



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 476**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03726540 .2**

86 Fecha de presentación : **30.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1504004**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **Pirazolopirimidinas sustituidas.**

30 Prioridad: **10.05.2002 US 379421 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**  
**One Franklin Plaza**  
**Philadelphia, Pennsylvania 19101, US**

72 Inventor/es: **Gudmundsson, Kristjan S. y**  
**Johns, Brian A.**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Pirazolopirimidinas sustituidas.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y el uso de estos compuestos en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos para la profilaxis y tratamiento de infecciones por herpesvirus.

10 De los virus ADN, los del grupo de los herpes son las fuentes de las enfermedades virales más comunes en el hombre. El grupo incluye los virus del herpes simple tipos 1 y 2 (HSV), virus varicella zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6), virus del herpes humano tipo 7 (HHV-7) y virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8). HSV-1 y HSV-2 son algunos de los agentes infecciosos más comunes del hombre. La mayoría de estos virus son capaces de persistir en las células neurales del huésped; una vez infectados, los individuos están en riesgo de manifestaciones clínicas recurrentes de infección que pueden afligir física y psicológicamente.

15 Los virus del herpes simple (HSV-1 y 2) son los agentes causantes de herpes labial y herpes genital. Una infección por HSV a menudo se caracteriza por lesiones extensivas y debilitantes de la piel, la boca y/o los genitales. Las infecciones primarias puede ser subclínicas aunque tienden a ser más graves que las infecciones en individuos previamente expuestos al virus. Una infección ocular por HSV puede conducir a queratitis o cataratas poniendo en peligro de este modo la vista del huésped. Una infección en el recién nacido, en pacientes inmunocomprometidos o la penetración de la infección en el sistema nervioso central puede mostrarse fatal. Solamente en los Estados Unidos, 40 millones de individuos están infectados con HSV-2, una cantidad que se espera que aumente a 60 millones en 2007. Más del 80% de los individuos infectados con HSV-2 desconocen que portan y propagan el virus, y de los diagnosticados menos del 20% recibe terapias orales. El resultado neto es que menos del 5% de la población infectada está tratada. Asimismo, de los 530 millones de individuos en el mundo que portan el virus HSV-1, el 81% de la población sintomática permanece sin tratar. No existe cura para la infección por HSV, y una vez infectados, los individuos portan el virus durante toda la vida en un estado latente. La reactivación del virus desde su latencia sucede periódicamente y puede desencadenarse por estrés, factores medioambientales, y/o supresión del sistema inmune del huésped. Actualmente, el uso de análogos nucleosídicos tales como valaciclovir (VALTREX®) y aciclovir (ZOVIRAX®) es la pauta de cuidados para tratar los brotes de virus de herpes genital.

20 El virus varicella zoster (VZV) (también conocido como virus del herpes zoster) es un herpesvirus que causa la varicela y culebrillas. La varicela es la enfermedad primaria producida en un huésped sin inmunidad, y en niños pequeños habitualmente es una enfermedad leve caracterizada por sarpullido vesicular y fiebre. Las culebrillas o zoster es la forma recurrente de la enfermedad que sucede en adultos que se infectaron previamente con VZV. Las manifestaciones clínicas de las culebrillas se caracterizan por neuralgia y un sarpullido cutáneo vesicular que es de distribución unilateral y dermatomal. La propagación de la inflamación puede conducir a parálisis o convulsiones. Puede suceder coma si las meninges llegan a verse afectadas. VZV es de preocupación seria en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores para propósitos de trasplante o para el tratamiento de neoplasia maligna y es una complicación grave de pacientes con SIDA debido a su sistema inmune alterado.

25 En común con otros tipos de herpesvirus, la infección con CMV conduce a una asociación, que dura toda la vida, del virus y el huésped. La infección congénita después de la infección de la madre durante el embarazo puede dar lugar a efectos clínicos tales como muerte o enfermedad flagrante (microcefalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, retraso mental), retinitis que conduce a ceguera o, en formas menos graves, retraso en el desarrollo, y susceptibilidad a infecciones de pecho y oído. Una infección por CMV en pacientes que están inmunocomprometidos, por ejemplo, como resultado de una malignidad, tratamiento con fármacos inmunosupresores después de un trasplante o infección con Virus de la Inmunodeficiencia Humana, puede dar lugar a retinitis, neumonitis, trastornos gastrointestinales y enfermedades neurológicas. La infección por CMV también está asociada con enfermedades cardiovasculares y afecciones que incluyen reestenosis y aterosclerosis.

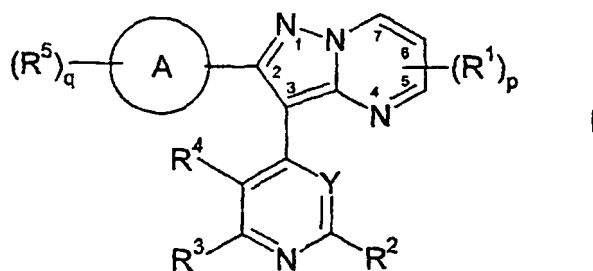
30 La enfermedad principal causada por EBV es mononucleosis infecciosa aguda o crónica (fiebre glandular). Los ejemplos de otras enfermedades EBV o asociadas a EBV incluyen enfermedad linfoproliferativa que frecuentemente sucede en personas con inmunodeficiencia celular congénita o adquirida, enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X que sucede concretamente en niños pequeños, tumores de células B asociados a EBV, enfermedad de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, timomas y leucoplaquia vellosa oral. Las infecciones por EBV también se han encontrado en asociación con una diversidad de tumores derivados de células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior incluyendo el pulmón. La infección por EBV también se ha asociado con otras enfermedades y afecciones que incluyen síndrome de fatiga crónica, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.

35 HHV-6 también ha demostrado ser un agente causante de muerte súbita infantil en niños y de rechazo renal y neumonía intersticial en pacientes de trasplante de riñón y médula ósea, respectivamente, y puede estar asociado con otras enfermedades tales como esclerosis múltiple. También existen evidencias de represión de los recuentos de células madre en pacientes de trasplante de médula ósea. HHV-7 es de etiología de enfermedad indeterminada.

El virus de la hepatitis B (HBV) es un patógeno viral de importancia principal en todo el mundo. El virus está etiológicamente asociado con carcinoma hepatocelular primario y se cree que causa el 80% del cáncer de hígado en el mundo. Los efectos clínicos de infección con HBV varían desde dolor de cabeza, fiebre, malestar, náuseas, vómitos, anorexia y dolores abdominales. La replicación del virus habitualmente está controlada por la respuesta inmune, con un transcurso de recuperación que dura semanas o meses en seres humanos, pero la infección puede ser más grave conduciendo a enfermedad hepática crónica persistente presentada anteriormente.

### Breve resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

p es 1, 2 ó 3;

cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-OR^7$ ,  $-O Ay$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}Ay$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}C(O)Ay$ ,  $-R^{10}C(O)Het$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}OC(O)R^9$ ,  $-R^{10}OC(O)Ay$ ,  $-R^{10}OC(O)Het$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ ,  $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}OS(O)_nR^9$ , ciano, nitro y azido;

cada  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo; cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

cada  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  donde w es 1-10, y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, y alquinilo;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

Y es N o CH;

$R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Ay, Het,  $-O Ay$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-OR^7$ ,  $-O Ay$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}O Ay$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, grupo heterocíclico de 5-10 miembros y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

5 cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>C(O)NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, ciano, nitro y azido;

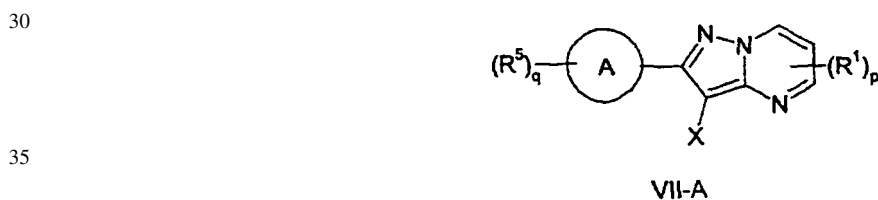
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

10 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir.

15 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una infección por un herpesvirus en un animal. El procedimiento comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. La infección por herpesvirus puede ser cualquiera de virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus varicella zoster, virus del herpes humano 6, virus del herpes humano 7, y virus del herpes humano 8.

20 En un cuarto aspecto, se proporciona un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una afección o enfermedad asociada con una infección por herpesvirus en un animal. El procedimiento comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

25 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII-A):



en la que X es cloro, bromo o yodo;

40 con un compuesto de fórmula (VIII):



en la que M se selecciona entre el grupo constituido por -B(OH)<sub>2</sub>, -B(ORa)<sub>2</sub>, -B(Ra)<sub>2</sub>, -Sn(Ra)<sub>3</sub>, Zn-haluro, ZnRa, Mg-haluro donde Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) radiomarcado o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) tritiado o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) biotinilado o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o tratamiento de una infección por herpesvirus.

65 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o tratamiento de una afección o enfermedad asociada con una infección por herpesvirus en un animal.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección por herpesvirus en un animal, particularmente seres humanos.

- 5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones asociadas con una infección por herpesvirus en animales, preferiblemente seres humanos.

### Descripción detallada de la invención

10

Como se usa en este documento, “un compuesto de la invención” o “un compuesto de fórmula (I)” significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. Asimismo, con respecto a intermedios que se pueden asilar tales como por ejemplo, compuestos de fórmula (VII), (VI), (V) y (IV), la expresión “un compuesto de fórmula (*número*)” significa un compuesto que tiene esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

15

Como se usa en este documento, los términos “alquilo” (y “alquilenos”) se refieren a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, isobutilo, isopropilo, y *tert*-butilo. Los ejemplos de “alquilenos” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación, metileno, etileno, propileno, butileno, e isobutileno. “Alquilo” también incluye alquilo sustituido. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano y halo. Perhaloalquilo, tal como trifluorometilo es un grupo alquilo particular.

20

Como se usa en este documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y sin dobles enlaces carbono-carbono. “Cicloalquilo” incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. “Cicloalquilo” también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

25

Como se usa en este documento, el término “alqueniolo” se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y al menos uno y hasta tres dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alqueniolo” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación etenilo y propenilo. “Alqueniolo” también incluye alqueniolo sustituido. Los grupos alqueniolo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

30

Como se usa en este documento, el término “cicloalqueniolo” se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se indique otra cosa) y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. “Cicloalqueniolo” incluye a modo de ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. “Cicloalqueniolo” también incluye cicloalqueniolo sustituido. El cicloalqueniolo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

35

Como se usa en este documento, el término “alquiniolo” se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y al menos uno y hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquiniolo” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación etinilo y propinilo. “Alquiniolo” también incluye alquiniolo sustituido. Los grupos alquiniolo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

40

El término “halo” o “halógeno” se refiere a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo.

45

El término “arilo” se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 5 a 12 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen aunque sin limitación fenilo, y naftilo. “Arilo” también incluye arilo sustituido. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alqueniolo, cicloalquilo, cicloalqueniolo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxilo, alquilhidroxilo, alquilamina, cicloalquilamina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos arilo particulares de acuerdo con la invención incluyen aunque sin limitación fenilo y fenilo sustituido.

50

El término “heterocíclico” (o “heterociclo”) se refiere a grupos no aromáticos saturados o insaturados monocíclicos y grupos no aromáticos bicíclicos condensados, que tienen la cantidad especificada de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heterocíclicos particulares incluyen aunque sin limitación tetrahydrofurano, dihidropirano, tetrahydropirano, pirano, oxetano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, tetrahydropirimidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahydrotiopirano, tetrahydrotiofeno, y similares. “Heterocíclico” también incluye heterociclo sustituido. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible o heteroátomo con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alqueniolo, cicloalquilo, cicloalqueniolo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxilo, alquilhidroxilo, alquilamina, cicloalquilami-

55

60

65

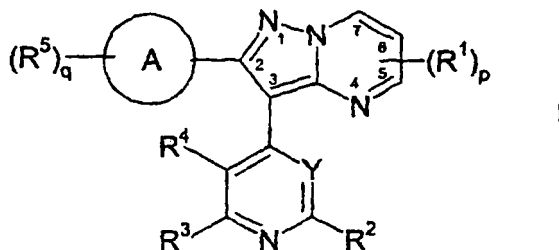
na, carboxi, carboxamida, sulfonamida, Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos heterocíclicos particulares de acuerdo con la invención incluyen aunque sin limitación pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina y variantes sustituidas de los mismos.

El término “heteroarilo” se refiere a grupos monocíclicos aromáticos y grupos bicíclicos condensados aromáticos (que tienen al menos un anillo aromático) que tienen la cantidad especificada de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen aunque sin limitación furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, e indazol. “Heteroarilo” también incluye heteroarilo sustituido. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible o heteroátomo con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxilo, alquilhidroxilo, alquilamina, cicloalquilamina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos heteroarilo particulares de acuerdo con la invención incluyen aunque sin limitación piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol y pirimidina, y variantes sustituidas de los mismos.

El término “miembros” (y variantes de los mismos por ejemplo, “de miembros”) en el contexto de grupos heterocíclicos y heteroarilo se refiere a los átomos totales, carbono y heteroátomos N, O y/o S, que forman el anillo. Por tanto, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es piperidina y un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros es piridina.

Como se usa en este documento, el término “opcionalmente” significa que el(los) acontecimiento(s) descrito(s) posteriormente puede(n) suceder o no, e incluye tanto que el(los) acontecimiento(s) suceda(n) como que el(los) acontecimiento(s) no suceda(n).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que

p es 1, 2 ó 3;

cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-OR^7$ ,  $-O Ay$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}Ay$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}C(O)Ay$ ,  $-R^{10}C(O)Het$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}OC(O)R^9$ ,  $-R^{10}OC(O)Ay$ ,  $-R^{10}OC(O)Het$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ ,  $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}OS(O)_nR^9$ , ciano, nitro y azido;

cada  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

cada  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_m$  donde w es 1-10, y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, y alquinilo;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

Y es N o CH;

## ES 2 287 476 T3

$R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Ay, Het, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay;

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OAY, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, grupo heterocíclico de 5-10 miembros y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cada  $R^5$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>C(O)NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, ciano, nitro y azido;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

En una realización, p es 1 ó 2. En una realización particular, p es 1.

$R^1$  puede estar en las posiciones C-5, C-6 y/o C-7.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos definidos en los que al menos un  $R^1$  contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo. Ay, Het, -C(O)Ay, -C(O)Het, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>Ay, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>C(O)Ay, -R<sup>10</sup>C(O)Het, -R<sup>10</sup>OC(O)Ay, -R<sup>10</sup>OC(O)Het, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>7</sup>Ay y -R<sup>10</sup>C(O)NHR<sup>10</sup>Het, son ejemplos de grupos que contienen un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo. En una realización, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos definidos en los que al menos un  $R^1$  contiene un resto heterocíclico o heteroarilo tal como Het, -C(O)Het, -OHet, -OR<sup>10</sup>Het, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>Het, -R<sup>10</sup>C(O)Het, -R<sup>10</sup>OC(O)Het y -R<sup>10</sup>C(O)NHR<sup>10</sup>Het. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que  $R^1$  no contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo. En esta realización,  $R^1$  es típicamente halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>OC(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>OS(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, ciano, nitro y azido. En otra clase de compuestos de fórmula (I),  $R^1$  no contiene un resto heterocíclico o heteroarilo pero puede contener un resto arilo. En esta realización,  $R^1$  típicamente se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, Ay, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OR<sup>10</sup>Ay, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Ay, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>Ay, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)Ay, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>OC(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>OC(O)Ay, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>OS(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, ciano, nitro y azido.

En una realización,  $R^1$  está en la posición C-7.

En una realización, cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, ciano, nitro y azido, o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente, cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, Ay, Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, y ciano, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, Ay, Het y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o cualquier subconjunto de los mismos.

Más específicamente, en una realización, cada  $R^1$  puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por Cl, Ay, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, -NH-cicloalquilo, -N(alquilo)(alquilo), Het, -Nalquilo-O-alquilo, y NHAy, o cualquier subconjunto de los mismos. Los ejemplos específicos de algunos grupos  $R^1$  particulares se seleccionan entre el grupo constituido por Cl, fenilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-metilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclopropilo, -NH-isopropilo, -NH-fenilo, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, y pirrolidina, o cualquier subconjunto de los mismos.

En una clase de compuestos de fórmula (I), Y es CH. En otra clase de compuestos de fórmula (I), Y es N.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos definidos en los que al menos un  $R^2$  contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo. Una realización adicional incluye los compuestos de fórmula (I) en los que ningún  $R^2$  contiene un resto heterocíclico o heteroarilo. En otra realización, ningún  $R^2$  contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo. A partir de las realizaciones descritas anteriormente con respecto a  $R^1$ , un especialista en

## ES 2 287 476 T3

la técnica puede determinar fácilmente los grupos que definen  $R^2$  que contienen o excluyen restos arilo, heterocíclico y/o heteroarilo.

En una realización,  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$  y  $-S(O)_nR^9$ , o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente,  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$  y  $-S(O)_nR^9$ , o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización,  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het y  $-NR^7R^8$ . En otra realización,  $R^2$  es  $-NR^7R^8$ . En otra realización particular,  $R^2$  es  $-NR^7$ -cicloalquilo.

En una realización particular,  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo,  $-NH$ -cicloalquilo,  $-N$ (alquil)(alquilo), Het (por ejemplo, pirrolidina),  $-NHHet$  y  $-NH$ -alquil-Het, o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente,  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por  $-NH$ -alquilo y  $-NH$ -cicloalquilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

Los ejemplos específicos de algunos grupos  $R^2$  particulares se seleccionan entre el grupo constituido por  $-NH_2$ ,  $-NH$ -metilo,  $-NH$ -etilo,  $-NH$ -propilo,  $-NH$ -isopropilo,  $-NH$ -ciclopropilo,  $-NH$ -butilo,  $-NH$ -isobutilo,  $-NH$ -ciclobutilo,  $-NH$ -ciclopentilo,  $-NH$ -ciclohexilo,  $-NH(CH_2)_2OCH_3$ , y pirrolidina (por ejemplo, pirrolidina unida a través de N). En una realización,  $R^2$  es  $-NH$ -ciclopentilo.

En una realización,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo,  $R^{10}$ -cicloalquilo,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-C(O)R^9$ , y  $R^{10}CO_2R^9$ , o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo y  $R^{10}$ -cicloalquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo o cualquier subconjunto de los mismos.

El grupo  $-R^{10}(OR^{10})_w$  en la definición de  $R^9$  y  $R^{11}$  se refiere a un cadena tipo PEG lineal. En una realización,  $R^9$  y  $R^{11}$  son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, y  $-R^{10}$ -cicloalquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente,  $R^9$  y  $R^{11}$  son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

En una realización,  $R^{10}$  es alquilo o cicloalquilo; más particularmente alquilo.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos definidos en los que al menos uno de  $R^3$  y  $R^4$  contiene un resto heterocíclico o heteroarilo. Una realización adicional incluye los compuestos de fórmula (I) en los que ni  $R^3$  ni  $R^4$  contienen un resto heterocíclico o heteroarilo. A partir de las realizaciones descritas anteriormente con respecto a  $R^1$ , un especialista en la técnica puede determinar fácilmente los grupos que definen  $R^3$  y  $R^4$  que contienen o excluyen restos arilo, heterocíclico y/o heteroarilo.

En una realización,  $R^3$  se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, Ay,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-R^{10}OR^7$  y  $-R^{10}NR^7R^8$ , o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente,  $R^3$  se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo,  $-OR^7$  y  $-NR^7R^8$ , o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular  $R^3$  es H o alquilo. En una realización  $R^3$  es H.

En una realización,  $R^4$  se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, Ay,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-R^{10}OR^7$  y  $-R^{10}NR^7R^8$ , o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente  $R^4$  se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo,  $OR^7$  y  $-NR^7R^8$ , o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular,  $R^4$  es H o alquilo. En una realización  $R^4$  es H. A en la fórmula (I) anterior se refiere en este documento a "el Anillo A".

El Anillo A es arilo, un grupo heterocíclico de 5-10 miembros (incluyendo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S) o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros (incluyendo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S). El Anillo A puede estar unido al carbono C-2 del anillo condensado a través de cualquier átomo adecuado incluyendo cualquier heteroátomo adecuado. En una realización particular, el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, un grupo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En una realización, el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros y un grupo heterocíclico o heteroarilo de 9 miembros. En una realización particular, el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo; un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y un grupo heterocíclico o heteroarilo de 9 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En una realización, el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, naftilo, furano, piridina, pirimidina, tiazol, pirazina, pirrol, imidazol, oxazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, y quinoxolina, o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente, el Anillo A en la fórmula (I) se selecciona entre el grupo constituido



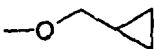
por fenilo, furano, piridina y pirimidina. En una realización, el Anillo A contiene al menos un átomo de N y está unido a través de N. En otra realización, el Anillo A es fenilo.

En una realización q es 0, 1 ó 2. En una realización particular, q es 0. En otra realización particular, q es 1. En una realización, q es 2.

R<sup>5</sup> puede estar en posición orto, meta y/o para.

Una clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que al menos un grupo R<sup>5</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (en una realización, un resto heterocíclico o heteroarilo). Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que ningún grupo R<sup>5</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización ningún grupo R<sup>5</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo).

En una realización, cada grupo R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alqueno, Ay, Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -OAr, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ar, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido, o cualquier subconjunto de los mismos. Más particularmente, cada grupo R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alqueno, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ar, ciano, nitro y azido, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, cada grupo R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y ciano, o cualquier subconjunto de los mismos.

Más específicamente, en una realización, se definen compuestos de fórmula (I) en la que cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), alquilo (por ejemplo, metilo), O-alquilo (por ejemplo, O-metilo, O-isobutilo, y ) , ciano, -NH-CH<sub>3</sub>, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o cualquier subconjunto de los mismos.

Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en este documento.

Los compuestos de fórmula (I) específicos incluyen aunque sin limitación:

3-(2-Fluoropiridin-4-il)-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

N-Ciclopentil-4-(2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; y

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, y

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables así como sales de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales ácidas adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares. En una realización, los compuestos de fórmula (I) están en forma de la sal mesilato. Otros ácidos tales como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina.

El término "solvato" como se usa en este documento se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Los disolventes, a modo de ejemplo, incluyen agua, metanol, etanol, o ácido acético.

La expresión “derivado fisiológicamente funcional” como se usa en este documento se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida de un compuesto de fórmula (I), que después de la administración a un animal, particularmente un mamífero, tal como un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo de mismo. Véase, por ejemplo, Burger’s Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles And Practice.

Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Burger’s Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5ª Edición, Vol 1: Principles And Practice.

Como será evidente para los especialistas en la técnica, en los procedimientos descritos a continuación para la preparación de compuestos de fórmula (I), ciertos intermediarios pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales del compuesto. Los términos aplicados a cualquier intermedio empleado en el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) tienen los mismos significados indicados anteriormente con respecto a compuestos de fórmula (I). Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de dichos intermediarios son conocidos en la técnica y son análogos al procedimiento para preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de fórmula (I).

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden mostrar isomería *cis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de éstos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en las que están invertidos uno o más centros quirales. Asimismo, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas diferentes de las mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) para su uso en terapia médica, por ejemplo en el tratamiento o profilaxis, incluyendo supresión de la recurrencia de los síntomas, de una enfermedad viral en un animal, por ejemplo un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades virales tales como infecciones por herpesvirus. Las infecciones por herpesvirus incluyen, por ejemplo, virus del herpes simple 1 (HSV-1), virus del herpes simple 2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV), virus varicella zoster (VZV), virus del herpes humano 6 (HHV-6), virus del herpes humano 7 (HHV-7), y virus del herpes humano 8 (HHV-8). Por tanto, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o profilaxis de los síntomas o efectos de infecciones por herpesvirus.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones o enfermedades asociadas con infecciones por herpesvirus, particularmente afecciones o enfermedades asociadas con infecciones latentes por herpesvirus en un animal, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano. Por afecciones o enfermedades asociadas con infecciones por herpesvirus se entiende una afección o enfermedad, excluyendo la infección viral *per se*, provocada por la presencia de la infección viral, tal como síndrome de fatiga crónica que está asociado con infección por EBV; y esclerosis múltiple que se ha asociado con infecciones por herpesvirus tales como EBV y HHV-6. Se describen ejemplos adicionales de dichas afecciones o enfermedades en la sección de antecedentes anterior.

Además de esas afecciones y enfermedades, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares y afecciones asociadas con infecciones por herpesvirus, en particular aterosclerosis, cardiopatía coronaria y reestenosis y específicamente reestenosis después de angioplastia (RFA). Reestenosis es el estrechamiento de los vasos sanguíneos que puede suceder después de lesión a la pared del vaso, por ejemplo la lesión causada por angioplastia de globo u otra técnica quirúrgica y/o de diagnóstico, y se caracteriza por una proliferación excesiva de las células del músculo liso en las paredes del vaso sanguíneo tratado. Se cree que en muchos pacientes que padecen RFA, la infección viral, particularmente por CMV y/o HHV-6 del paciente desempeña un papel central en la proliferación de las células del músculo liso en el vaso coronario tratado. La reestenosis puede suceder después de varias técnicas quirúrgicas y/o de diagnóstico, por ejemplo, cirugía de trasplante, injerto de vena, injerto de derivación coronaria y, más habitualmente después de angioplastia.

Hay evidencias a partir del trabajo hecho tanto *in vitro* como *in vivo*, que indican que la reestenosis es un proceso multifactorial. Varias citoquinas y factores de crecimiento, que actúan conjuntamente, estimulan la migración y proliferación de células del músculo liso vascular (SMC) y la producción de material de matriz extracelular, que se acumula hasta ocluir el vaso sanguíneo. Además, los supresores del crecimiento actúan inhibiendo la proliferación de las SMC y la producción de material de matriz extracelular.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones o enfermedades asociadas con virus de la hepatitis B o hepatitis C, virus del papiloma humano (HPV) y VIH.

La presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una infección viral en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), particularmente una infección por herpesvirus, comprendiendo dicho procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

Como se usa en este documento, el término “profilaxis” se refiere a la prevención de la infección, la prevención de la existencia de los síntomas en un sujeto infectado, la prevención de recurrencia de los síntomas en un sujeto infectado, o una disminución en la gravedad o frecuencia de los síntomas de infección viral, afección o enfermedad en el sujeto.

Como se usa en este documento, el término “tratamiento” se refiere a la eliminación parcial o total de los síntomas o disminución en la gravedad de los síntomas de infección viral, afección o enfermedad en el sujeto, o la eliminación o disminución de la presencia viral en el sujeto.

Como se usa en este documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al que se administra, para tratar o prevenir la patología, afección o infección. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una infección por herpesvirus es una cantidad suficiente para tratar la infección por herpesvirus en el sujeto.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una afección o enfermedad asociada con infecciones por herpesvirus en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis del síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). El procedimiento anterior es particularmente útil para el tratamiento o profilaxis del síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple asociado con infección latente por un herpesvirus.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una afección cardiovascular tal como aterosclerosis, cardiopatía coronaria o reestenosis (particularmente reestenosis después de cirugía tal como angioplastia), que comprende administrar al animal una cantidad antiviral terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de virus de la hepatitis B o hepatitis C en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de virus del papiloma humano en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de VIH en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención también proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección viral en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), particularmente una infección por herpesvirus; el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con una infección por herpesvirus; y el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de virus de la hepatitis B o hepatitis C, virus del papiloma humano y VIH. En particular, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del síndrome de fatiga crónica o esclerosis múltiple. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad cardiovascular, tal como reestenosis y aterosclerosis.

Los compuestos de fórmula (I) se administran adecuadamente en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse adecuadamente para su uso de un modo convencional en mezcla con uno o más vehículos o diluyentes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan administrarse terapéuticamente como el compuesto químico sin procesar, es habitual presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica o composición. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El(los) vehículo(s) o diluyente(s) debe(n) ser “aceptable(s)” en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial(es) para el destinatario de los mismos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica o composición que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimido de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, por depósito e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado, edad, y trastorno del destinatario así como la infección viral o enfermedad que se está tratando. Las formulaciones pueden presentarse adecuadamente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el(los) compuesto(s) ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades diferentes tales como cápsulas (incluyendo cápsulas de gel blandas), obleas o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión de agua-en-aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico) o agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente estar revestidos o ranurados y pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde el mismo. Los comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes de emulsión tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Dichas preparaciones también pueden formularse como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Las preparaciones líquidas también pueden formularse como cápsulas de gel blandas para administración oral, por ejemplo, que contienen excipientes de gel blando convencionales tales como polietilenglicol.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (lío filizado) que requiere solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua-para-inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección improvisada a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica (por ejemplo, dérmica) o intranasal incluyen pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles y aceites. Los vehículos adecuados para dichas formulaciones incluyen vaselina líquida, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucal o sublingual, incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o de tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse por implante (por ejemplo subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para su uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y el estado del paciente y finalmente será a discreción del médico o veterinario. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de un ser humano adulto típicamente estarán en el intervalo de 0,02-5000 mg por día, particularmente 100-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse adecuadamente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre el 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente el 30-95% para comprimidos y cápsulas y el 3-50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para su uso en la presente invención puede usarse en combinación con otros agentes terapéuticos por ejemplo, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa y/u otros agentes antivirales. La invención por tanto proporciona, en un aspecto adicional, el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de infecciones virales. Los agentes antivirales particulares que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, docosanol, miribavir, amprenavir, lamivudina, zidovudina, y abacavir y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes antivirales particulares para combinar con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir y valaciclovir y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por tanto, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; el uso de dicha combinación en el tratamiento de infecciones virales y la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales, y un procedimiento para tratar infecciones virales que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía adecuada.

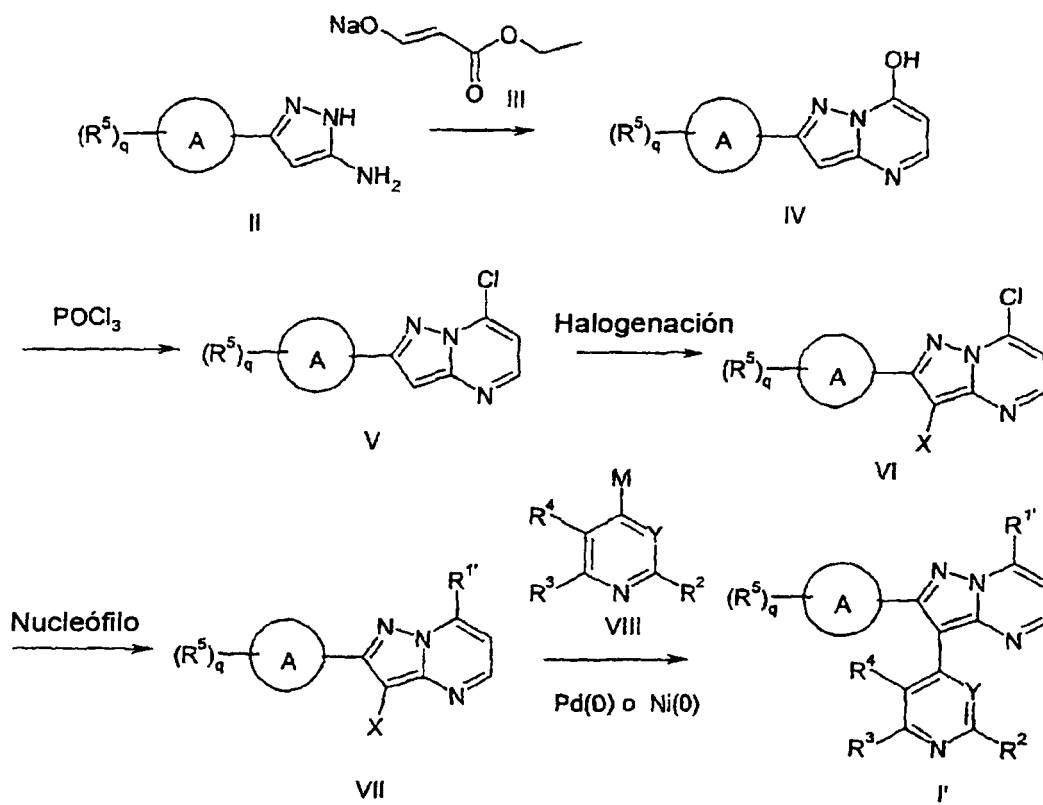
Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse adecuadamente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y por tanto formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación definida anteriormente opcionalmente en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas diferentes o combinadas.

Cuando están combinadas en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación, y pueden formularse para la administración. Cuando se formulan por separado pueden proporcionarse en cualquier formulación adecuada, de tal como que sea conocida para dichos compuestos en la técnica.

Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la infección viral, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que p es 1 y R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo constituido por Het, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het y azido, pueden prepararse adecuadamente por el procedimiento presentado en el siguiente Esquema 1.

Esquema 1



en el que

p es 1;

$R^{1'}$  se selecciona entre el grupo constituido por Het,  $-OR^7$ ,  $-OAr$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ar$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ar$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ar$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAr$ ,  $-S(O)_nHet$  y azido;

cada  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

cada  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  donde w es 1-10, y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, y alquinoilo;

Ar es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

Y es N o CH;

$R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Ar, Het,  $-OAr$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ar$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ar$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ar$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAr$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ar$ ;

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, Ar, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ar$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ar$ ,  $-OR^7$ ,  $-OAr$ ,  $-OR^{10}Ar$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ar$ ,  $-NHHet$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}OAr$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ar$ ;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, grupo heterocíclico de 5-10 miembros y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>C(O)NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, ciano, nitro y azido;

X es Cl, Br o I; y

M es -B(OH)<sub>2</sub>, -B(ORa)<sub>2</sub>, -B(Ra)<sub>2</sub>, -Sn(Ra)<sub>3</sub>, Zn-haluro, ZnRa, Mg-haluro donde Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo.

Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que p es 1 y R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo constituido por Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het y azido (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las demás variables anteriormente en relación con el Esquema 1) comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un aminopirazol de fórmula (II) con una sal sódica de acetato de etilformilo de fórmula (III) para preparar un compuesto de fórmula (IV);

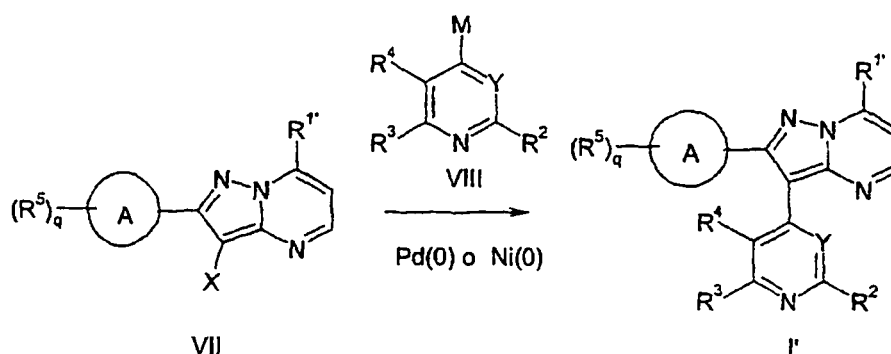
b) tratar el compuesto de fórmula (IV) con agente de cloración-deshidratación para preparar un compuesto de fórmula (V);

c) halogenar el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI);

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un nucleófilo seleccionado entre el grupo constituido por Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het y azido, para preparar un compuesto de fórmula (VII); y

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) para preparar un compuesto de fórmula (I').

Más específicamente, un compuesto de fórmula (I) en la que p es 1 y R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo constituido por Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het y azido (es decir, un compuesto de fórmula (I'), puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII):

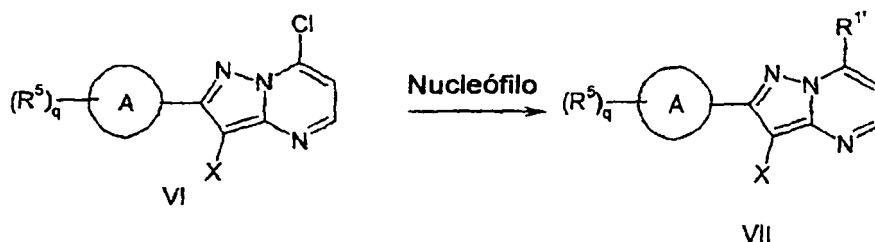


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente en relación con el Esquema 1.

La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0) o níquel (0). La reacción puede opcionalmente calentarse a aproximadamente 50-150°C. Típicamente la reacción se realiza haciendo reaccionar cantidades equimolares de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto Het-metal de fórmula (VIII), pero la reacción también puede realizarse en presencia de un exceso del compuesto de fórmula (VIII). El catalizador de paladio o níquel típicamente está presente en un 1-10% en moles en comparación con el compuesto de fórmula (VII). Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen aunque sin limitación, dicloruro de tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II). Los disolventes adecuados incluyen aunque sin limitación, N,N-dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Cuando el compuesto Het-metal de fórmula (VIII) es un ácido

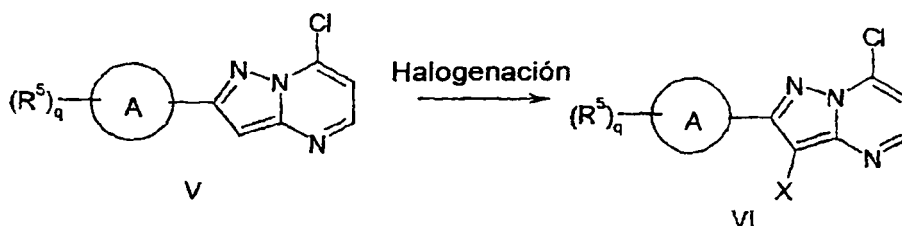
arilbórico o éster o un arilborato, la reacción se realiza de forma más adecuada añadiendo una base en una proporción equivalente a, o mayor a, la del compuesto de fórmula (VII). Los compuestos Het-metal de fórmula (VIII) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse como compuestos aislados diferentes o generarse *in situ* usando procedimientos conocidos para un especialista en la técnica. (Suzuki, A. J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Stille, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1995, 60, 292).

Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un nucleófilo adecuado para proporcionar compuestos de fórmula (VII) en la que R<sup>1'</sup> se selecciona entre el grupo constituido por Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het y azido.



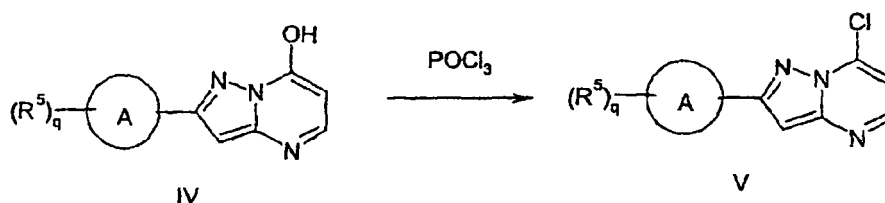
Un compuesto de fórmula (VI) puede tratarse con un nucleófilo neto o la reacción puede realizarse en un disolvente inerte a temperatura ambiente u opcionalmente con calentamiento para proporcionar el compuesto de fórmula (VII). Los nucleófilos adecuados para sustituir el grupo R<sup>1'</sup> en el anillo serán evidentes para los especialistas en la técnica de síntesis orgánica.

Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (V) por un procedimiento de halogenación.



Típicamente, la reacción de halogenación se realiza tratando los compuestos de fórmula (V) con un agente de halogenación en un disolvente adecuado. Los agentes de halogenación adecuados incluyen aunque sin limitación, *N*-bromosuccinimida, tribromuros de trialquilamonio, bromo, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, monocloruro de yodo, y similares. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, tetracloruro de carbono, tolueno, diclorometano, éter dietílico, y similares.

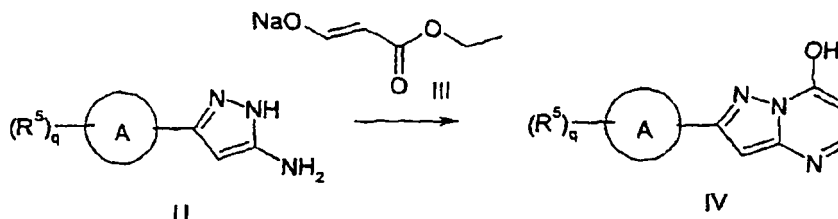
Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IV).



Convenientemente, este tipo de transformación puede realizarse usando oxiclورو de fósforo, opcionalmente en presencia de una base. Esto se realiza tratando un compuesto de fórmula (IV) con oxiclورو de fósforo con calentamiento opcional. Típicamente se usa un exceso del reactivo deshidratante y la reacción puede calentarse hasta temperatura de reflujo de aproximadamente 105°C. A modo de ejemplo, una base particular es *N,N*-dietilnilina y similares.



Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II).



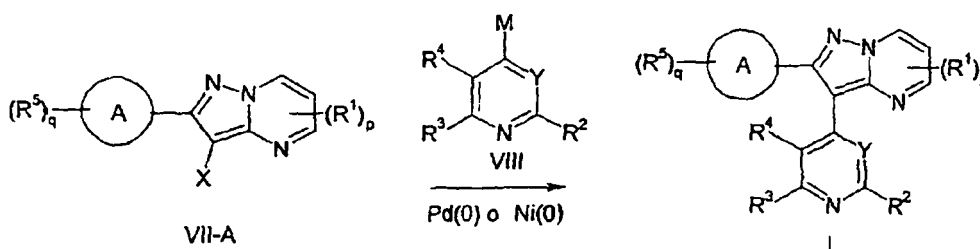
El tratamiento del aminopirazol de fórmula (II) con sal sódica de etil-formilacetato de fórmula (III) (preparado a partir de acetato de etilo y formiato de etilo como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1903, 29, 478) en un disolvente adecuado con calentamiento da un compuesto de fórmula (IV). Un ejemplo de un disolvente adecuado es alcohol etílico. Los compuestos de fórmula (II) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica.

Además de los procedimientos de síntesis anteriores, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden prepararse usando procedimientos análogos a los descritos en la Publicación PCT N° WO02/16359, publicada para GlaxoSmithKline Inc., cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

La preparación de compuestos de fórmula (I) en la que las pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas están sustituidas en la posición C-7, se muestra en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (I) en los que las pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas muestran un patrón de sustitución diferente en C5, C-6 y C-7 pueden obtenerse usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1 anterior y por adaptación de los procedimientos encontrados en la bibliografía (por ejemplo, COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Katritzky A. R. y Rees, C. W. (Eds), 1984, volumen 5).

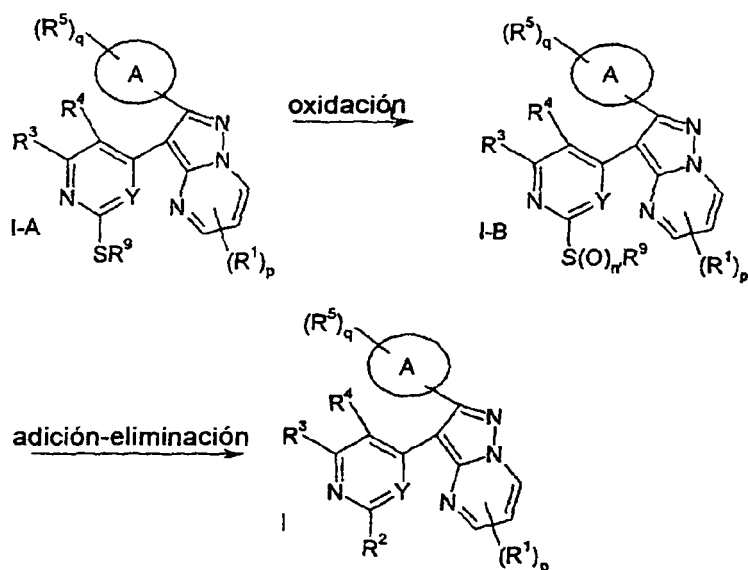
Por ejemplo, la condensación de un aminopirazol con malonimidato de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas 5,7-diamino-sustituidas (Arch. Pharm. 1985, 318:87-88) que pueden elaborarse en compuestos de fórmula (I) usando condiciones similares a las del Esquema 1. Otros derivados disustituidos pueden obtenerse como se describe en la bibliografía (Farmaco, 1978, 33:14-20) y elaborarse en compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos en el Esquema 1 anterior.

En particular, la reacción de acoplamiento con paladio o níquel de la pirazolo[1,5-*a*]pirimidina con el compuesto de fórmula (VIII) puede realizarse con pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas que tienen cualquiera de las diversas sustituciones representadas por (R<sup>1</sup>)<sub>p</sub> en la fórmula (I). Por tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII-A) con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que p y R<sup>1</sup> son como se han definido en relación a compuestos de fórmula (I) anterior y todas las variables se definen como en el Esquema 1.

Como será evidente para los especialistas en la técnica, un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) comprende a) oxidar el compuesto de fórmula (I-A) para preparar un compuesto de fórmula (I-B) y después b) hacer reaccionar opcionalmente un compuesto de fórmula (I-B) con un nucleófilo de oxígeno o amina seleccionado entre el grupo constituido por Het unido a través de N, -OR<sup>7</sup>, -OAr, -OHet, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay y -NHR<sup>10</sup>Het para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo constituido por Het unido a través de N, -OR<sup>7</sup>, -OAr, -OHet, -OR<sup>10</sup>Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay y -NHR<sup>10</sup>Het.

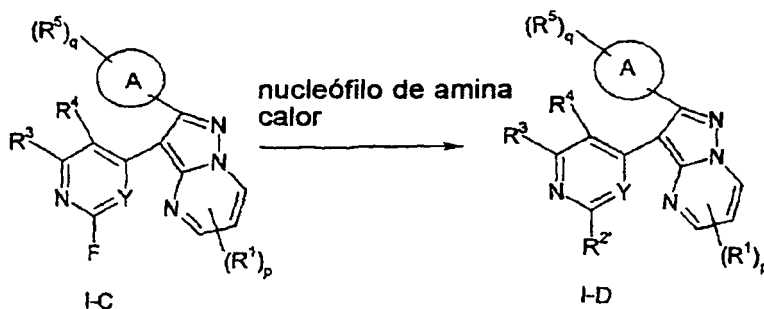


en la que  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het unido a través de N,  $-OR^7$ ,  $-OAr$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$  y  $-NHR^{10}Het$ ,  $n'$  es 1 ó 2; y todas las demás variables son como anteriormente.

Más específicamente, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-B) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  es  $-S(O)_nR^9$  donde  $n'$  es 1 ó 2) con un nucleófilo de oxígeno o amina seleccionado entre el grupo constituido por Het unido a través de N,  $-OR^7$ ,  $-OAr$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$  y  $-NHR^{10}Het$ . La reacción puede realizarse de forma neta o en un disolvente adecuado y puede calentarse a 50-150°C. Típicamente el disolvente es un alcohol inferior tal como metanol, etanol, isopropanol y similares o un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, y similares. Opcionalmente puede usarse una base para facilitar la reacción. Típicamente la base puede ser carbonato potásico, o una base de amina tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (I-B) puede prepararse adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  es  $-S(O)_nR^9$  donde  $n$  es 0) con un agente oxidante en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base. Típicamente el agente oxidante es un perácido tal como ácido *m*-cloroperbenzoico o similar opcionalmente con una base tal como bicarbonato sódico. El control cuidadoso de la estequiometría entre el agente oxidante y el sustrato permite el control de la distribución del producto entre sulfóxido ( $n=1$ ), y sulfona ( $n=2$ ). Los disolventes adecuados incluyen aunque sin limitación, diclorometano, cloroformo y similares.

Otro procedimiento particularmente útil para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-C) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  es fluoro) con un nucleófilo de amina (incluyendo aminas, heterociclos y heteroarilos sustituidos, particularmente los unidos a través de N), y opcionalmente calentando la mezcla a 50-150°C para preparar un compuesto de fórmula (I-D) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$  y  $-NHR^{10}Het$ ).

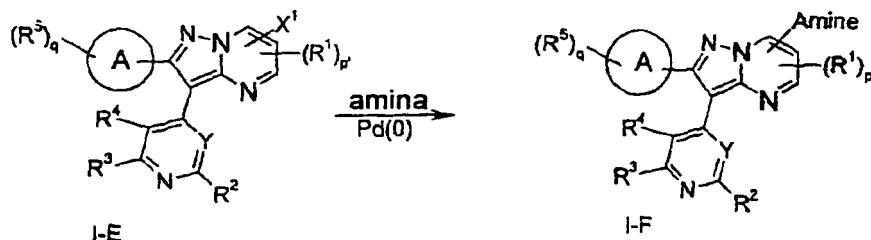


en la que  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ , y  $-NHR^{10}Het$ , y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Este procedimiento puede realizarse mezclando un compuesto de fórmula (I-C) en una amina neta, o en un disolvente adecuado con un exceso de amina para producir un compuesto de fórmula (I-D). Típicamente el disolvente

es un alcohol inferior tal como metanol, etanol, isopropanol o similares. Otros disolventes adecuados pueden incluir *N,N*-dimetil-formamida, 1-metil-2-pirrolidina y similares.

Como un ejemplo adicional, un compuesto de fórmula (I-E) (es decir, donde  $X^1$  es halógeno) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-F) usando técnicas de aminación conocidas para los especialistas en la técnica



en la que

$X^1$  es halo, tal como cloro, bromo o yodo;

la amina se selecciona entre el grupo constituido por Het unido a través de N,  $-NR^7R^8$ ,  $-NH\text{Het}$ ,  $-NHR^{10}\text{Ar}$  y  $-NHR^{10}\text{Het}$ ;

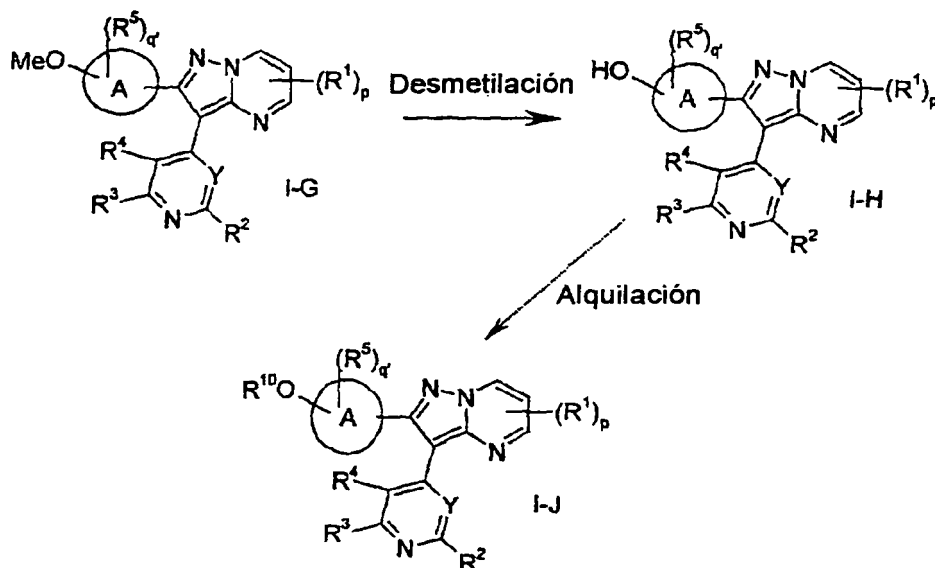
$p'$  es 0, 1 ó 2,

y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

La reacción puede realizarse por una adaptación de procedimientos encontrados en la bibliografía (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144) en los que un compuesto de fórmula (I-E) se trata con una amina, una fuente de paladio (0) o níquel (0) y una base, opcionalmente en un disolvente adecuado, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 200°C. Las fuentes adecuadas de paladio (0) incluyen aunque sin limitación acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). Las bases típicas para su uso en la reacción incluyen, por ejemplo *tert*-butoxido sódico y carbonato de cesio.

La reacción puede realizarse en amina neta o en un disolvente adecuado. El tolueno es un ejemplo de un disolvente adecuado.

Como un ejemplo adicional, un compuesto de fórmula (I-G) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $q$  es 1 o más y al menos un  $R^5$  es -O-metilo) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-H) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $q$  es 1 o más y al menos un  $R^5$  es -OH) usando técnicas de desmetilación convencionales. Además, un compuesto de fórmula (I-H) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula (I-J) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que  $q$  es 1 o más y al menos un  $R^5$  es  $-OR^{10}$ ). Por ejemplo, las conversiones anteriores se representan esquemáticamente del siguiente modo:



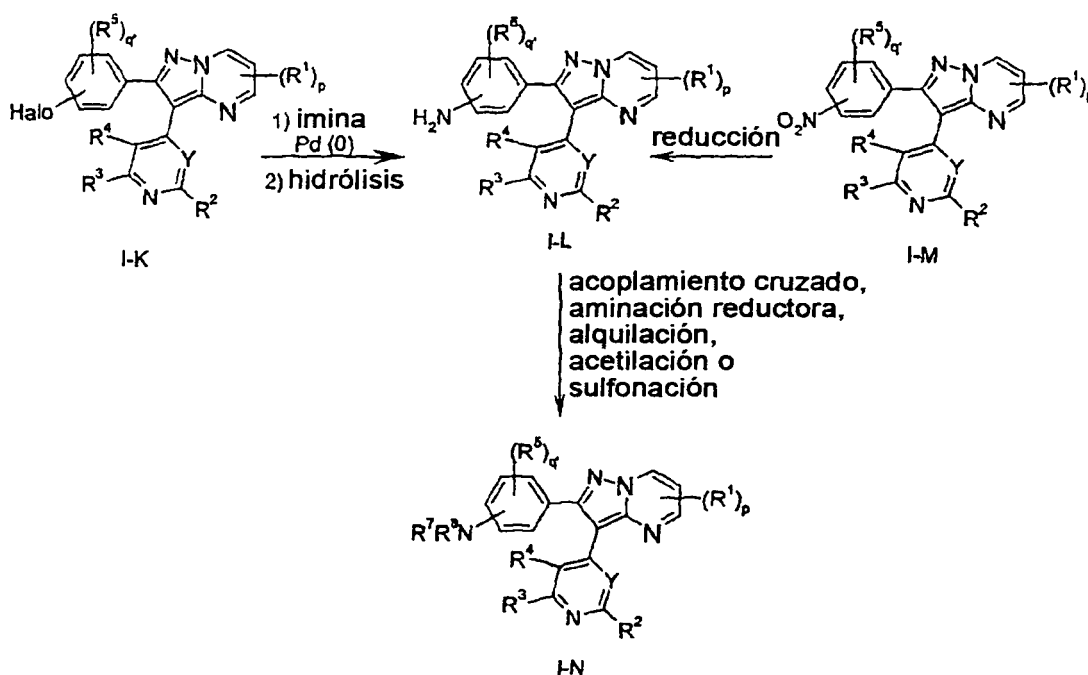
en la que  $q'$  es 1, 2 ó 3; Me es metilo, y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

La reacción de desmetilación puede realizarse tratando un compuesto de fórmula (I-G) en un disolvente adecuado con un ácido de Lewis a una temperatura de -78°C a temperatura ambiente, para producir un compuesto de fórmula (I-H). Típicamente el disolvente es un disolvente inerte tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o similares. El ácido de Lewis puede ser tribromuro de boro, yoduro de trimetilsililo y similares.

Opcionalmente, un compuesto de fórmula (I-H) puede convertirse adicionalmente en un compuesto de fórmula (I-J) por una reacción de alquilación. La reacción de alquilación puede realizarse tratando un compuesto de fórmula (I-H) en un disolvente adecuado con un haluro de alquilo de fórmula  $R^{10}$ -Halo en la que  $R^{10}$  es como se ha definido anteriormente, para formar otro compuesto de fórmula (I-J). La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base y opcionalmente con calentamiento a 50-200°C. La reacción puede realizarse en disolventes tales como *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Típicamente la base es carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o similares. Además, como será evidente para los especialistas en la técnica, la reacción de alquilación puede realizarse en condiciones de Mitsunobu.

Los procedimientos de reacción anteriores también pueden usarse para convertir un compuesto de fórmula (I) en la que al menos un  $R^1$  es -OMe en un compuesto de fórmula (I) en la que al menos un  $R^1$  es -OH o un compuesto de fórmula (I) en la que al menos un  $R^1$  es -OR<sup>10</sup>. En otra realización, los procedimientos anteriores se emplean para hacer la misma conversión cuando  $R^3$  o  $R^4$  es -OMe, para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^4$  es -OH o un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^4$  es -OR<sup>10</sup>.

En otro ejemplo más, un compuesto de fórmula (I-K) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un  $R^5$  es halo) o un compuesto de fórmula (I-M) (es decir un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un  $R^5$  es nitro) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-L) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un  $R^5$  es -NH<sub>2</sub>). Opcionalmente, un compuesto de fórmula (I-L) después puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-N) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un  $R^5$  es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> donde  $R^7$  y  $R^8$  no son ambos H). Por ejemplo, las conversiones anteriores están representadas esquemáticamente del siguiente modo:



en la que q' es 7, 2 ó 3, y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

El procedimiento para convertir un compuesto de fórmula (I-K) en un compuesto de fórmula (I-L) se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-K) con una imina en presencia de una fuente de paladio (0), una base y un ligando adecuado, seguido de hidrólisis para dar un compuesto de fórmula (I-L). Véase J. Wolfe, y col., Tetrahedron Letters 38:6367-6370 (1997). Típicamente, la imina es benzofenonaimina, la fuente de paladio (0) es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), la base es *tert*-butóxido sódico y el ligando es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilformamida y similares.

Un compuesto de fórmula (I-L) también puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (I-M) por reducción. La reducción puede realizarse adecuadamente usando zinc, estaño o hierro y ácido, usando cloruro de estaño (II), o

## ES 2 287 476 T3

usando catalizadores de paladio o platino en atmósfera de hidrógeno en un disolvente adecuado como será evidente para los especialistas en la técnica de síntesis orgánica.

La reacción de un compuesto de fórmula (I-L) con un compuesto de fórmula  $R^7$ -halógeno en un disolvente adecuado en presencia de base, opcionalmente con calentamiento, puede usarse para preparar un compuesto de fórmula (I-N). Típicamente la base es trietilamina o piridina y el disolvente es *N,N*-dimetilformamida y similares.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (I-N) adicionales por aminación reductora de un compuesto de fórmula (I-L) con una cetona o aldehído. Véase, A. Abdel-Magid, y col, J. Org. Chem. 61:3849-3862 (1996). Típicamente un compuesto de fórmula (I-L) se trata con un aldehído o una cetona en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o similares, en un disolvente inerte tal como dicloroetano o similares.

Los procedimientos de reacción anteriores también pueden usarse para convertir un compuesto de fórmula (I) en la que al menos un  $R^1$  es halo en un compuesto de fórmula (I) en la que al menos un  $R^1$  es  $-NH_2$  y un compuesto de fórmula (I) en la que al menos un  $R^6$  es  $-NR^7R^8$  (donde  $R^7$  y  $R^8$  no son ambos H). En otra realización, los procedimientos anteriores se emplean para hacer la misma conversión cuando  $R^3$  o  $R^4$  es halo, para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^4$  es  $-NH_2$  o un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^4$  es  $-NR^7R^8$  (donde  $R^7$  y  $R^8$  no son ambos H).

Pueden usarse otras transformaciones bien conocidas para los especialistas en la técnica para su uso con anilinas para convertir un compuesto de fórmula (I-L) en un compuesto de fórmula (I-N).

En base a esta descripción y los ejemplos contenidos en este documento, un especialista en la técnica puede convertir fácilmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en otro compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) radiomarcados y compuestos de fórmula (I) biotinilados. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinilados pueden prepararse usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) radiomarcados pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos de fórmula (I) radiomarcados.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) están tritiados.

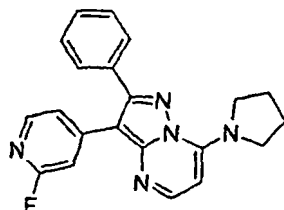
Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinilados son útiles en ensayos para la identificación de compuestos para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales tales como infecciones por herpesvirus. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento de ensayo para identificar compuestos que tienen actividad para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales tales como infecciones por herpesvirus, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de unir específicamente el compuesto de fórmula (I) radiomarcado o los compuestos de fórmula (I) biotinilados a la proteína diana. Más específicamente, los procedimientos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión competitiva. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinilados pueden emplearse en ensayos de acuerdo con los procedimientos convencionales en la técnica.

Los siguientes ejemplos se pretenden solamente para ilustración y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ningún modo, estando definida la invención por las reivindicaciones adjuntas.

Los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. Los números de ejemplo se refieren a los compuestos enumerados en las anteriores tablas. Los espectros de  $^1H$  y  $^{13}C$  RMN se obtuvieron en espectrofotómetros de RMN Varian Unity Plus a 300 ó 400 MHz, y 75 ó 100 MHz respectivamente. Se registraron  $^{19}F$  RMN a 282 MHz. Los espectros de masas se obtuvieron en espectrómetros de masa Micromass Platform, o ZMD de Micromass Ltd. Altrincham, UK, usando Ionización Química Atmosférica (IQPA) o Ionización por Electronebulización (IEN). Se usó cromatografía en capa fina analítica para verificar la pureza de algunos intermedios que no podían aislarse o que eran demasiado inestables para la caracterización completa, y para seguir el progreso de las reacciones. A menos que se indique otra cosa, esto se hizo usando gel de sílice (Merck Silica Gel 60 F254). A menos que se indique otra cosa, la cromatografía en columna para la purificación de algunos compuestos, usó Merck Silica Gel 60 (malla 230-400), y el sistema disolvente indicado a presión. Todos los compuestos se caracterizaron como su forma de base libre a menos que se indique otra cosa. En ocasiones se formaron las sales clorhidrato correspondientes para generar sólidos cuando se indican.

## Ejemplo 1

## 3-(2-Fluoropiridin-4-il)-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina



## a) Ácido 2-fluoropiridin-4-ilbórico

A una solución agitada de *n*-butyllitio (3,2 ml, 2,5 M, 8,0 mmol) en éter dietílico seco (20 ml) a -78°C se añadió una solución de 2-fluoro-4-yodopiridina (1,5 g, 6,7 mmol) en éter seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió borato de tributilo (2,4 ml, 2,01 g, 8,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) seguido de solución de hidróxido sódico acuoso 2 N (10 ml) para disolver los sólidos. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se acidificó a pH 3 usando ácido clorhídrico 6 N y el sólido blanco resultante se recogió por filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título, 0,74 g (78%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (s a, 2H), 8,21 (d, 1 H), 7,59 (t, 1H), 7,37 (d, 1H).

## b) 3-Bromo-7-cloro-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvió 7-cloro-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (0,1 g, 0,44 mmol, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1981, 24, 610) en diclorometano (5 ml) y a esta solución se añadió *N*-bromosuccinimida (108 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió diclorometano adicional y la mezcla se extrajo con hidróxido sódico (1 N), agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 1:2) dando 110 mg (82%) de 3-bromo-7-cloro-2-fenilpirazolo [1,5-a]pirimidina en forma de un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (d, 1 H), 8,17 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,07 (d, 1 H); EM *m/z* 308 (M+1).

## c) 3-Bromo-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvió 3-bromo-7-cloro-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (100 mg, 0,32 mmol) en etanol. A esta solución se añadió pirrolidina (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío, después se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se cristalizó en metanol dando 85 mg (77%) de 3-bromo-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 5,80 (d, 1 H), 4,09m (s ancho, 4H), 2,10 (s ancho, 4H); EM *m/z* 343 (M+1).

## d) 3-(2-Fluoropiridin-4-il)-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvió 3-bromo-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,44 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (4 ml). A esta solución se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (60 mg, 0,09 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilbórico (92 mg, 0,66 mmol), carbonato sódico (185 mg, 1,76 mmol) y unas pocas gotas de agua. La solución resultante se calentó a 110°C durante 24 horas. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo negro resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 1:1) dando 50 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,24 (s ancho, 1 H), 5,87 (d, 1H), 4,06 (s ancho, 4H), 2,07 (s ancho, 4H); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ -69,34; EM *m/z* 360 (M+1).

## Ejemplo 2

*N*-Ciclopentil-4-(2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-amina y

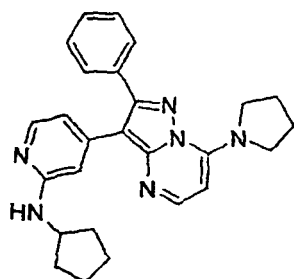
## 5 Ejemplo 3

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-2-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

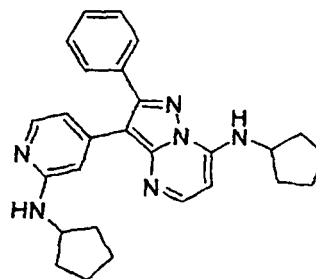
10

15

20



Ejemplo 2



Ejemplo 3

25 Se disolvió 3-(2-fluoropiridin-4-il)-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en ciclo-  
pentalamina (4 ml) y se colocó en un tubo de presión. La reacción se calentó a 150°C durante una noche, y después  
a 165°C durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró al vacío hasta un sólido.  
Este sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 1:1) dando 15 mg (25%) de  
30 *N*-ciclopentil-4-(2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-amina en forma de una espuma y 4 mg  
(7%) de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-2-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.

Para *N*-ciclopentil-4-(2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-amina: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ  
8,14 (d, 1 H), 7,99 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,68 (s ancho, 1H),  
4,05 (s ancho, 4H), 3,77 (m, 1H), 1,3-2,1 (m, 12H); EM *m/z* 425 (M+1).

35 Para *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-2-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina: <sup>1</sup>H RMN  
(CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (d, 1 H), 8,01 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,86 (dd, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,43 (d, 1 H),  
6,05 (d, 1H), 4,54 (m, 1 H), 4,08 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,3-2,1 (m, 16H); EM *m/z* 439 (M+1).

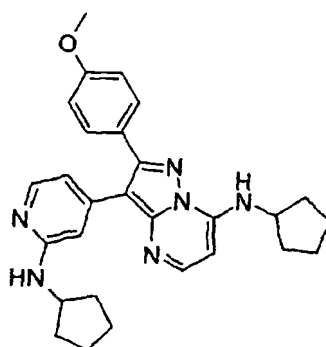
## 40 Ejemplo 4

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

45

50

55

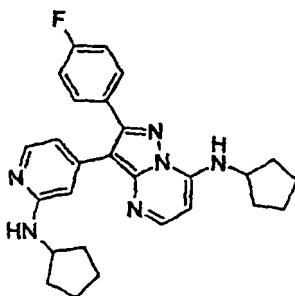


60

El compuesto del título se preparó de un modo similar como se ha descrito anteriormente dando una espuma color  
canela. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,19 (d, 1 H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,68 (s, 1 H), 6,47  
(d, 1H), 6,39 (s a, 1 H), 6,31 (d, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1 H), 3,78 (s, 3H), 2,1-1,3 (m, 16H); EM *m/z*  
469 (M+1). Anal. Calc., para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O, 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 70,95; H, 6,93; N, 17,73. Encontrado: C, 70,96; H, 6,91; N,  
65 17,70.

## Ejemplo 5

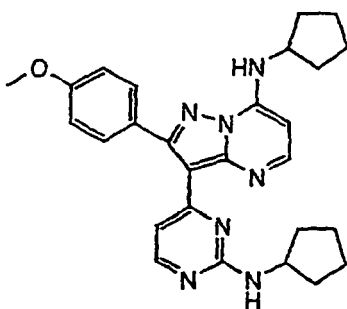
*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina



El compuesto del título se preparó de un modo similar como se ha descrito anteriormente dando una espuma de color canela.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 2,2-1,4 (m, 16H); EM  $m/z$  457 (M+1).

## Ejemplo 6

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

a) *N*-Ciclopentil-3-yodo-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

A una solución de 7-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,25 g, 0,96 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con diclorometano (50 ml). La solución se lavó con hidróxido sódico acuoso 2 M (50 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en ciclopentilamina (5 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con acetona al 5% en diclorometano produciendo 190 mg (45%) de *N*-ciclopentil-3-yodo-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. EM  $m/z$  435 (M+1).

## b) 2-(Metilsulfanil)-4-(tributilestannil)pirimidina

A una solución de 4-yodo-2-(metilsulfanil)pirimidina (1,0 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestannano (4,1 ml, 8,2 mmol), acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,090 g, 0,12 mmol), y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (12 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua antes de secarse sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos produciendo 0,34 g (37%) de 2-(metilsulfanil)-4-(tributilestannil)pirimidina. EM  $m/z$  416 (M+1).

c) *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

Se añadieron *N*-ciclopentil-3-yodo-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (63 mg, 0,15 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (25 mg, 0,015 mmol), y 2-(metilsulfanil)-4-(tributilestannil)pirimidina (78 mg, 0,19 mmol) a tolueno (3 ml) y se calentó a 110°C durante 16 horas. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) adicional (6 mg) y la reacción se calentó a 110°C durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente,



se diluyó con acetato de etilo, se vertió en fluoruro potásico acuoso al 10% que contenía metanol al 1%, y se agitó durante 20 minutos antes de extraerse con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 5% al 10% de acetona en diclorometano produciendo 25 mg de una mezcla 1:1 aproximada de *N*-ciclopentil-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina y *N*-ciclopentil-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. A una solución a 0°C de esta mezcla en diclorometano (1 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,099 mg, 0,058 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se concentró. El residuo se disolvió en ciclopentilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 5% al 15% de acetona en diclorometano produciendo 14 mg (11%) de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,37 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,75 (m, 14H); EM *m/z* 470 (M+1).

## Ejemplo 7

### Actividad Biológica

En el siguiente ejemplo, “MEM” significa Medio Esencial Mínimo; “FBS” significa Suero Bovino Fetal; “NP40” y “Igepal” son detergentes; “MOI” significa Multiplicidad de Infección; “NaOH” significa hidróxido sódico; “MgCl<sub>2</sub>” significa cloruro de magnesio; “dATP” significa desoxiadenosina 5’ trifosfato; “dUTP” significa desoxiuridina 5’ trifosfato; “dCTP” significa desoxicitidina 5’ trifosfato; “dGTP” significa desoxiguanosina 5’ trifosfato; “GuSCN” significa Tiocianato de Guanidinio; “EDTA” significa ácido etilendiamina tetraacético; “TE” significa Tris-EDTA; “SCC” significa cloruro sódico/citrato sódico; “APE” significa una solución de acetato de amoniaco, fosfato de amoniaco, EDTA; “PBS” significa solución salina tamponada con fosfato; y “HRP” significa peroxidasa de rábano rusticano.

#### (a) Cultivo Tisular e infección por HSV

Se mantuvieron células Vero 76 en MEM con sales de Earle, L-glutamina, FBS al 8% (Hyclone, A-1111-L) y 100 unidades/ml de Penicilina-100 µg/ml de Estreptomicina. Para las condiciones de ensayo, se redujo FBS al 2%. Las células se sembraron en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a una densidad de  $5 \times 10^4$  células/pocillo después de incubarse durante 45 min a 37°C en presencia de HSV-1 o HSV-2 (MOI = 0,001). Los compuestos de ensayo se añaden a los pocillos y las placas se incuban a 37°C durante 40-48 horas. Los lisados celulares se preparan del siguiente modo: se retiraron los medios y se reemplazaron con 150 µl/pocillo de NaOH 0,2 N con Igepal CA 630 o NP-40 al 1%. Las placas se incubaron hasta 14 días a temperatura ambiente en una cámara humidificada para evitar la evaporación.

#### (b) Preparación de ADN de detección

Para la sonda de detección, se utilizó un fragmento de PCR de 710 pb, marcado con digoxigenina, purificado en gel, de la secuencia de HSV UL-15. Las condiciones de PCR incluían cebadores 0,5 µM, dTTP 180 µM, dUTP-digoxigenina 20 µM (Boehringer Mannheim 1558706), 200 µM de cada dATP, dCTP, y dGTP, Tampón de PCR II 1X (Perkin Elmer), MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,025 unidades/µl de polimerasa AmpfiTaq Gold (Perkin Elmer), y 5 ng de ADN de HSV purificado en gel por 100 µl. Las condiciones de extensión fueron 10 min a 95°C, seguido de 30 ciclos de 95°C durante 1 min, 55°C durante 30 segundos, y 72°C durante 2 min. La amplificación se completó con una incubación de 10-min a 72°C. Los cebadores se seleccionaron para amplificar una sonda de 728 pb que abarca una sección de la fase de lectura abierta de HSV1 UL15 (nucleótidos 249-977). Los transcritos monocatenarios se purificaron con kits Promega M13 Wizard. El producto final se mezcló 1:1 con una mezcla de GuSCN 6 M, EDTA 100 mM y 200 µg/ml de ADN de espermatozoos de arenque y se almacenó a 4°C.

#### (c) Preparación de placas de captura

El plásmido de ADN de captura (región HSV UL13 en pUC) se linealizó cortando con Xba I, se desnaturalizó durante 15 min a 95°C y se diluyó inmediatamente en Reacti-Bind DNA Coating Solution (Pierce, 17250, diluida 1:1 con tampón TE, pH 8) a 1 ng/µl. Se añadieron 75 µl/pocillo a placas de 96 pocillos blancas Corning (N° 3922 o 9690) y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 4 horas antes de lavarse dos veces con 300 µl/pocillo de SSC 0,2X/Tween-20 al 0,05% (SSC/tampón T). Las placas después se incubaron durante una noche a temperatura ambiente con 150 µl/pocillo de NaOH 0,2 N, IGEPAL al 1% y 10 µg/ml de ADN de espermatozoos de arenque.

#### (d) Hibridación

Se combinaron veintisiete (27) µl de lisado celular con 45 µl de solución de hibridación (concentración final: GuSCN 3 M, EDTA 50 mM, 100 µg/ml de ADN de espermatozoos de salmón, solución de Denhardt 5X, APE 0,25X, y 5 ng de la sonda de detección marcada con digoxigenina). APE es NH<sub>4</sub>-acetato 1,5 M, NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub> fosfato 0,15 M, y EDTA 5 mM ajustado a pH 6,0. Se añadió aceite mineral (50 µl) para evitar la evaporación. Las placas de hibridación se incubaron a 95°C durante 10 minutos para desnaturalizar el ADN, después se incubaron a 42°C durante una noche. Los pocillos se lavaron 6X con 300 µl/pocillo de SSC/tampón T y después se incubaron con 75 µl/pocillo de anticuerpo

## ES 2 287 476 T3

anti-digoxigenina conjugado con HRP (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 en TE) durante 30 min a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron 6X con 300  $\mu$ l/pocillo con PBS/Tween-20 al 0,05% antes de que se añadieran 75  $\mu$ l/pocillo de sustrato Super-Signal LBA (Pierce). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se midió la quimioluminiscencia en un lector Wallac Victor.

### e) Resultados

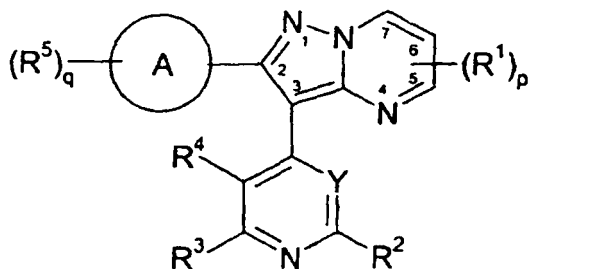
Se obtuvieron los siguientes resultados para HSV-1.

Ejemplo Nº	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	28
2	0,8
3	0,3
4	0,6
5	1,2
6	2,4

Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y profilaxis de infecciones por herpesvirus.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

p es 1, 2 ó 3;

cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}$ Ay,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}C(O)Ay$ ,  $-R^{10}C(O)Het$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}OC(O)R^9$ ,  $-R^{10}OC(O)Ay$ ,  $-R^{10}OC(O)Het$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ ,  $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}OS(O)_nR^9$ , ciano, nitro y azido;

cada  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

cada  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  donde w es 1-10, y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, y alquinilo;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

Y es N o CH;

$R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Ay, Het,  $-OAY$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OAY$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, grupo heterocíclico de 5-10 miembros y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cada  $R^5$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ ,  $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ , ciano, nitro y azido;

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

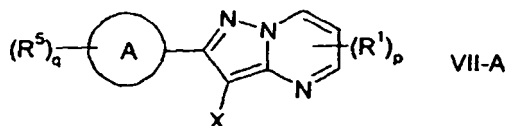
## ES 2 287 476 T3

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ , ciano, nitro y azido.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada  $R^1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, Ay, Het y  $-NR^7R^8$ .
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que p es 1.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es CH.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es N.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$  y  $-S(O)_nR^9$ .
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que  $R^2$  se selecciona entre el grupo constituido por Het y  $-NR^7R^8$ .
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, Ay,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-R^{10}OR^7$  y  $-R^{10}NR^7R^8$ .
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son ambos H.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo, un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros y un grupo heterocíclico o heteroarilo de 9 miembros.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, naftilo, furano, piridina, pirimidina, tiazol, pirazina, pirrol, imidazol, oxazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina y quinoxolina.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, furano, piridina y pirimidina.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el Anillo A es fenilo.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que q es 0, 1 ó 2.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que cada  $R^5$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alquenilo, Ay, Het,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ , ciano, nitro y azido.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que cada  $R^5$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo,  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^8$  y ciano.
18. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:
- 3-(2-Fluoropiridin-4-il)-2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- N*-Ciclopentil-4-(2-fenil-7-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina;
- N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
- N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
- N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; y
- N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende adicionalmente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

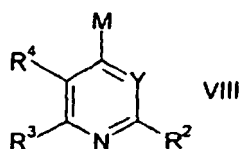
21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-20, que comprende adicionalmente un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir.

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII-A):



en la que X es cloro, bromo o yodo;

con un compuesto de fórmula (VIII):



en la que M se selecciona entre el grupo constituido por  $-B(OH)_2$ ,  $-B(ORa)_2$ ,  $-B(Ra)_2$ ,  $-Sn(Ra)_3$ , Zn-haluro, ZnRa, Mg-haluro donde Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende adicionalmente la etapa de convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-23, que comprende adicionalmente la etapa de convertir el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en terapia.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la profilaxis o tratamiento de una infección por herpesvirus en un animal.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la profilaxis o tratamiento de una afección o enfermedad asociada con una infección por herpesvirus en un animal.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección por herpesvirus.

29. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección o enfermedad asociada con una infección por herpesvirus.

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en la profilaxis o tratamiento de una infección por herpesvirus en un animal.