionadas (Labroli, Chen, Hwang, Griffith, Yu, Bel Abed, etc.).



Esquema 5

El término sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable, tal y como se define en el presente documento, y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico,

ácido canfor sulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, etc.

En la preparación de sales de adición ácida, se utilizan, preferentemente, ácidos que formen sales adecuadamente aceptables desde el punto de vista terapéutico. Ejemplos de ácidos son los ácidos hidrohalogenados, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, los ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos carboxílicos o sulfónicos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido succínico, el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halogenbencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico.

Siempre que un carbono quiral esté presente en una estructura química, la intención es que todos los estereoisómeros asociados a ese carbono quiral queden englobados por la estructura, a menos que se especifique lo contrario. Mediante el uso del sistema de notación Cahn-Ingold-Prelog RS, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)- o (S)-, y el compuesto puede estar presente como una mezcla de sus estereoisómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, o un solo estereoisómero.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que constan de al menos un compuesto de fórmula (Ie), o de un isómero individual, de una mezcla racémica o no racémica de isómeros, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un portador y, opcionalmente, junto otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

De acuerdo con la invención, una composición farmacéutica puede ser para administración tópica (local) o sistémica, por ejemplo, para administración enteral, como administración rectal u oral, o para administración parenteral a un mamífero (especialmente un humano). Además, de acuerdo con la invención consta de, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un portador farmacéuticamente aceptable. La cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo es la definida anteriormente y depende, por ejemplo, de la especie de mamífero, así como del peso corporal, la edad, la afección individual, los datos farmacocinéticos individuales, la enfermedad a tratar y el modo de administración.

Para la administración enteral, por ejemplo, oral, los compuestos de la invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden constar de un compuesto o compuestos de la presente invención o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos como componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas, grageas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o varias sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos o un material encapsulante. En los polvos, el portador suele ser un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se suele mezclar con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y que se compacta en la forma y tamaño deseados. Entre los portadores adecuados se incluyen, entre otros, el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. La formulación del compuesto activo puede constar de un material encapsulante como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que está en asociación con el mismo.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, como emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las soluciones acuosas se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre los preparados en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las composiciones tipificadas para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo por inhalación, inyección o infusión, por ejemplo por inyección o infusión intravenosa, intraarterial, intraósea, intramuscular,

intracerebral, intracerebroventricular, intrasinoval, intrasternal, intratecal, intralesional, intracraneal, intracutánea y subcutánea.

Por lo tanto, para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden presentar en forma de preparado inyectable o infusible estéril, por ejemplo, como suspensión acuosa u oleaginosa estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en el sector, utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (por ejemplo, Tween 80), y agentes de suspensión. El preparado inyectable o infusible estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable o infusible estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para la vía parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser una solución en 1,3-butanodiol. Otros ejemplos de vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen, entre otros, manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se utilizan, de manera convencional, como disolvente o medio de suspensión. Para ello se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las soluciones para uso parenteral también pueden contener agentes estabilizadores adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Entre los agentes estabilizadores adecuados se encuentran los antioxidantes, como el bisulfato sódico, el sulfito sódico o el ácido ascórbico, solos o combinados, el ácido cítrico y sus sales, así como el EDTA sódico. Las soluciones parenterales también pueden contener conservantes, como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Para la administración por inhalación o nasal, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son en forma de partículas, aerosoles, polvos, nieblas o gotas, por ejemplo, con un tamaño medio de unas 10 µm de diámetro o menos. Por ejemplo, las composiciones para inhalación se pueden preparar como soluciones en solución salina. Para ello se pueden utilizar alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar por vía tópica, en la piel o en una membrana mucosa. Para la aplicación tópica, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una loción, un gel, una pasta, una tintura, un parche transdérmico, un gel para administración transmucosa.

La composición se puede formular como una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Entre los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención se incluyen, entre otros, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular como una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Entre los portadores adecuados se incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar tópicamente al tracto intestinal inferior mediante la formulación de supositorios rectales o en una formulación de enema adecuada.

Los excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo, los portadores, y los métodos de preparación de formas farmacéuticas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en la técnica de la formulación de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde aproximadamente un 20 % hasta aproximadamente un 90 % de un compuesto de fórmula (Ie), junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de las vías de administración aceptadas para agentes que cumplen utilidades similares. Las dosis diarias adecuadas suelen oscilar entre 1 y 1.000 mg, por ejemplo, entre 1 y 500 mg diarios, o entre 1 y 50 mg diarios, dependiendo de numerosos factores como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud relativo del paciente, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, así como la indicación hacia la que se dirige la administración, etc. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica de tratar estas enfermedades podrá, sin experimentación indebida y basándose en sus conocimientos personales y en la divulgación de esta solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada. Los compuestos de la invención se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas, incluidas las adecuadas para la administración enteral o parenteral. La vía de administración preferida es generalmente por vía oral mediante un cómodo régimen de dosificación diaria que se puede ajustar en función del grado de afección.

El compuesto de la presente invención se contempla como útil para el tratamiento de enfermedades causadas por una infección vírica de ARN en un mamífero, por ejemplo, una infección vírica de ARN monocatenario (+) no encapsulado, en particular, de enfermedades causadas por picornavirus, humano o animal, pero preferentemente

humano. El picornavirus, por ejemplo, puede ser un Parechovirus (por ejemplo, Ljungan o Parecho), un Cardiovirus (por ejemplo, EMCV o virus de Theiler), un Enterovirus (por ejemplo, EV, Coxsackie, Polio, Rhino) o un hepatovirus. Para uso veterinario, el picornavirus puede ser, por ejemplo, un Aphthovirus o un Teschovirus.

5 Las enfermedades que se consideran vinculadas, causadas o asociadas de otra manera a la infección por virus, por ejemplo, por picornavirus, son, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la poliomieltis, la encefalitis, la meningitis, la sepsis, el cáncer, parálisis, miocarditis, diabetes, resfriado común, fiebre aftosa, herpangina, pleurodinia, diarrea, lesiones mucocutáneas, enfermedades respiratorias, conjuntivitis, miositis y síndrome de fatiga crónica.

10 En consecuencia, la presente invención también incluye un compuesto de fórmula (Ie) para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones antes mencionadas, así como el uso de un compuesto de fórmula (Ie) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones antes mencionadas.

La invención también incluye un método de tratamiento de cualquiera de las afecciones antes mencionadas mediante la administración de un compuesto de fórmula (Ie) a un animal o humano que lo necesite.

15 Además, la invención se ilustra con algunos ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

En la **Tabla 1** se indica el nombre químico de algunos compuestos ejemplificadores para uso de la invención (Ej. 1, 2, 6, 8, 9, 35 y 40), así como de algunos ejemplos de compuestos novedosos de la invención (Ej. 72, 75-84, 86, 87, 92, 94, 96, y 97).

20 **Tabla 1**

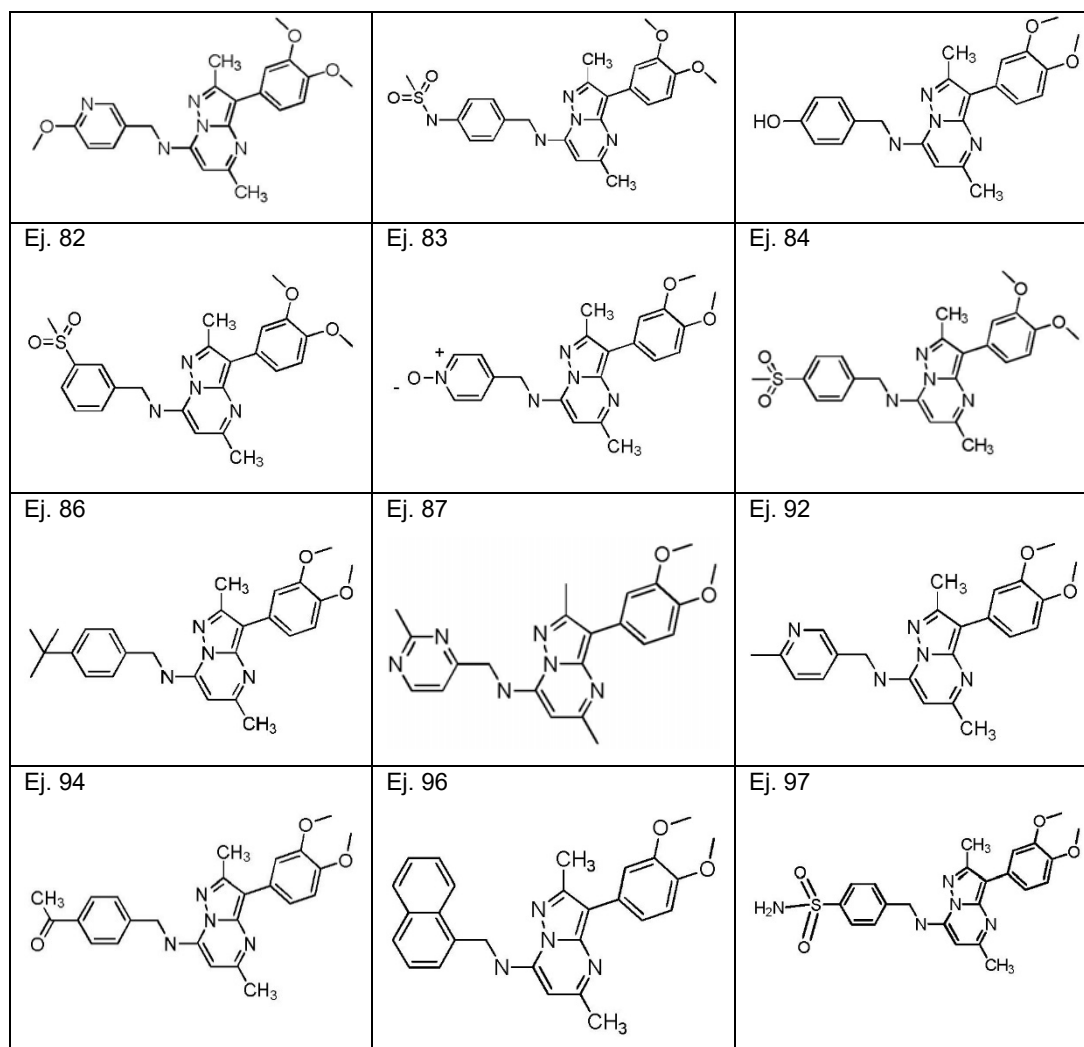
Ej.	Nombre químico
1	N-[(4-clorofenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
2	3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
6	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(p-tolilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
8	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
9	3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
35	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(2-piridilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
40	N-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
72	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
75	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(4-piridilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
76	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
77	N-[4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenil]acetamida
78	3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
79	3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
80	N-[4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenil]metanosulfonamida
81	4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenol
82	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(3-metilsulfonilfenil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
83	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(1-oxidopiridin-1-io-4-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
84	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(4-metilsulfonilfenil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina

Ej.	Nombre químico
86	N-[(4-terc-butilfenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
87	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
92	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
94	1-[4-[[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-yl]amino]metil]fenil]etanona
96	3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(1-naftilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina
97	4-[[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]bencenosulfonamida

En la **Tabla 2** se indican las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos ilustrativos.

Tabla 2

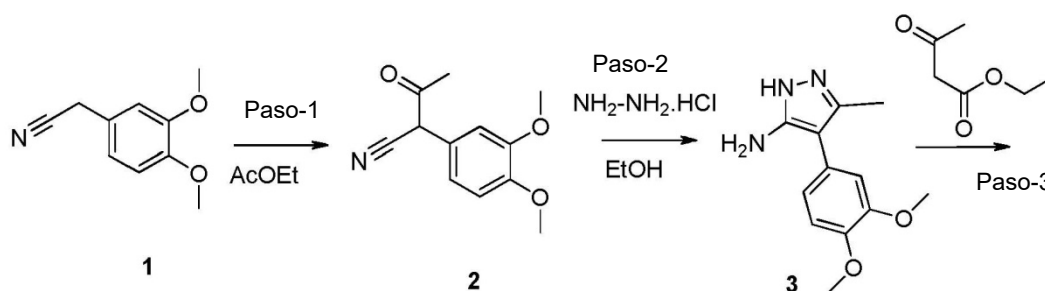
Ej. 1 	Ej. 2 	Ej. 6
Ej. 8 	Ej. 9 	Ej. 35
Ej. 40 	Ej. 72 	Ej. 75
Ej. 76 	Ej. 77 	Ej. 78
Ej. 79	Ej. 80	Ej. 81



EJEMPLOS 72, 75-84, 86, 87, 92, 94, 96 y 97

Los compuestos de los Ejemplos 72, 75-84, 86, 87, 92, 94, 96 y 97 se sintetizaron siguiendo el Procedimiento General A descrito a continuación.

5 Procedimiento general A



A una solución de **1** (10,0 g, 56,4 mmol) en acetato de etilo (200 mL) se añadió metal sódico (2,6 g, 112,8 mmol) por porciones a 0-5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C, se templó con metanol (50 mL) y el disolvente se evaporó a presión. El sólido resultante se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con tolueno (2 × 100 mL). La solución acuosa se acidificó con ácido acético (pH: 4 a 5) y se extrajo con diclorometano (3 × 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante recristalización. Para ello, para obtener **2** (9,5 g, 76,8 %) como sólido marrón pálido, se utilizaron acetato de etilo y hexano.

A una solución de **2** (9,0 g, 41,05 mmol) en etanol (90 mL) se añadieron monoclóridato de hidracina (4,218 g, 61,57 mmol) y ácido acético (2,7 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 5-6 h. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua (90 mL) y se concentró a presión reducida. La capa acuosa resultante se lavó con tolueno (3 × 45 mL) y se basificó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % (pH: 8-9). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 × 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener **3** (7,6 g, 79,36 %) como un sólido blanquecino. El producto obtenido se utilizó sin más purificación.

A una solución de **3** (8,0 g, 21,4 mmol) en ácido acético (80 mL) se le añadió acetoacetato de etilo (9 mL, 42,8 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 105 °C durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se concentró a alto vacío a 50 °C. El sólido resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10 %, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío a 50 °C. El residuo obtenido se trató con diclorometano (25 mL). El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener **4** puro (9,5 g, 92.54 %) como sólido incoloro.

A una suspensión de **4** (2,0 g, 6,68 mmol) en tolueno seco (30 mL) se añadieron cloruro de fósforo (6,24 mL, 6,68 mmol) y N,N-dietil anilina (2,14 mL, 13,36 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se calentó a 105 °C durante 16 h. Después de 16 h, la masa de reacción se concentró a alto vacío a 50-55 °C y se coevaporó con tolueno a alto vacío a 50-55 °C. Al residuo se le añadió agua (40 mL), seguido de extracción con diclorometano (3 × 40 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Para obtener el compuesto bruto, la capa orgánica se concentró al vacío a 45-50 °C. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando acetato de etilo y hexano como eluyente, a fin de obtener **5** (2,1 g, 98,9 %) como sólido amarillo.

A una solución de **5** (1,0 eq.) en tolueno o acetonitrilo o DMF (10-20 V) se añadieron secuencialmente las aminas respectivas (1,3 eq.) y la base [DIPEA (5 V) / K₂CO₃ / KO^tBu / NaH (2,0 eq.)]. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó bien durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 V) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 V). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50 % EtOAc en hexano) para obtener los compuestos deseados con una pureza >95 % HPLC.

Los datos analíticos de los compuestos de los ejemplos 72, 75-84, 86, 87, 92, 94, 96 y 97 se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3

Ej.	Datos analíticos
72	¹ H-NMR (MeOD, 300 MHz): δ 7,65 (dd, 4 H), 7,26 (d, 2 H), 7,13 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 457,2 [M+H], pureza HPLC: 98,46 %
75	¹ H-NMR (MeOD, 300 MHz): δ 8,52 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,09 (dd, 1 H) 5,90 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 2,54 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 390,6 [M+H], pureza HPLC: 98,97 %
76	¹ H-NMR (MeOD, 300 MHz): δ 7,51 (d, 2 H), 7,25 (dd, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 7,06 (q, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 473,7 [M+H], pureza HPLC: 100 %
77	¹ H-NMR (MeOD, 300 MHz): δ 7,56 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), LCMS : 446,5 [M+H], pureza HPLC: 99,56 %
78	¹ H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 7,23 (q, 3 H), 7,08 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,77 (dd, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,86 (s, 6 H), 2,91 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 432,5 [M+H], pureza HPLC: 99,59 %
79	¹ H-NMR (MeOH, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), LCMS : 420,4 [M+H], pureza HPLC: 99,86 %
80	¹ H-NMR (MeOH, 400 MHz): δ 7,39 (d, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,86 (s, 6 H), 2,93 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), LCMS : 482,5 [M+H], pureza HPLC: 99,20 %
81	¹ H-NMR (MeOH, 400 MHz): δ 7,23 (m, 3 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,77 (dd, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,86 (s, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 405,6 [M+H], pureza HPLC: 99,74 %
82	¹ H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,57 (t, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 4,70 (d, 2 H), 3,78 (s, 6 H), 3,20 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 467,4 [M+H], pureza HPLC: 99,78 %
83	¹ H-NMR (MeOH, 400 MHz): δ 8,21 (d, 2 H), 7,47 (d, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,78 (s, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), LCMS : 406,5 [M+H], pureza HPLC: 98,91 %
84	¹ H-NMR (MeOH, 400 MHz): δ 7,97 (dd, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,90 (s, 6 H), 3,13 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), LCMS : 467,3 [M+H], pureza HPLC: 99,93 %
86	¹ H-NMR (MeOH, 300 MHz): δ 7,43 (dd, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H) 4,64 (s, 2 H), 3,89 (d, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H), LCMS : 445,4 [M+H], pureza HPLC: 99,03 %
87	¹ H-NMR (MeOH, 300 MHz): δ 8,60 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 5,91 (s, 1 H) 4,74 (s, 2 H), 3,87 (d, 6 H), 2,71 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), LCMS : 405,4 [M+H], pureza HPLC: 98,34 %
92	¹ H-NMR (MeOH, 300 MHz): δ 8,49 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H) 4,70 (s, 2 H), 3,89 (d, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), LCMS : 404,3 [M+H], pureza HPLC: 99,93 %
94	¹ H-NMR (MeOH, 400 MHz): δ 7,96 (dd, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,85 (d, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), LCMS : 431,3 [M+H], pureza HPLC: 99,66 %
96	¹ H-NMR (MeOH, 300 MHz): δ 8,13 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,86 (d, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), LCMS : 439,5 [M+H], pureza HPLC: 99,94 %

Ej.	Datos analíticos
97	¹ H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,50 (t, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,30 (s, 2 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,78 (d, 6 H), 2,54 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), LCMS : 468,3 [M+H], pureza HPLC: 98,74 %

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo in vitro en cultivo de células de mamífero

La actividad antiviral de los compuestos de la invención se ha evaluado sobre la base de la capacidad de los compuestos para impedir que el virus cause efectos citopáticos virales (ECV) en cultivos de células de mamífero. El tiempo de incubación, la línea celular, la densidad celular y el título del virus diferían de un ensayo a otro, pero el procedimiento general era el siguiente: Las células se cultivaron en placas de fondo plano de 96 pocillos hasta una confluencia aproximada del 90 % (20 000-90 000 células/pocillo) en un medio adecuado. El título del virus se determinó mediante el método estándar de la dosis infectiva en cultivo tisular (DICT₅₀) en células. Brevemente, las células se infectaron con 50 µl de suspensión de virus y se diluyeron 10 veces en medios. Las placas se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 3-7 días y las células se inspeccionaron diariamente en busca de ECP. Tras determinar el ECP, las placas se tiñeron con solución de violeta cristal de Gram y se leyó la densidad óptica a 540 nm. En los ensayos se utilizó la dilución de virus más alta, que dio lugar a una ECP > 95 %. Las sustancias a una concentración final de 2,5-20 µM y el virus se añadieron a las células y se incubaron durante 3-7 días en función del virus y de la línea celular utilizados. Como controles, en cada placa se incluyeron células no infectadas y células infectadas con virus (sin sustancia). Las células se tiñeron con violeta cristal tras determinar el ECP en los controles infectados y se leyó la densidad óptica a 540 nm. La capacidad de inhibición se calculó en % por comparación con los controles no infectados e infectados.

La **Tabla 4** muestra la capacidad de inhibición de los compuestos de la invención sobre diferentes picornavirus a diferentes concentraciones. LV012: Virus Ljungan cepa 012; LV145: Virus Ljungan cepa 145; EMCV: virus de la encefalomiocarditis; HPeV-1: Parechovirus humano cepa 1; HPeV-2: Parechovirus humano cepa 2; PTV: Teschovirus porcino; EV6: Enterovirus cepa 6; EV30: Enterovirus cepa 30; EV71: Enterovirus cepa 71; Cox-B1: virus coxsackie B cepa 1; Cox-B2: virus coxsackie B cepa 2; Cox-B3: virus coxsackie B cepa 3; Cox-B4: virus coxsackie B cepa 4; Cox-B5: virus coxsackie B cepa 5; Polio1: virus polio cepa 1.

Tabla 4

Ej.	Virus	Conc. µM	% inh.	Ej.	Virus	Conc. µM	% inh.
1	EV6	0,25	75	79	EV68	1	51
2	EV30	0,25	85	80	EV6	1	93
6	LV145	5,0	56	81	Cox-B1	0,01	76
8	Cox-B5	0,25	100	82	Cox-B3	0,01	82
9	EV71	0,25	93	83	EV71	0,01	82
35	EV30	0,1	88	84	Cox-B3	0,1	84
40	EV71	0,01	100	86	LV012	10	48
72	Cox-B4	0,1	85	87	Polio-1	0,1	100
75	Cox-B3	0,01	85	92	Cox-B3	0,01	100
76	Cox-B3	1	100	94	Cox-B1	0,01	100
77	Cox-B3	0,1	60	96	Cox-B1	0,1	100
78	Cox-B1	0,1	94	97	EV71	0,1	94

Las **Tablas 5 y 6** muestran el efecto antiviral de ciertos compuestos de la invención a diferentes concentraciones frente a un panel de diferentes picornavirus. LV012: Virus Ljungan cepa 012; LV145: Virus Ljungan cepa 145; EMCV: virus de la encefalomiocarditis; HPeV-1: Parechovirus humano cepa 1; HPeV-2: Parechovirus humano cepa 2; PTV: Teschovirus porcino; EV6: Enterovirus cepa 6; EV30: Enterovirus cepa 30; EV71: Enterovirus cepa 71; B1: virus coxsackie B cepa 1; B2: virus coxsackie B cepa 2; B3: virus coxsackie B cepa 3; B4: virus coxsackie B cepa 4; B5: virus coxsackie B cepa 5; Polio1: virus polio cepa 1.

Tabla 5

Ej.	Conc. mM	LV012	LV145	EMCV	HPeV-1	PTV	EV6	EV30
1	5	34	37	14	14	19	90	100
2	5	49	17	0	0	33	83	91
6	10	28	63	0	60	62	58	44
8	5	38	28	0	14	22	88	53
9	10	18	59	14	19	23	66	35
72	1	0	7	0	4	nd	77	100
75	0,1	0	0	0	0	nd	90	100
79	0,1	0	0	0	0	nd	0	10
80	1	0	0	0	0	nd	80	90
81	0,1	0	0	0	0	nd	62	97
82	0,1	0	0	0	nd	nd	89	94
92	0,1	0	0	0	nd	nd	nd	100
94	0,1	12	0	0	nd	nd	nd	96

Tabla 6

Ej.	Conc. mM	EV68	EV71	B1	B2	B3	B4	B5	Polio 1
1	5	nd	44	93	60	95	86	90	31
2	5	nd	73	91	93	97	86	91	90
6	10	nd	37	35	82	nd	69	54	19
8	5	nd		82	100	nd	89	100	91
9	10	nd	16	53	76	nd	48	73	91
72	1	nd	84	100	94	99	91	99	100
75	0,1	31	85	100	100	89	100	98	100
79	0,1	46	88	88	84	87	78	98	79
80	1	30	78	78	96	78	78	97	85
81	0,1	29	86	85	88	87	77	81	89
82	0,1	24	85	95	98	91	100	89	100
92	0,1	nd	100	100	96	100	nd	95	98
94	0,1	nd	100	100	100	100	nd	56	100

5 Evaluación de la eficacia antivírica contra el virus Coxsackie en un modelo de ratón neutropénico Sistema de prueba

Se utilizaron ratones BALB/c machos, de 22-26 gramos de peso, con 4 animales/grupo.

Inducción neutropénica: Ciclofosfamida

Organismo desafiante: Virus Coxsackie (origen humano) CVB3

Vía de infección: Intraperitoneal

10 Vía de administración: por vía oral

Punto final: Supervivencia acumulada

Todos los procedimientos experimentales en los que participaron animales se realizaron de acuerdo con protocolos aprobados por el Comité Institucional de Ética Animal de Anthem Biosciences. Los ratones, ratones BALB/c

machos, fueron alojados 4 animales por jaula y se les permitió el acceso a alimento y agua ad libitum en condiciones controladas. Los ratones fueron aclimatados durante 7 días antes del estudio. Durante este periodo se observó diariamente el estado general de salud de los animales.

5 Inducción neutropénica

4 ratones/grupo fueron tratados con una inyección intraperitoneal de ciclofosfamida (150 mg/kg), 2 días antes y, el día «0» 4 horas antes de la infección, para que se volvieran neutropénicos.

Infección y tratamiento

10 Los animales fueron infectados mediante inyección intraperitoneal de 0,2 mL de solución salina que contenía 10^3 UFP del virus Coxsackie B3, cepa Nancy el día 0. A continuación, los animales fueron tratados con el compuesto del Ej. 9, 200 mg/kg una vez al día por vía oral a partir del día 1 (grupo 1) o del día 3 (grupo 2). El grupo de control solo se trató con vehículo (0,4 % de Tween 80, 2 % de glicerol y 15 % de β -hidroxipropilciclodextrina)

Observación clínica

15 Los animales fueron observados diariamente durante el periodo de estudio para detectar signos de mortalidad, morbilidad (parálisis) y signos de toxicidad aguda. Si se observaban signos clínicos anormales se registraban.

Resultados

Los resultados del ensayo descrito indican que el compuesto del Ej. 9 tiene un efecto antivírico in vivo y puede prolongar la vida de los animales, véase la **Figura 1**.

20 Ensayo de toxicidad

Ratón

El tratamiento con el Ej. 9 a 200 y 400 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días en ratones BALB/C no reveló signos clínicos adversos ni mortalidad en ninguno de los sexos. El tratamiento no produjo efectos adversos en el peso corporal, el consumo de pienso, la hematología, la química clínica y la histopatología de los principales órganos evaluados.

A la luz de los resultados anteriores del presente estudio, el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL) del Ej. 9 se pudo determinar como 400 mg/kg de peso corporal/día cuando se administró por vía oral a ratones BALB/c durante 7 días consecutivos con los niveles de dosis probados y con las condiciones experimentales empleadas.

Rata

30 Estudio DMT

El tratamiento de dosis única con el Ej. 9 en dosis de hasta 2000 mg/kg no produjo efectos adversos sobre los signos clínicos, la mortalidad, el peso corporal, la ganancia de peso corporal, el consumo de pienso y los pesos absolutos y relativos de los órganos. En el examen macroscópico no se observaron hallazgos patológicos macroscópicos relacionados con el tratamiento.

35 A la luz de los resultados anteriores, se considera que la dosis máxima tolerada del Ej. 9 en ratas hembra Sprague Dawley es >2000 mg/kg de peso corporal en las condiciones experimentales empleadas.

Estudio de toxicidad de 7 días

El tratamiento con el producto de ensayo del Ej. 9 a 250 y 750 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días en ratas Sprague Dawley reveló signos clínicos adversos en ambos sexos a 750 mg/kg, así como mortalidad en una hembra a 750 mg/kg. El tratamiento produjo efectos adversos en el peso corporal, el consumo de pienso, la hematología, la química clínica y la histopatología de los principales órganos evaluados en el nivel de dosis de 759 mg/kg.

A la luz de los resultados anteriores del presente estudio, el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL) del Ej. 9 se pudo determinar como 250 mg/kg de peso corporal/día cuando se administró por vía oral a ratas Sprague Dawley durante 7 días consecutivos con los niveles de dosis probados y las condiciones experimentales empleadas.

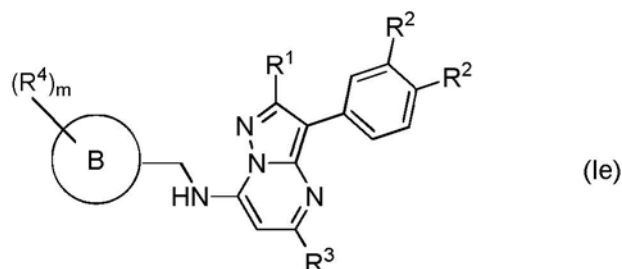
Estudio de toxicidad de 28 días

El tratamiento con el producto de ensayo del Ej. 9 a 100 y 200 mg/kg de peso corporal durante 28 días en ambos sexos no tuvo efectos adversos sobre los signos clínicos, el peso corporal, el consumo de pienso, la hematología, la química clínica, el análisis de orina, el examen neurológico, la necropsia macroscópica y la evaluación histopatológica de los tejidos especificados. Todos los animales sobrevivieron hasta la necropsia terminal programada el Día 29. La bioquímica sérica mostró un aumento del colesterol, que se correlacionó con los hallazgos de cambios grasos macrovesiculares en el hígado a 200 mg/kg de peso corporal en ambos sexos.

A la luz de los resultados anteriores del presente estudio, el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL) del Ej. 9 se pudo determinar como 200 mg/kg de peso corporal cuando se administró por vía oral a ratas Sprague Dawley durante 28 días consecutivos con los niveles de dosis probados y con las condiciones experimentales empleadas.

REIVINDICACIONES

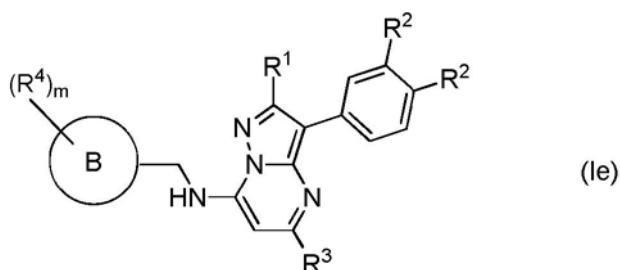
1. Un compuesto de fórmula (Ie)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 R^1 es metilo;
 cada R^2 es metoxi;
 R^3 es metilo;
 m es un número entero comprendido entre el 0 y el 2;
- 10 cada R^4 se selecciona de manera independiente entre C1-C6 alquilo, $R^{12}O$, halógeno, $R^{13}R^{14}NC(O)-$, $R^{16}C(O)N(R^{15})-$, $R^{17}OC(O)-$, $R^{18}C(O)O-$, $R^{19}S(O)_2-$, $R^{20}S(O)_2N(H)-$, $NH_2S(O)_2-$, $R^{21}C(O)-$, $N(R^{22})(R^{23})-$, y $-O-$;
 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{22} y R^{23} se seleccionan de manera independiente entre H y alquilo C1-C6;
 R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre C1-6 alquilo; cualquier alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más F; o bien
- 15 dos R^4 unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros, o un anillo bencénico;
 el anillo B es heteroarilo de 5 o 6 miembros, o fenilo;
 para su uso en terapia.
- 20 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo B es fenilo.
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- 25 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre
 $N-[(4\text{-clorofenil})\text{metil}]-3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-N-[(4\text{-metoxifenil})\text{metil}]-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 30 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-N-(p-tolilmetil)pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $N-(1,3\text{-benzodioxol-5-ilmetil})-3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-N-[(4\text{-fluorofenil})\text{metil}]-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-N-(2-piridilmetil)pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $N\text{-bencil-}3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 35 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-N-}[[4\text{-(trifluorometil)fenil}]\text{metil}]\text{pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-N-(4-piridilmetil)pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-N-}[[4\text{-(trifluorometoxi)fenil}]\text{metil}]\text{pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,
 $N-[4-[[3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-il}]\text{amino}]\text{metil}]\text{fenil}]\text{acetamida}$,
 $3-(3,4\text{-dimetoxifenil})-N-[(4\text{-dimetilaminofenil})\text{metil}]-2,5\text{-dimetil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-7-amina}$,

3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 N-[4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenil]metanosulfonamida,
 4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenol,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(3-metilsulfonilfenil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 5 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(1-oxidopiridin-1-io-4-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(4-metilsulfonilfenil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 N-[(4-terc-butilfenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 10 1-[4-[[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-yl]amino]methyl]phenyl]ethanone,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(1-naftilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina, y
 4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]bencenosulfonamida.

5. Un compuesto de fórmula (Ie)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es metilo;

cada R² es metoxi;

R³ es metilo;

m es un número entero comprendido entre el 0 y el 2;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente entre C1-C6 alquilo, R¹²O, halógeno, R¹³R¹⁴NC(O)-, R¹⁶C(O)N(R¹⁵)-, R¹⁷OC(O)-, R¹⁸C(O)O-, R¹⁹S(O)₂-, R²⁰S(O)₂N(H)-, NH₂S(O)₂-, R²¹C(O)-, N(R²²)(R²³)-, y -O-;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R²², y R²³ se seleccionan de manera independiente entre H y alquilo C1-C6,

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente entre C1-6 alquilo; cualquier alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más F; o bien

dos R⁴ unidos a átomos adyacentes del anillo B forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros, o un anillo bencénico;

el anillo B es heteroarilo de 5 o 6 miembros, o fenilo;

siempre que el compuesto no lo sea:

N-[(4-clorofenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(p-tolilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,

3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(2-piridilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina, o bien

N-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo es sustituido por una fracción R^4 en posición para, o tiene un átomo de nitrógeno en posición para; o si el anillo B es fenilo, dicho fenilo es sustituido por una fracción R^4 en posición para.
- 5
7. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es fenilo.
- 10
8. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros.
9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros.
- 15
10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros sustituido por una fracción R^4 en posición para, o en el que el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en posición para.
- 20
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es 4-piridilo.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^4 se selecciona entre alquilo C1-C6, $R^{12}O$ y halógeno.
- 25
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado entre
- 30
- 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(4-piridilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 N-[4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenil]acetamida,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 N-[4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenil]metanosulfonamida,
 4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]fenol,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(3-metilsulfonilfenil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 35
- 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(1-oxidopiridin-1-io-4-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(4-metilsulfonilfenil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 N-[(4-terc-butilfenil)metil]-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina,
 40
- 1-[4-[[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-yl]amino]methyl]phenyl]ethanone,
 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-N-(1-naftilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina, y
 4-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-7-il]amino]metil]bencenosulfonamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15. Una composición farmacéutica que consta de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento de una infección vírica.

10

17. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la infección viral es una infección viral por ARN.

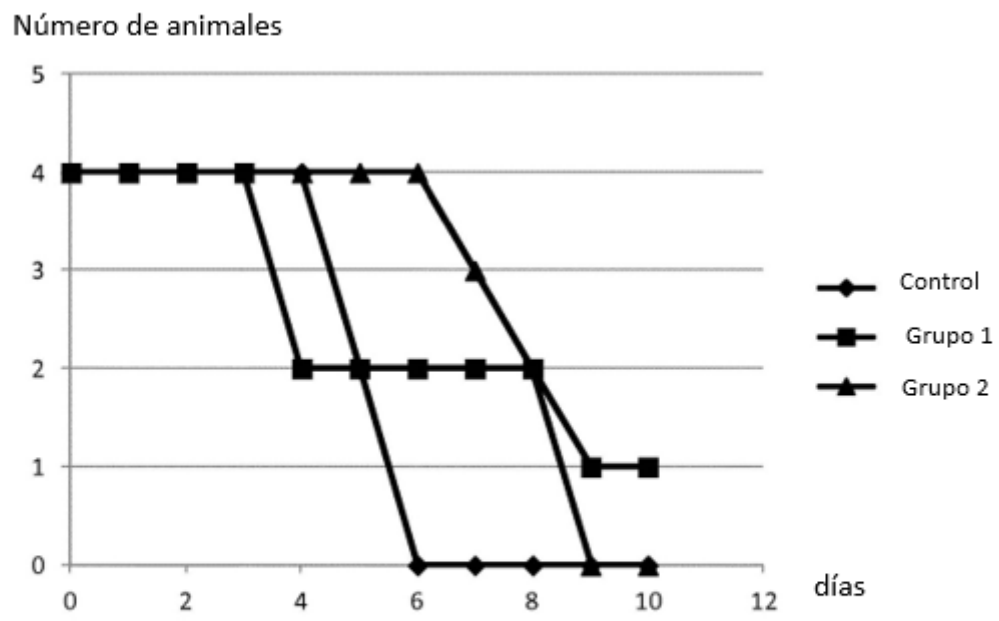


FIG. 1