



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 563**

51 Int. Cl.:
C07D 231/18 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **03799023 .1**
86 Fecha de presentación : **24.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1556359**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Derivados de pirazol y su uso como agentes terapéuticos para enfermedades mediadas por el VIH.**

30 Prioridad: **07.10.2002 GB 0223234**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Edwards, Paul, John;**
Jones, Lyn, Howard;
Mowbray, Charles, Eric;
Stupple, Paul, Anthony y
Tran, Isabelle

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 305 563 T3

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

DESCRIPCIÓN

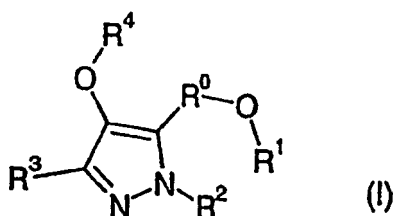
Derivados de pirazol y su uso como agentes terapéuticos para enfermedades mediadas por el VIH.

La invención se refiere a derivados de pirazol, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación y a intermedios usados en tales procesos.

La transcriptasa reversa está implicada en el ciclo vital infeccioso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Los compuestos que interfieren con la función de este enzima han mostrado utilidad en el tratamiento de afecciones causadas por VIH y retrovirus genéticamente relacionados, tales como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Hay una necesidad constante para proporcionar nuevos y mejores moduladores, especialmente inhibidores, de transcriptasa reversa del VIH, dado que el virus es capaz de mutar, llegando a ser resistente a los efectos de moduladores conocidos.

La actividad antiviral se adscribe a clase de derivados de N(hidroxietil)pirazol en la Patente de los Estados Unidos número 3.303.200. Se describen un número de pirazoles como inhibidores de transcriptasa reversa, incluyendo: una clase de N-fenilpirazoles (J. Med. Chem., 2000, 43, 1034); una clase de arilpirazoles unidos en C y en S (documento WO02/04424); y una clase de arilpirazoles unidos en O y en S, estando el enlace arilo en O y S adyacente al átomo de nitrógeno (documento WO02/30907).

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



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es fenilo sustituido con -SO_yR⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-SO_yR⁵, -SO_yCF₃, -(alquilenos C₁-C₆)-SO_yCF₃, -CO₂R⁵, -(alquilenos C₀-C₆)-CO₂R⁵, OCF₃, un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre (estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -SO_yR⁵, -SO_yCF₃, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -OCF₃, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇), estando dicho fenilo opcionalmente adicionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇.

R² es H, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₃-C₆, alquiniilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilenilo C₃-C₇, fenilo, bencilo, R⁸ o R⁹, estando dichos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹⁰, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹⁰, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵SO₂NR⁵R⁵, R⁸ o R⁹;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, bencilo, halo, -CN, -OR⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹, estando dichos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halo, -CN, -CR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

R⁴ es fenilo, naftilo o piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, -CONR⁵R⁵, OR¹¹, SO_xR⁶, O-(alquilenos C₁-C₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, o O-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁶;

cada R⁵ es independientemente bien H, alquilo C₁-C₆ o bien cicloalquilo C₃-C₇ o, cuando dos grupos R⁵ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, aquellos dos grupos tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o morfolinilo, estando dichos acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

cada R⁶ es independientemente bien H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁷ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁸ es un grupo heterocíclico aromático, de cinco o seis miembros, que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1

ES 2 305 563 T3

ó 2 heteroátomo(s) de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

- 5 R⁹ es un grupo heterocíclico, de cuatro a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene (i) 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y
10 -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido con R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵,

- 15 R¹¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇; y

x e y son independientemente 0, 1 ó 2.

- 20 En las definiciones anteriores, halo quiere decir fluoro, cloro, bromo o yodo. A menos que se establezca lo contrario, grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenos y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser cadena no ramificada o ramificada. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alqueniilo incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metilpropen-1-ilo o 2-metilpropen-3-ilo. Ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-1-ilo. Los ejemplos de alquilenos incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno y 1,3-propileno. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Donde un grupo heterocíclico, R¹, R⁸ o R⁹ está unido a un heteroátomo de oxígeno, sulfuro o nitrógeno,
30 el grupo heterocíclico R¹, R⁸ o R⁹ debe estar unido a través de un átomo de carbono de anillo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y las sales de bases de las mismas.

- 35 Las sales de adición de ácidos adecuadas están formadas de ácidos que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno-fosfato, acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D-lactato y L-lactato, D-tartrato y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, y
40 pamoato.

Las sales de bases adecuadas están formadas de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina, y dietilamina.

- 45 Para revisiones en sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977 y Bighley y col., Encyclopecia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1996, vol. 13, páginas 453-497.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen los hidratos de los mismos.

- 50 El compuesto de fórmula (I) se puede modificar para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en alguno de los grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales derivados se describen en: Drugs of Today, volumen 19, número 9, 1983, páginas 499-538; Topics in Chemistry, capítulo 31, páginas 306-316, y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1 e incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fosfato, ésteres de nitro, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, sulfonamidas, carbamatos, compuestos de azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

- La invención comprende todos los isómeros del compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y mezclas de las mismas (por ejemplo, mezclas racémicas).

- 60 La separación de diastereómeros se puede lograr mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccional, cromatografía, o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de una muestra estereoisómera de compuestos. Un enantiómero individual de un compuesto puede prepararse también a partir de un intermedio puro ópticamente correspondiente o mediante resolución, tal como mediante HPLC del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado, o mediante cristalización fraccional de las sales diastereómeras formadas mediante reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

ES 2 305 563 T3

El compuesto de fórmula (I) y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden tener la capacidad para cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y todas las formas polimórficas tales ("potimorfos") están comprendidas en el alcance de la invención. El polimorfismo generalmente puede tener lugar como una respuesta a cambios en temperatura o presión o ambas, y puede ser el resultado también de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características físicas, y típicamente los patrones de difracción de rayos x, el comportamiento de solubilidad, y el punto de fusión del compuesto se usan para distinguir polimorfos.

Los compuestos de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, isómeros de los mismos, y polimorfos de los mismos, se refieren de ahora en adelante como los compuestos de la invención.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, R^0 es alquilenos C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^0 es alquilenos C_1-C_3 .

Preferiblemente, R^0 es etileno.

Preferiblemente, $-R^1$ es fenilo sustituido con $-SO_yR^5$, (alquilenos C_1-C_6)- $-SO_yR^5$, $-SO_yCF_3$, (alquilenos C_1-C_6)- $-SO_yCF_3$, $-CO_2R^5$, (alquilenos C_0-C_6)- $-CO_2R^5$ o OCF_3 , estando dicho fenilo opcionalmente adicionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, (alquilenos C_1-C_6)- $-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

Preferiblemente, R^1 es fenilo sustituido con $-SO_yR^5$, (alquilenos C_1-C_6)- $-SO_yR^5$, $-CO_2R^5$, o (alquilenos C_0-C_6)- $-CO_2R^5$, estando dicho fenilo opcionalmente adicionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, OR^5 , $-NR^5R^5$, (alquilenos C_1-C_6)- $-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

Preferiblemente, R^1 es fenilo sustituido con $-SO_yR^5$, (alquilenos C_1-C_6)- $-SO_yR^5$, $-CO_2R^5$, o (alquilenos C_0-C_6)- $-CO_2R^5$.

Preferiblemente, R^1 es fenilo sustituido con $-SO_y$ (alquilo C_1-C_2) o (alquilenos C_1-C_2)- $-SO_y$ (alquilo C_1-C_2).

Preferiblemente, R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_3-C_6 , fenilo, bencilo o R^9 , estando dicho fenilo, bencilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-OR^5$, $-OR^{10}$, $-CN$, $-CO_2R^7$, $-OCONR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-C(=NR^5)NR^5OR^5$, $-CONR^5NR^5R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5R^{10}$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COR^8$, $-NR^5COR^{10}$, $-NR^5CO_2R^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, R^8 o R^9 .

Preferiblemente, R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-OR^5$, $-OR^{10}$ o $-NH_2$.

Preferiblemente, R^2 es H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-NH_2$.

Preferiblemente, R^2 es H.

Preferiblemente, R^3 es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-OCONR^5R^5$, $-NR^5CO_2R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5COR^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, R^8 o R^9 .

Preferiblemente, R^3 es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

Preferiblemente, R^3 es H, alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo.

Preferiblemente, R^3 es metilo, etilo, o ciclopropilo.

Preferiblemente, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con R^8 , halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alcoxi C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con R^8 , halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con $-CN$.

Preferiblemente, R^4 es 3,5-dicianofenilo.

Preferiblemente, R^5 es H o alquilo C_1-C_4 .

ES 2 305 563 T3

Preferiblemente, R^5 es alquilo C_1-C_2 .

Preferiblemente, R^8 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

Preferiblemente, R^8 es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

Preferiblemente, R^8 es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con $-OR^5$, $-NR^5R^5$ o alquilo C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^8 es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con $-OH$, $-NH_2$ o metilo.

Preferiblemente, R^9 es acetidinilo, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, oxepinilo, morfolinilo, piperazinilo o diazepinilo, estando opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-SO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-COOR^5$, $-CO-(alquileo\ C_1-C_6)-OR^5$ o $-COR^5$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COOR^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$ o $-CN$.

Preferiblemente, R^9 es azetidino, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-SO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-COOR^5$, $-CO-(alquileo\ C_1-C_6)-OR^5$ o $-COR^5$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COOR^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$ o $-CN$.

Preferiblemente, R^9 es azetidino, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , $-SO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-COOR^6$, $-CO-(alquileo\ C_1-C_6)-OR^5$ o $-COR^5$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con $-OR^6$ o $-NR^5COR^5$.

Preferiblemente, R^9 es azetidino, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con $-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-COCH_2OCH_3$ o $-COCH_3$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que es adyacente a un heteroátomo con $-OCH_3$ o $-NHCOCH_3$.

Preferiblemente, R^{10} es alquilo C_1-C_4 sustituido con R^8 , R^9 , $-OR^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$.

Preferiblemente, R^{10} es alquilo C_1-C_4 sustituido con R^9 , $-OR^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$.

Preferiblemente, R^{10} es alquilo C_1-C_4 sustituido con tetrahydrofuranilo, $-OCH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-NH_2$.

Preferiblemente, R^{11} es fenilo sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

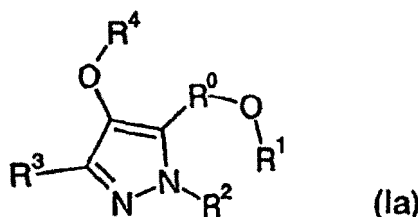
Preferiblemente, R^{11} es fenilo sustituido con halo, $-CN$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$ o $-OR^5$.

Preferiblemente, R^{11} es fenilo sustituido con $-OR^5$.

Preferiblemente, R^{11} es fenilo sustituido con alcoxi C_1-C_2 .

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención incluyen todas las combinaciones de las definiciones preferidas para sustituyentes individuales dadas anteriormente.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención incluyen aquellos de fórmula (Ia),



ES 2 305 563 T3

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^0 está ausente o es alquileo C_1-C_6 ;

5 R^1 es fenilo sustituido con $-SO_yR^5$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-SO_yR^5$, $-CO_2R^5$, o $-(alquileo\ C_0-C_6)-CO_2R^5$, estando dicho fenilo opcionalmente adicionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^2 es H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-NH_2$;

10 R^3 es H, alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo;

R^4 es fenilo sustituido con halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ;

15 R^5 es H o alquilo C_1-C_4 ; e

y es 0, 1 ó 2.

20 Dentro de los compuestos de fórmula (Ia), preferiblemente R^1 es fenilo sustituido con $-SO_yR^5$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-SO_yR^5$, $-CO_2R^5$, o $-(alquileo\ C_0-C_6)-CO_2R^5$.

Los compuestos de la invención preferidos son:

25 5-[(3-etil-5-{2-[4-(metilsulfanil)fenoxi]etil}-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofaltonitrilo;

5-[(3-etil-5-{2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil}-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofaltonitrilo;

30 y sales, solvatos o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden tener ventajas sobre aquellos de la técnica previa con respecto a un número de propiedades útiles o combinación de las mismas, tales como potencia, duración de acción, propiedades de farmacocinética, espectro de actividad, perfil de efectos secundarios, solubilidad, estabilidad química, y así sucesivamente.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos más adelante, o mediante los procedimientos específicos descritos en los Ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera. La invención también comprende uno o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de la invención, además de algunos intermedios novedosos usados en ella.

En los siguientes procedimientos R^0 a R^4 son como se definen previamente para un compuesto de fórmula (I), a menos que se establezca lo contrario, y Lg , Lg^1 y Lg^2 son grupos salientes, tales como halógeno (por ejemplo Cl) o éster de sulfonato (por ejemplo trifluorometanosulfonato o metanosulfonato).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1.

50

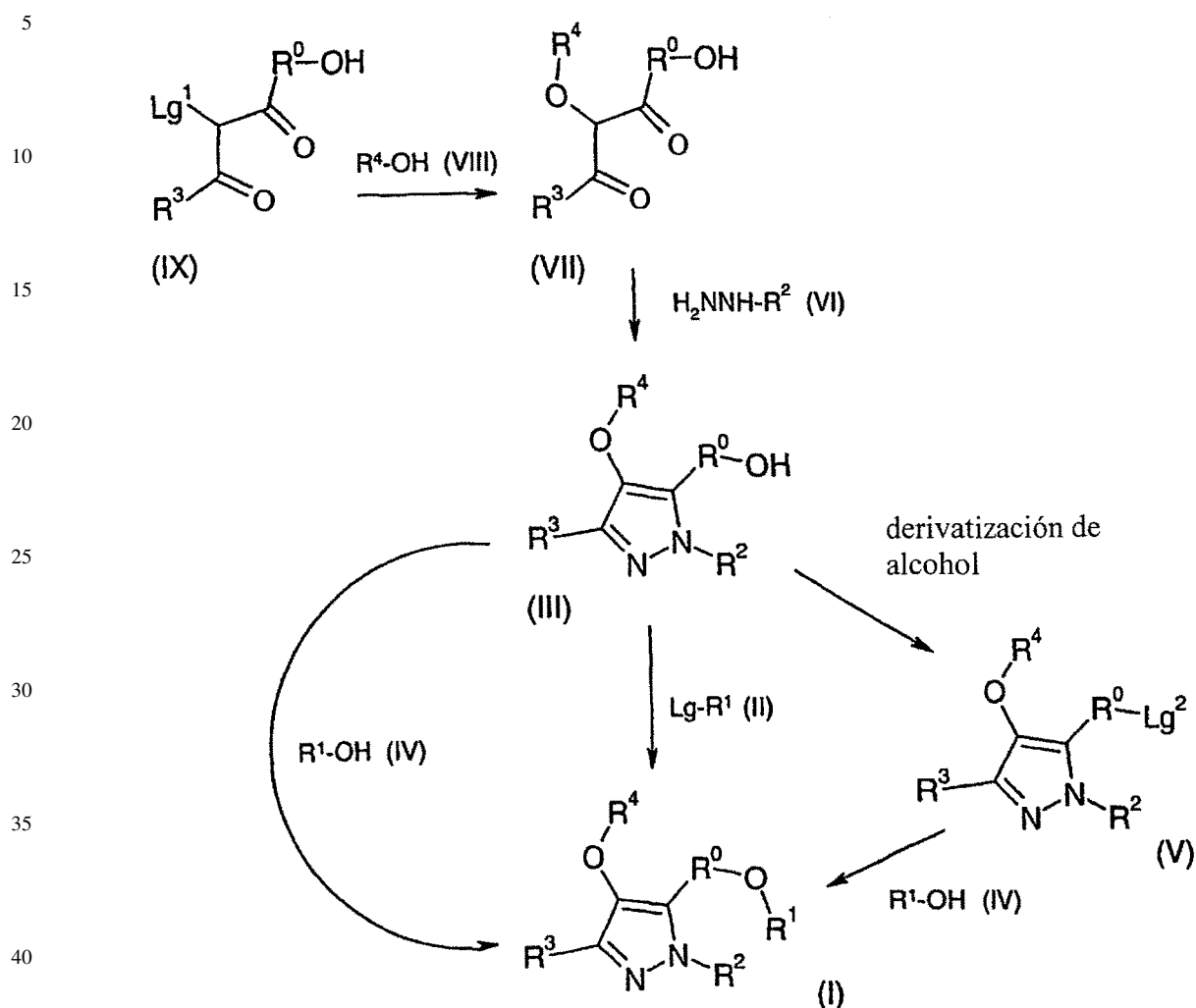
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 1



De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un alcohol de fórmula (IV) bajo condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de una base, tal como trietilamina (por ejemplo trietilamina), un carbonato (por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio) o hidróxido (por ejemplo hidróxido sódico); un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo diclorometano); y a temperatura de temperatura ambiente a temperatura elevada, tal como bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) derivatizando el grupo hidroxilo en ella para proporcionar un grupo saliente (Lg^2). Convenientemente, Lg^2 es un grupo éster reactivo, tal como un grupo éster sulfónico, (por ejemplo metanosulfonato). Convenientemente, la reacción se efectúa en la presencia de un agente derivatizador, tal como un haluro de alquilsulfonilo, (por ejemplo cloruro de metanosulfonilo); una base, tal como una base de trietilamina (por ejemplo trietilamina); un disolvente tal, tal como un alcano halogenado (por ejemplo diclorometano); y a temperatura de temperatura ambiente a temperatura elevada, tal como a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una hidrazina de fórmula (VI), o una sal de hidrato de la misma. Convenientemente, la reacción se efectúa en un disolvente, tal como un disolvente prótico (por ejemplo, ácido acético); a temperatura de temperatura ambiente a temperatura elevada, tal como a temperatura ambiente; y opcionalmente en la presencia de un ácido (por ejemplo ácido acético) o una base, tal como una amina terciaria (por ejemplo trietilamina).

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un alcohol de fórmula (VIII). Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de un solvente, tal como un solvente polar (por ejemplo acetona); una base, tal como una base inorgánica, preferiblemente un carbonato de metal

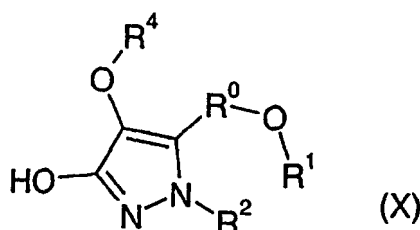
(por ejemplo carbonato de potasio o de cesio); opcionalmente, un catalizador nucleofílico, tal como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio; y a temperatura de temperatura ambiente a temperatura elevada, tal como a temperatura elevada (por ejemplo bajo reflujo).

Los cetoésteres de fórmula (IX) bien están disponibles comercialmente, bien se conocen en la bibliografía, o bien se pueden preparar mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, donde Lg^1 es Cl, mediante la cloración de los cetoésteres correspondientes, por ejemplo usando cloruro de sulfonilo).

De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también mediante la reacción de un alcohol de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (II) bajo condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de una base, tal como una base inorgánica, preferiblemente un carbonato metálico (por ejemplo carbonato de potasio); opcionalmente un solvente, tal como un solvente aprótico polar (por ejemplo, N,N-dimetilacetamida); opcionalmente un catalizador, tal como un catalizador de cobre(I); y a temperatura de temperatura ambiente a temperatura elevada, tal como a temperatura elevada (por ejemplo bajo reflujo).

De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también mediante la reacción de un alcohol de fórmula (III) con un alcohol de fórmula (IV) bajo condiciones deshidratantes, tal como se proporciona por la reacción de Mitsunobu. Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de un azodicarboxilato, tal como diisopropilazodicarboxilato; trifenilfosfina; un solvente, tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano); y una temperatura de temperatura reducida a temperatura ambiente, tal como de 0°C a temperatura ambiente.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es halo a partir de un compuesto de fórmula (X)



bajo condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo mediante un haluro de ácido inorgánico, tal como cloruro de ácido inorgánico (por ejemplo $POCl_3$); opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo N,N-dimetilformamida); y a temperatura de temperatura reducida a temperatura ambiente, tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar usando las vías descritas anteriormente, cambiando lo que haya que cambiar.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que, en muchos casos, puede ser necesario o deseable proteger uno o más grupos funcionales sensibles, por ejemplo grupos hidroxilo, en la preparación de compuestos de fórmula (I), como por ejemplo se expone en el esquema 1. En particular, puede ser necesario o deseable proteger el grupo $-R^0-OH$ de compuestos de fórmulas (IX), (VII) y (III), y desproteger el grupo antes de transformación adicional de un compuesto de fórmula (III). Asimismo, cuando R^2 es H, puede ser necesario o deseable proteger el grupo NH de pirazol de compuestos de fórmulas (III), (V) y (I) y desproteger el grupo para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de grupos protectores adecuados serán patentes para la persona experta. Véase, por ejemplo "Protecting groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)" por Theodora W. Green y Peter G. M. Wuts, 1991, John Wiley and Sons (en particular páginas 10-118, en relación a protección para el grupo hidroxilo, y páginas 309 a 405, en relación a protección para el grupo amino, ambas de las cuales describen procedimientos para protección y desprotección subsiguiente), incorporada aquí mediante referencia.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo $-OH$, $-NH$ - o $-NH_2$ se pueden preparar mediante desprotección del compuesto correspondiente que lleva un grupo $-OP^1$, $-NP^1$, o NHP^1 , respectivamente, en el que el grupo P^1 es un grupo protector adecuado. Tales compuestos que llevan un grupo $-OP^1$, $-NP^1$, o NHP^1 se pueden preparar usando las vías descritas anteriormente, cambiando lo que haya que cambiar.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en muchos casos, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) por transformaciones de grupos funcionales, incluyendo por ejemplo las siguientes interconversiones.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es fenilo sustituido por alquilsulfinilo C_1-C_6 o alquilsulfonilo C_1-C_6 mediante oxidación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que R^1 es fenilo sustituido con alquilsulfanilo C_1-C_6 . El artesano experto apreciará que, dependiendo de la gravedad de las condiciones oxidativas empleadas, tales alquilsulfinilos de fórmula (I) pueden estar parcialmente oxidados a los alquilsulfinilos correspondientes,

o totalmente oxidados a los alquilsulfonilos correspondientes. Para la preparación de compuestos de alquilsulfinilo C_1-C_6 la oxidación se efectúa, convenientemente, en presencia de un agente oxidante, tal como oxona; opcionalmente en presencia de un moderador; tal como alúmina; un disolvente tal como haloalcano (por ejemplo diclorometano); y se lleva a cabo a temperatura ambiente a temperatura elevada; tal como bajo reflujo. Para la preparación de compuestos de alquilsulfonilo C_1-C_6 la oxidación se efectúa, convenientemente, en presencia de un agente oxidante, tal como oxona; un solvente, tal como un alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso); y a temperatura de temperatura reducida a temperatura ambiente (por ejemplo, a 0°C).

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) en los que R^2 es H mediante reacción con un agente alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen bromoacetonitrilo, 4-cloroacetoacetato de etilo, bromoacetato de metilo y clorhidrato de cloroetilamina. Convenientemente, la alquilación se efectúa en presencia de un solvente adecuado, tal como alcohol (por ejemplo etanol) o un disolvente polar aprótico (por ejemplo N,N-dimetilformamida); una base, tal como hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de sodio) o alcóxido metálico (por ejemplo etóxido de sodio); y a temperatura de temperatura ambiente a temperatura elevada, tal como bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 o R^3 contiene un grupo hidroxilo se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que R_2 o R_3 contiene un grupo éster mediante reducción. Convenientemente, la reducción se efectúa mediante un hidruro metálico, tal como hidruro de litio aluminio; en un solvente, tal como un éter (por ejemplo, dietiléter); y a temperatura reducida, tal como de -78°C a 0°C .

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 o R^3 están sustituidos con un heterociclo de fórmula R^8 o R^9 se pueden preparar mediante reacciones formadoras de heterociclo estándar bien conocidas por el hombre experto (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, por Gerry March o *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, volúmenes 1-11).

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$ se pueden preparar mediante hidrólisis de un compuesto correspondiente de fórmula (I) en que R^3 es $-\text{CO}_2\text{R}^5$. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol acuoso), o un éter (por ejemplo 1,4-dioxán acuoso); y en presencia de una base, tal como hidróxido metálico (por ejemplo hidróxido de sodio). El artesano experto apreciará que un ácido tal se puede convertir en una amida primaria mediante reacción con amoníaco y un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida, y que una amida primaria tal se puede convertir después en un nitrilo mediante deshidratación con un agente deshidratante adecuado, tal como cloruro de fosforilo.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es alquilo C_1-C_6 se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es alquilo C_1-C_6 sustituido con halo (tal como bromo), mediante halogenación, usando un agente halogenante adecuado. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente, tal como un haloalcano (por ejemplo diclorometano) y a temperatura ambiente. Los agentes halogenantes adecuados incluyen halógenos (por ejemplo bromo) o N-halosuccinimidas (por ejemplo, N-bromosuccinimida).

Los compuestos de fórmulas (II), (IV) y (VI) y (VIII) bien están comercialmente disponibles, bien se conocen en la bibliografía o bien se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, tal como aquellos descritos en las Preparaciones más adelante.

Los compuestos de fórmulas (III), (V) o (X) son intermedios clave. Los compuestos de fórmula (V) y (X) forman un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía deseada de administración y a la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de comprimidos, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, mantenida, en pulsos o controlada. Los compuestos de la invención se pueden administrar también como formas de dosificación de dispersión rápida o de disolución rápida o en la forma de una dispersión de alta energía o como partículas recubiertas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la invención pueden estar en forma cubierta o no cubierta, según se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, de patata o de tapioca), disgregantes tales como glicolato de sodio almidón, croscarmellosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo General

Una formulación del comprimido pudo contener típicamente de 0,01 a 500 mg de compuesto activo mientras que los pesos de carga del comprimido pueden variar de 50 mg a 1000 mg. Un ejemplo de una formulación para un comprimido de 10 mg se ilustra a continuación:

Ingrediente	% p/p
Compuesto de la invención	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmellosa de sodio	3,000
Estearato de magnesio	1,500
* La cantidad ajustada de acuerdo con la actividad de fármacos.	

Los comprimidos se elaboran mediante un procedimiento estándar, por ejemplo, compresión directa o un proceso de granulación húmeda o seca. Los núcleos de comprimido pueden estar recubiertos con recubrimientos apropiados.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina o cápsulas de HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tinciones, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternalmente, intracranealmente, intramuscularmente o subcutáneamente, o se pueden administrar mediante infusión o mediante técnicas de inyección sin agujas. Para tal administración parenteral se usan de la manera mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales suficientes o glucosa suficiente para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas se tamponarían adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Para administración oral o parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de la invención será usualmente de 0,01 a 30 mg/kg, preferiblemente de 0,01 a 5 mg/kg (en dosis individual o en dosis divididas).

Así los comprimidos o cápsulas del compuesto de la invención pueden contener de 1 a 500 mg de compuesto activo para administración individualmente o dos o más a un tiempo, según sea apropiado. El médico en todo caso determinará la dosis real que será la más adecuada para cualquier paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales donde son dignos intervalos más altos o más bajos y tales casos están dentro del alcance de esta invención. La persona experta apreciará que, en el tratamiento de ciertas afecciones los compuestos de la invención se pueden tomar como una dosis individual según se necesite o desee.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también intranasalmente o mediante inhalación y se administran convenientemente en la forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol desde un envase, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca registrada]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca registrada]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad deseada. El envase, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como el disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar típicamente en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, ungüento o polvo que se espolvorea.

ES 2 305 563 T3

Las composiciones de la invención pueden administrarse dérmicamente o transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. Se pueden administrar también por las vías pulmonar o rectal.

Se pueden administrar también por la vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con el pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, se pueden formular en un ungüento tal como petrolato.

Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de la invención se pueden formular como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido en o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas se conocen para formar complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Como una alternativa para dirigir complejación con el fármaco se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, por ejemplo un vehículo, diluyente o solubilizador. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma se usan más comúnmente y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO91/11172, WO94/02518 y WO98/55148.

Se apreciará que todas las referencias en el presente documento a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Se prefiere la administración oral.

Incluidas dentro del alcance de la invención están composiciones que contienen un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Una terapia de combinación tal es especialmente útil para la prevención y/o el tratamiento de la infección con VIH y retrovirus relacionados que pueden desarrollarse rápidamente en cepas resistentes a cualquier monoterapia. Alternativamente, pueden ser deseables agentes terapéuticos adicionales para tratar enfermedades y afecciones que resultan de o acompañan a la enfermedad que se está tratando con el compuesto de la invención. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección retroviral con VIH o con retrovirus genéticamente relacionado, puede ser deseable tratar adicionalmente infecciones oportunistas, neoplasmas y otras afecciones que tienen lugar como un resultado del estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando.

Las combinaciones preferidas de la invención incluyen tratamiento simultáneo o secuencial con un compuesto de la invención y uno o más de:

(a) los inhibidores de transcriptasa reversa tales como abacavir, adefovir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina;

(b) inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos tales como capavirina, delavirdina, efavirenz, y nevirapina;

(c) inhibidores de proteasa VIH tales como indinavir, nelfinavir, rotonavir, y saquinavir;

(d) antagonistas de CCR5 tales como TAK-779 o UK-427.857;

(e) antagonistas de CXCR4 tales como AMD-31 00;

(f) inhibidores de integrasa, tales como L-870.810 o S-1360;

(g) inhibidores de fusión viral tales como T-20;

(h) fármacos investigacionales tales como trizivir, KNI-272, amprenavir, GW-33908, FTC, PMPA, MKC-422, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, DPC-083, TMC-120 o TMC-125;

(i) agentes antifúngicos, tales como fluconazol, itraconazol o voriconazol; o

(j) agentes antibacterianos, tales como azitromicina.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de transcriptasa reversa se puede medir usando el siguiente ensayo.

ES 2 305 563 T3

Inhibición de enzima de transcriptasa reversa VIH-1

Usando transcriptasa reversa del VIH-1 recombinante purificada (RT, EC, 2.7.7.49) obtenida mediante expresión en *Escherichia coli*, se establece un sistema de prueba de placa de 96 pocillos para ensayar un gran número de muestras usando bien el sistema de ensayo enzimático [3H]-SPA Transcriptasa Reversa Polí (rA)-oligo(dT) (Amersham NK9020) o el sistema de ensayo enzimático [3H]-flashplate (NEN - SMP 103) y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los compuestos se disuelven en DMSO al 100% y se diluyen con el tampón apropiado a una concentración de DMSO final del 5%. La actividad inhibidora se expresa en inhibición de porcentaje relativa a control de DMSO. La concentración a la que el compuesto inhibe transcriptasa reversa en el 50% se expresa como la CI_{50} del compuesto.

El compuesto de Ejemplos 1 y 3, cuando se prueba de acuerdo con el procedimiento anterior, tiene valores de CI_{50} de, respectivamente, 2 a 45 nanomolar.

Así, la invención proporciona:

(i) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

(iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento;

(v) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un inhibidor o modulador de transcriptasa reversa;

(vi) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una infección retroviral con VIH o con retrovirus genéticamente relacionado, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante;

(vii) un uso del compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento que tiene actividad inhibidora o moduladora de transcriptasa reversa;

(viii) el uso del compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección retroviral con VIH o con retrovirus genéticamente relacionado, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante;

(ix) ciertos intermedios novedosos descritos en el presente documento.

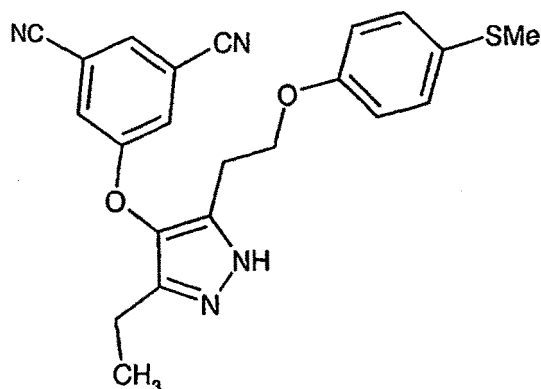
Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I). La síntesis de ciertos intermedios usados en esto se describe en la sección de Preparaciones que sigue a los Ejemplos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) 1H fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los cambios químicos característicos (δ) se dan en partes por millón adelantadas a partir de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para designación de los picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Se han usado las siguientes abreviaturas; HRMS, espectrometría de masas de alta resolución, hplc, cromatografía de líquidos de alta resolución; nOe, efecto Overhauser nuclear; p.f., punto de fusión; $CDCl_3$, deuterocloroformo; D_6 -DMSO, deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD , deuterometanol. Donde se ha usado la cromatografía en capa fina (TLC) se hace referencia a TLC de gel de sílice usando 60 placas F_{254} de gel de sílice, R_f es la distancia viajada por un compuesto dividido por la distancia viajada por la parte delantera del disolvente en una placa de TLC.

ES 2 305 563 T3

Ejemplo 1

5-[(3-etil-5-{2-[4-(metilsulfanil)fenoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



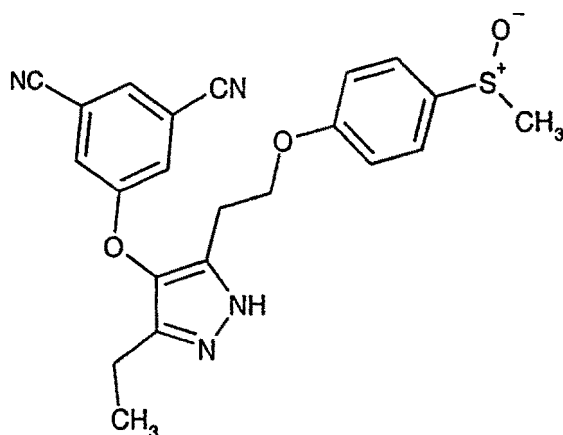
Se añadió a una solución agitada del alcohol de la Preparación 10 (268 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C 4-(metilmercapto)fenol (200 mg, 1,43 mmol), trifenilfosfina (374 mg, 1,43 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (275 μ l, 1,43 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen). La cromatografía en columna se repitió eluyendo con acetato de etilo y después se repitió eluyendo con acetato de etilo:tolueno (25:75, en volumen) y finalmente se repitió eluyendo con acetato de etilo:tolueno (15:85, en volumen) dando el *compuesto del título* como un aceite incoloro (153 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,50 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,71 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,53 (s, 1H).

LREM (ionización química atmosférica): m/z $[\text{MH}^+]$ 405.

Ejemplo 2

5-[(3-etil-5-{2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



Se preparó alúmina húmeda añadiendo agua (1 ml) a alúmina de grado I de Brockman (5 g). Se añadió una muestra de este material (160 mg) a una solución agitada del sulfuro del Ejemplo 1 (106 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (1 ml), seguido por oxona (98 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos, antes de filtrarse. Los sólidos se lavaron con diclorometano (10 ml) y los productos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0, 98:2 y 96:4, en volumen) dando el *compuesto del título* como un aceite incoloro (25 mg).

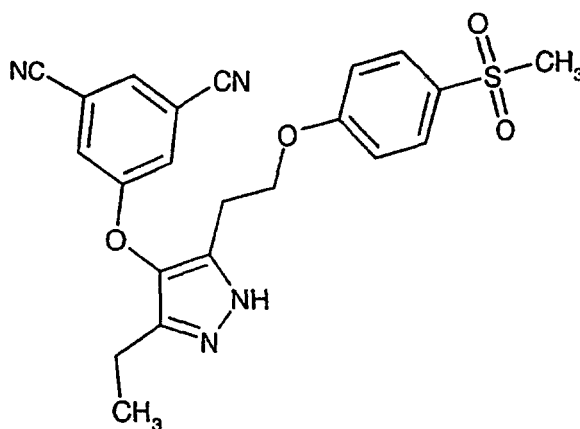
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,56 (d, 2H).

LREM (ionización química a presión atmosférica): m/z $[\text{MH}^+]$ 421.

Masa Exacta: hallada: 421,1323 $[\text{MH}^+]$; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ requiere 421,1329 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 3

5-[3-etil-5-{2-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



Se añadió a una solución agitada del sulfuro del Ejemplo 1 (90 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml) a 0°C una solución de oxona (205 mg, 0,33 mmol) en agua (2 ml). La suspensión viscosa se diluyó adicionalmente con metanol (2 ml). Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se fraccionó entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) dando el *compuesto del título* (70 mg) como un polvo blanco, p.f.: 88-90°C.

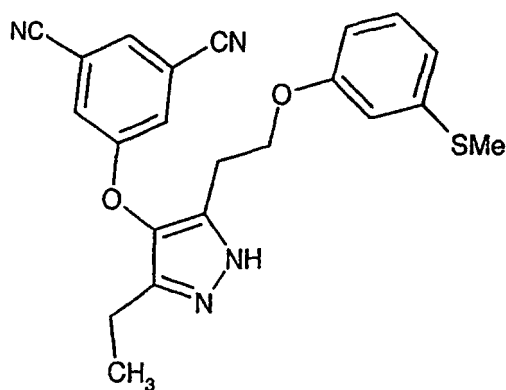
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,20 (t, 3H), 2,51 (c, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, 2H).

LREM (ionización química a presión atmosférica): m/z [MH⁺] 437.

Microanálisis: hallado: C, 60,17; H, 4,60; N, 12,73. C₂₂H₂₀N₄O₄S requiere C, 60,54; H, 4,62; N, 12,84%.

Ejemplo 4

5-[3-etil-5-{2-[3-(metilsulfanil)fenoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



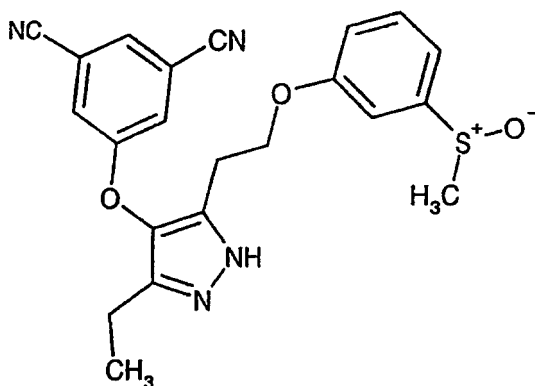
Se añadió a una solución agitada del alcohol de la Preparación 10 (395 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) a 0°C 3-(metilmercapto)fenol (196 mg, 1,40 mmol), trifenilfosfina (367 mg, 1,40 mmol) y diacetilazocarboxilato (276 μl, 1,60 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que eluye con pentano:acetato de etilo (9:1, 5:1 y 3:1 en volumen). La cromatografía en columna se repitió eluyendo con diclorometano:acetonitrilo (100:0, 99:1, 98:2 y 97:3 en volumen) dando el *compuesto del título* como un aceite incoloro (207 mg, aproximadamente el 60% puro p/p) que se contaminó con óxido de trifenilfosfina y el dietilazodicarboxilato reducido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,48 (c, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,35 (s, 1H).

LREM (ionización química atmosférica): m/z [MH⁺] 405.

Ejemplo 5

5-[(3-etil-5-{2-[3-(metilsulfanil)fenoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofталонitrilo



Se preparó la alúmina húmeda añadiendo agua (1 ml) a alúmina de grado I de Brockman (5 g). Se añadió una muestra de este material (320 mg) a una solución agitada del sulfuro de Ejemplo 4 (217 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml) seguido por oxona (196 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos, antes de filtrarse. Los sólidos se lavaron con diclorometano (10 ml) y los productos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano:metanol (100:0, 98:2 y 96:4, en volumen) dando el *compuesto del título* como un sólido incoloro (69 mg).

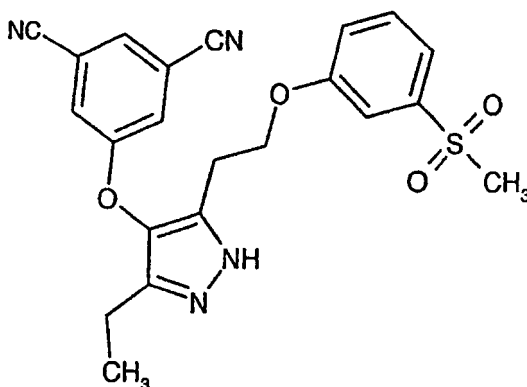
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (t, 3H), 2,12 (c, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,54 (s, 1H).

LREM (ionización química a presión atmosférica): m/z [MH⁺] 421.

Masa Exacta: hallada: 421,1330 [MH⁺]; C₂₂H₂₁N₄O₃S requiere 421,1329 [MH⁺].

Ejemplo 6

5-[(3-etil-5-{2-[3-(metilsulfonil)fenoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofталонitrilo



Se añadió a una solución agitada del sulfóxido del Ejemplo 5 (34 mg, 0,08 mmol) en metanol (1 ml) una solución de oxona (49 mg, 0,08 mmol) en agua (1 ml). Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se fraccionó entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0, 99:1 después 98:2, en volumen) dando el *compuesto del título* como un aceite incoloro (12 mg).

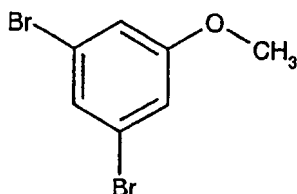
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (t, 3H), 2,52 (c, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,57 (s, 1H).

LREM (ionización química a presión atmosférica): m/z [MH⁺] 437.

Masa Exacta: hallada: 437,1279 [MH⁺]; C₂₂H₂₁N₄O₃S requiere 421,1278 [MH⁺].

Preparación 1

1,3-dibromo-5-metoxibenceno



Se añadió gota a gota metóxido de sodio (8,80 ml de una solución 4,5 M en metanol, 39,6 mmol) a una solución agitada de 3,5-dibromofluorobenceno (5,00 g, 19,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (95 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró después bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter (500 ml) y la solución resultante se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida proporcionando el *compuesto del título* (5,13 g) como un sólido blanco.

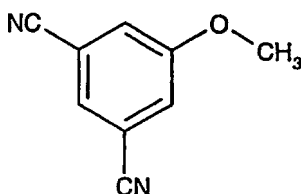
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,79 (s, 3H), 7,00 (s, 2H), 7,26 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 266.

Microanálisis: hallado: C, 31,56; H, 2,29. C₇H₆OBr₂ requiere C, 31,62; H, 2,27%.

Preparación 2

3,5-dicianometoxibenceno

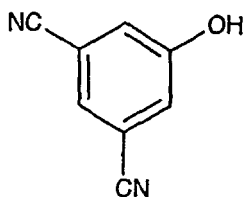


Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6,53 g, 7,15 mmol) en una parte a una solución agitada del bromuro de la Preparación 1 (38,0 g, 143 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9,3 g, 16,8 mmol) y cianuro de cinc (20,0 g, 172 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 10°C durante 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (1500 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se filtraron y el filtrado se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con tolueno (1000 ml) proporcionando el *compuesto del título* (18,0 g) como un sólido canela.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,83 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,48 (1H, s).

Preparación 3

3,5-dicianohidroxibenceno



Se añadió el nitrilo de la Preparación 2 (9,69 g, 60,7 mmol) parte a parte a una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (32,4 g, 243 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 45°C y se agitó durante 6 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió con cuidado sobre hielo (450 ml). El ácido clorhídrico concentrado (450 ml) se añadió gota a gota y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se vertió sobre pentóxido

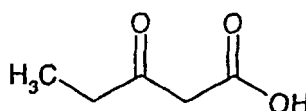
ES 2 305 563 T3

de fósforo proporcionando el *compuesto del título* (7,83 g) como un sólido canela que contiene material de partida aproximadamente al 10% por RMN ^1H y microanálisis.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

Preparación 4

Ácido 3-oxopentanoico

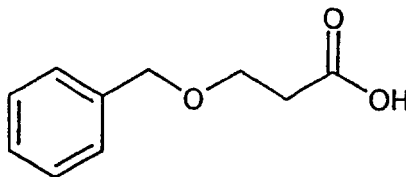


Se añadió hidróxido de sodio (54 g, 1,35 mol) parte a parte a una solución de éster metílico del ácido 3-oxopentanoico (80 g, 0,62 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) y agua (300 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico (500 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 1 a 0°C con ácido clorhídrico concentrado (140 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el *compuesto del título* (44 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 3H), 2,59 (c, 2H), 3,49 (s, 2H).

Preparación 5

Ácido 3-(benciloxi)propiónico

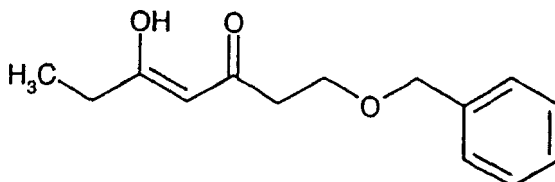


Se añadió metal de sodio (249 mg, 10,8 mmol) a alcohol bencílico (30 g, 278 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió después gota a gota acrilato de metilo (25,9 ml, 259 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de desactivar con solución de cloruro de amonio acuosa saturada (200 ml) la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en etanol (300 ml) y se añadió gota a gota solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (300 ml). Después de 3 horas el etanol se eliminó bajo presión reducida y el residuo acuoso se lavó con diclorometano (200 ml). La fase acuosa se acidificó después con ácido clorhídrico acuoso 2 N (150 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en solución de carbonato de potasio acuosa al 10% (300 ml), se lavó con éter dietílico (300 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo después con diclorometano (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el *compuesto del título* (44,4 g) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,67 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,18 (m, 5H).

Preparación 6

(4Z)-1-(benciloxi)-5-hidroxi-4-hepten-3-ona



ES 2 305 563 T3

Se calentó una suspensión de cambios de magnesio (1,74 g, 71,6 mmoles) en metanol (85 ml) a reflujo bajo nitrógeno durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el β -cetoácido de la Preparación 4 (16,6 g, 143 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas y el disolvente se retiró bajo presión reducida dando la sal de magnesio del ácido como un sólido blanco. Mientras tanto, el ácido de la Preparación 5 (12,9 g, 71,6 mmol) se disolvió en N,N'-dimetilformamida (150 ml) y se añadió carbonildiimidazol (12,8 g, 78,8 mmol) parte a parte bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Esto se agitó durante 1 hora y después se añadió la sal de magnesio de anteriormente como una solución en N,N'-dimetilformamida (50 ml). Se destacó la evolución del gas, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el aceite naranja residual se disolvió en diclorometano (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (250 ml) que contenía metanol (10 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml) que contenía metanol (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite naranja residual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que eluye con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) proporcionando el *compuesto del título* (12,0 g) como un aceite naranja.

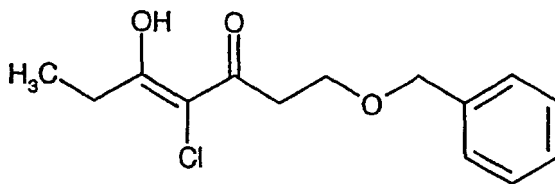
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (t, 3H), 2,33 (c, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 7,13 (m, 5H).

LREM (electropulverización): m/z [MNa^+] 257.

Microanálisis: hallado C, 71,77; H, 7,74. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requiere C, 71,76; H, 7,69%.

Preparación 7

(4E)-1-(benciloxi)-4-cloro-5-hidroxi-4-hepten-3-ona



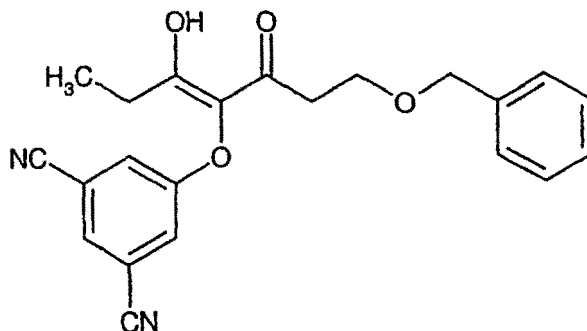
Se añadió clorotrimetilsilano (10 ml, 51,3 mmol) a una solución del enol de Preparación 6 (4,0 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml) bajo nitrógeno a 0°C . Se añadió después dimetilsulfóxido (3,6 ml, 51,3 mmol) seguido por bromuro de *tert*-butilamonio (275 mg, 0,85 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con dietiléter (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El aceite rosa residual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) proporcionando el *compuesto del título* (3,76 g) como un aceite rosa.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (t, 3H), 2,62 (c, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,12 (m, 5H), 15,49 (s, 1H).

LREM (electropulverización): m/z [MNa^+] 291.

Preparación 8

5-({(1E)-1-[3-(benciloxi)propanoil]-2-hidroxi-1-butenil}oxi)isofalonnitrilo



ES 2 305 563 T3

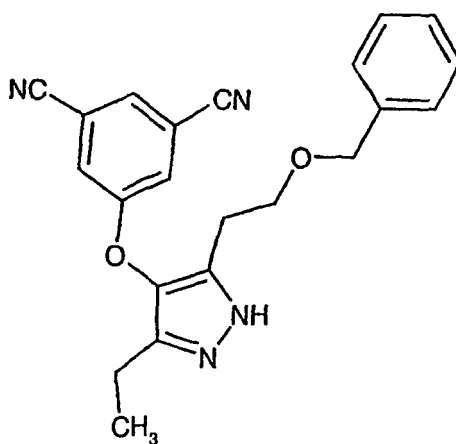
Se añadió a una solución agitada de la clorodicetona de la Preparación 7 (1,5 g, 5,6 mmol) en acetona (30 ml) el fenol de la Preparación 3 (0,8 g, 5,6 mmol) seguido por carbonato de cesio (1,8 g, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se dejó después enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml), y ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice que eluye con pentano:acetato de etilo (90:10 después 80:20, en volumen) proporcionando el *compuesto del título* (0,9 g) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (t, 3H), 2,29 (c, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,12 (m, 5H), 7,45 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 14,51 (s, 1H).

LREM (ionización química a presión atmosférica): m/z [M-H⁺] 375.

Preparación 9

5-({5-[2-(benciloxi)etil]-3-etil-1H-pirazol-4-il}oxi)isofталонitrilo



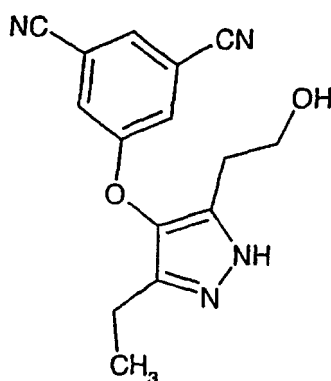
Se añadió hidrato de hidracina (0,17 ml, 3,4 mmol) a una solución agitada de la dicetona de la Preparación 8 (0,85 g, 2,3 mmol) en ácido acético (20 ml). Después de 18 horas la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida dando un sólido amarillo (0,85 g) que se usó sin purificación adicional. Se purificó una muestra analítica del producto mediante HPLC preparativa usando una columna 3 μm Develosil combi-rp C30 50 x 4,6 mm que eluye con un gradiente de disolvente de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en agua:acetonitrilo 5:95 proporcionando el *compuesto del título* como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 3H), 2,44 (c, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,55 (s, 1H).

LREM (electropulverización): m/z [MH⁺] 231, [MNa⁺] 253.

Preparación 10

5-({3-etil-5-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il}oxi)isofталонitrilo



ES 2 305 563 T3

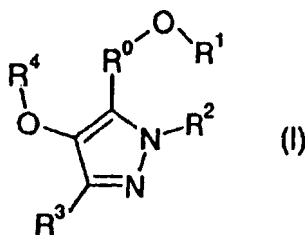
Se añadió cloruro de hierro (III) (3,7 g, 23 mmol) a una solución del pirazol en bruto de la Preparación 9 (0,85 g, 2,3 mmol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa separada se lavó con diclorometano (100 ml) y los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 que cambia a 95:5, en volumen) proporcionando el *compuesto del título* (0,50 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (t, 3H), 2,51 (c, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LREM (electropulverización): m/z [MH^+] 283.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable, en el que:

R^0 está ausente o es alquilenos C_1-C_6 ;

R^1 es fenilo sustituido con $-SO_yR^5$, (alquilenos C_1-C_6)- SO_yR^5 , $-SO_yCF_3$, -(alquilenos C_1-C_6)- SO_yCF_3 , $-CO_2R^5$, -(alquilenos C_1-C_6)- CO_2R^5 , OCF_3 , un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre (estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, $-CN$, $-COR^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_yR^5$, $-SO_yCF_3$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-OCF_3$, $-NR^5R^5$, -(alquilenos C_1-C_6)- NR^5R^5 , alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7); estando dicho fenilo opcionalmente adicionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, -(alquilenos C_1-C_6)- NR^5R^5 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_3-C_6 , alquilenos C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilenos C_3-C_7 , fenilo, bencilo, R^8 o R^9 , estando dichos alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halo, $-OR^5$, $-OR^{10}$, $-CN$, $-CO_2R^7$, $-OCONR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-C(=NR^5)NR^5OR^5$, $-CONR^5NR^5R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5R^{10}$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COR^8$, $-NR^5COR^{10}$, $-NR^5CO_2R^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-NR^5SO_2NR^5R^5$, R^8 o R^9 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, bencilo, halo, $-CN$, $-OR^7$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, R^8 o R^9 , estando dichos alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halo, $-CN$, $-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-OCONR^5R^5$, $-NR^5CO_2R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5COR^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, R^8 o R^9 ;

R^4 es fenilo, naftilo o piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con R^8 , halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , $-CONR^5R^5$, OR^{11} , SO_xR^6 , O-(alquilenos C_1-C_6)- $CONR^5R^5$, O-(alquilenos C_1-C_6)- NR^5R^5 , o O-(alquilenos C_1-C_6)- OR^6 ;

cada R^5 es independientemente bien H, alquilo C_1-C_6 o bien cicloalquilo C_3-C_7 o, cuando dos grupos R^5 están unidos al mismo átomo de nitrógeno, aquellos dos grupos tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o morfolinilo, estando dichos acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

cada R^6 es independientemente bien H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^7 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^8 es un grupo heterocíclico aromático, de cinco o seis miembros, que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 ó 2 heteroátomo(s) de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, -(alquilenos C_1-C_6)- NR^5R^5 , alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^9 es un grupo heterocíclico, de cuatro a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene (i) 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-SO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-COOR^5$, $-CO$ -(alquilenos C_1-C_6)- OR^5 o $-COR^5$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no está adyacente a un heteroátomo con halo, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COOR^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$ o $-CN$;

R^{10} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 , R^9 , $-OR^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$,

R^{11} es fenilo opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, -(alquilenos C_1-C_6)- NR^5R^5 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ; y

x e y son independientemente 0, 1 ó 2.

2. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, para usar como un medicamento.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, para usar como un inhibidor o modulador de transcriptasa reversa.

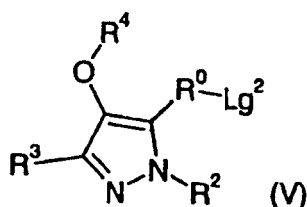
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, para usar en el tratamiento de una infección retroviral con VIH o con retrovirus genéticamente relacionado, o de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante.

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, para la elaboración de un medicamento que tiene actividad inhibidora de transcriptasa reversa o que modula transcriptasa reversa.

8. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección retroviral con VIH o con retrovirus genéticamente relacionado, o de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante.

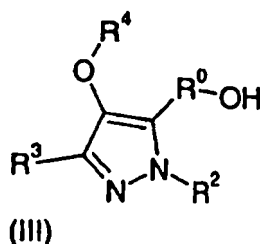
9. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(A) reacción de un compuesto de fórmula (V)



con un alcohol de fórmula (IV), R¹-OH (IV), bajo condiciones convencionales;

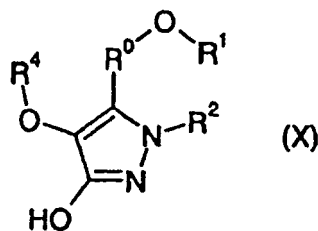
(B) reacción de un alcohol de fórmula (III)



con un compuesto de fórmula (II), Lg-R¹ (II), bajo condiciones convencionales;

(C) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un alcohol de fórmula (IV) bajo condiciones deshidratantes;

(D) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 es halo, halogenando un compuesto de fórmula (X)

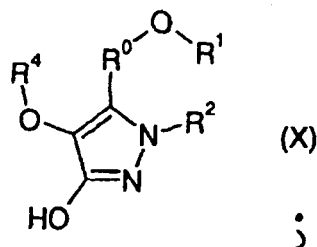
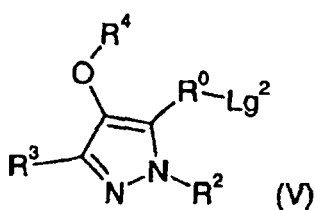


bajo condiciones convencionales;

(E) interconversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); o

(F) desproteger un derivado protegido del compuesto de fórmula (I); y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) preparado mediante cualquiera de los procedimientos (A) a (F) en sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^0 a R^4 son como se definen previamente para un compuesto de fórmula (I), y Lg y Lg^2 son grupos salientes.

10. Un compuesto de fórmulas (V) o (X)



en el que Lg^2 es un grupo de éster sulfónico y R^0 a R^4 son como se definen previamente para un compuesto de fórmula (I).