PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

)3 029184 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03029164 00000000 Folios: 239
Fecha (AAAA): 2003-04-07 16:47:28
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 S LICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☑ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: DYMOCK Brian William; JONES Philip Stephen; MERRETT John Herbert y PARRATT Martin John. Dirección: 15 Vesta Avenue, St Albans, Hertfordshire AL1 2PJ; 58 Digswell rise, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL8 7PW; 23 Bush Spring, Baldock, Hertfordshire SG7 6QT y 22 Chapel Lane, Letty Green, Hertford, Hertfordshire SG14 2PA, Gran Bretaña. Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11474 Fecha: 04-10-01

Publicación Internacional No. WO 02/30907 A1 Fecha: 18-04-02

6 Título (54) "DERIVADOS DE PIRAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES"

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/18 ; A61K 31/415

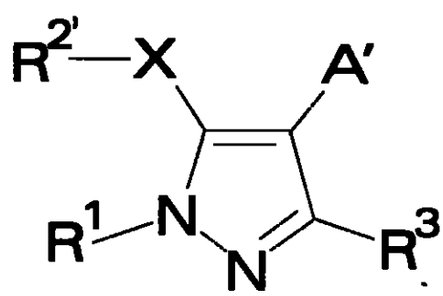
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	10-10-00	0024795.7

9 Comprobante de Pago No. 02 -86.485 y 03-15.526 Fecha: 24-12-02 y 04-03-03

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones y Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I-A

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: _____

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

2

Industria y Com rcio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03029184 00000000
Fecha (AMD): 2003-04-07 16:47:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2 Folios: 239

RECIBO OFICIAL DE CAJA : C2 - 86,485
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** C O N S I S N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL : $	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 239
Radicacion : 03029154 S0000000
Fecha (AMD): 2003-04-07 16:47:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 15,526
FECHA : MARZO 4 DE 2003

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8284110	04/03/2003	345,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
			TOTAL : $	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

El poder se encuentra firmado por Dr. H. –F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS
No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de [illegible] en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin de fecha [illegible] de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA DOY FE QUE ESTA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 ENE 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del/97 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 ENE 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 7 de marzo 2001
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 2.129/ 3.585
9. Sello 10. Firma

Cancillería de Estado Fdo.: firma ilegible
de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.5[illegible] Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

421808

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 26 P 1:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRIDO CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 ENE 2003

JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

7

Los abajo firmados,

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6°., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative [illegible] proceedings; to draw up specifications; to file [illegible] and appeals, to pay all [illegible] other payments prescribed by law to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czekay
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of Procuration

Given and signed this

[illegible] HOULD EXECUTE OTHER SIDE

8

STATE CHANCERY BASLE CITY

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. inc. B. Bürgin

3. in seiner Eigenschaft als [illegible]

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) [illegible]

Bestätigt -7. März 2001

5. in Basel (Bâle) 6. am

7. durch die Staat-kanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 2729/3 [illegible]

9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift: [illegible]

Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE CITY

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de

A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss
County of

On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede; declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
~~Ciudad~~ Basilea (ss
~~Condado~~ de
Hoy 2 de Marzo de 2001, comparecieron Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que ~~Wexson~~ Asistentes de Gerencia de F.Hoffmann-La Roche AG la compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes ~~del Estado~~ de Suiza, ~~Estados Unidos de América~~, domiciliada en la ciudad de Basilea, ~~Condado de~~, ~~Estado de~~ Suiza, ~~Estados Unidos de América~~ y legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está a autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, Ciudad de, ~~Estado de~~ Basilea con fecha Jun. 15/89, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos, y de la cual da fe.

BEAT BASILIENSIS

Not. Prot. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
Bogotá, Colombia, Switzerland
State of Basle (ss
County of City
On this 2nd day of March, 2001, personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden
CARLOS MANUEL BOTERO MEDINA
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Manager and Holder of they are Assistant Produration of F.Hoffmann-La Roche AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Switzerland, ~~United States of America~~, domiciled at the City of Basel, Switzerland ~~County of~~, ~~State of~~ ~~United States of America~~, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Switzerland, City ~~State of~~ of Basle, under date of 15th day of June 1989, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

[redacted]

F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

8

Item	Expediente No	020029184	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sobre Manila sin contenido

Folios 10, 11, 12
extracto Pub.
Tarjeta Autor
Tarjeta temática
Finis

13
9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACI NAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/11474

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D231/18 A61K31/415 A61K31/4155 A61P31/18 C07D401/06
C07D231/22 C07D401/12 C07D403/06 C07D403/12 C07D413/06

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 6 005 109 A (FARACI WILLIAM STEPHEN ET AL) 21 de Diciembre de 1999 (1999-12-21) citado en la solicitud columna 1, línea 30 ---	1, 12, 23, 26

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
7 de Febrero de 2002	19/02/ 2002
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado De Jong, B

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/11474

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6005109 A	21-12-1999	NINGUNA	

+5

+ Hoffmann - 11
C-20170

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/18 A61K31/415 A61K31/4155 A61P31/18 C07D401/06
C07D231/22 C07D401/12 C07D403/06 C07D403/12 C07D413/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 005 109 A (FARACI WILLIAM STEPHEN ET AL) 21 December 1999 (1999-12-21) cited in the application column 1, line 30	1,12,23, 26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 February 2002	19/02/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	De Jong, B

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

~~16~~
12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6005109 A	21-12-1999	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

17
B

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACI N DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
18 de Abril de 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/30907 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 231/18, A61K31/415, 31/4155, A61P31/18, C07D401/06, 231/22, 401/12, 403/06, 403/12, 413/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/11474

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Octubre de 2001 (04.10.2001)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
0024795.7 10 de Octubre de 2000 (10.10.2000) GB

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: DYMOCK, Brian, William; 15 Vesta Avenue, St Albans, Hertfordshire AL1 2PJ (GB). JONES, Philip, Stephen; 58 Digswell rise, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL8 7PW (GB). MERRETT, John, Herbert; 23 Bush Spring, Baldock, Hertfordshire SG7 6QT (GB). PARRATT Martin John; 22 Chapel Lane, Letty Green, Hertford, Hertfordshire SG14 2PA (GB).

(74) Agente: MEZGER, Wolfgang; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ con *reporte de búsqueda internacional*
__ *Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE PIRAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES"

(57) Resumen: La invención está relacionada con derivados novedosos y conocidos de pirazol, un proceso para su fabricación, composiciones farmacéuticas y el uso de dichos compuestos en medicina. En particular, los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la enzima transcriptasa invertida del virus de inmunodeficiencia humana los cuales están comprometidos en replicación viral. Por consiguiente, los compuestos de esta invención pueden usarse ventajosamente como agentes terapéuticos para el proceso mediado por el VIH. Específicamente, la invención describe el uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para dicho tratamiento.

F-Hoffmann 18
20770 14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/30907 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 231/18, A61K 31/415, 31/4155, A61P 31/18, C07D 401/06, 231/22, 401/12, 403/06, 403/12, 413/06

(21) International Application Number: PCT/EP01/11474

(22) International Filing Date: 4 October 2001 (04.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0024795.7 10 October 2000 (10.10.2000) GB

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: DYMOCK, Brian, William; 15 Vesta Avenue, St. Albans, Hertfordshire AL1 2PJ (GB). JONES, Philip, Stephen; 58 Digswell rise, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL8 7PW (GB). MERRETT, John, Herbert; 23 Bush Spring, Baldock, Hertfordshire SG7 6QT (GB). PARRATT, Martin, John; 22 Chapel Lane, Letty Green, Hertford, Hertfordshire SG14 2PA (GB).

(74) Agent: MEZGER, Wolfgang; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/30907 A1

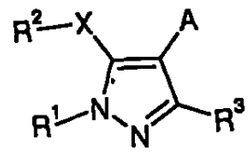
(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF VIRAL DISEASES

(57) Abstract: The invention is concerned with novel and known pyrazole derivatives, a process for their manufacture, pharmaceutical compositions and the use of such compounds in medicine. In particular, the compounds of formula (I) are inhibitors of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase enzyme which is involved in viral replication. Consequently the compounds of this invention may be advantageously used as therapeutic agents for HIV mediated process. Specifically the invention describes the use of compounds of formula (I) for the treatment of diseases mediated by the human immunodeficiency virus (HIV) or for the preparation of a medicament for such treatment. 3

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

1. El uso de compuestos de fórmula I



I

R^1 es un C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxi), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

en donde V representa OH o F, y

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

X representa S o O;

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el

virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para tal tratamiento.

2. El uso de los compuestos de fórmula 1 en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido,

en donde C_{1-2}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y bromo, y

en donde fenilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y ciano;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

En donde U representa O, S o NR", en donde R" es hidrógeno or C_{1-4}-alquilo, y

donde heterociclilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

en donde V representa OH o F, y

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo:

X representa S o O;

3. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-5,

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo,

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo, en donde U representa O, S o NR'', en donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y

en donde heterociclilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(V)heterociclilo, en donde V representa OH o F; o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW, en donde W representa arilo opcionalmente sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se selccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo,

X representa S o O;

4. El uso de los compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro,

Preferiblemente en donde

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro,

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', en donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(F)heterociclilo,

X representa S o O;

5. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-6}-cicloalquilo, fenilo, piridilo o bencilo,

en donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-2}-alquilo, flú r, cloro y ciano,

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-2}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-3 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro,

bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-3}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(F)Z,

en donde Z representa heterociclilo;

X representa S o O;

6. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de cloro y ciano,

R^3 es C_{1-7}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-3}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-3}-alcoxilo), C_{1-3}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde heterociclilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-3}-alquilo, C_{1-3}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-3}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-3}-alquilo; o

X representa S o O;

7. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 en donde

R^1 es C_{1-4}-alquilo;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes

cloro 1-3;

R^3 es C_{1-4}-alquilo;

A significa un grupo C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X representa S o O;

8. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 en donde

R^1 es etilo o iso-propilo;

R^2 es 3,5-diclorofenilo;

R^3 es metilo;

A significa un grupo C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde heterociclilo está sustituido c n sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X reprsenta S.

9. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindcia en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 en donde

X representa S.

10. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1 cuyo compuesto es 5-(3-Clorofeniltio)-3-metoximetil-1-metil-4-estiril-1H-pirazol,

(E)-5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-4-(2-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol,

[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol,

[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol,

[5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-dicloro-feniltio)-3-metoximetil-1-metil-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-alfa(RS)-fenil-1H-pirazol-4-metanol,

1,4-Dibencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-dicloro-feniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-1-sec-butil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol,

4-[5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol,

4-Bencil-1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-1-ciclopentil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-1-ciclohexil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isobutil-3-metil-1H-pirazol,

4-Benciloximetil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol,

2-[4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-pirazol-1-il]-piridina,

4-Bencil-3-metil-5-(3-nitro-fenoxi)-1-fenil-1H-pirazol,

3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-benzonitrilo,

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-Benciloximetil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol,

2-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

2-[5-(3-Cloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina,

3-Cloro-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-metoxi]-piridina,

1-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-piridin-2-ona,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3H-pirimidin-4-ona,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoximetil]-piridina,

3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilsulfanil)-benzonitrilo,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il-metanol,

[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-4-il-metanol,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina,

4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol,

4-{[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fluoro-metil}-piridina,

5-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridina,

5-Bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-[metil]-pirimidina,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-nitro-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirimidina,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridin-2-ilamina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-6-metil-pirimidin-2-ilamina,

3-Bromo-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-3-il-amina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-benzonitrilo,

2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-6-metil-piridina,

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirazina,

4-[5-(3-Cloro-5-metoxi-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2-metoxi-piridina,

3-[[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil]-2-metiltio)piridina,

4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-cloro-piridina,

3-Cloro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina,

3-Cloro-4-[5-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

3-Fluoro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina,

4-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-4-tiofen-3-ilmetil-1H-pirazol,

{3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,5-dimetil-isoxazol, o

6-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo.

11. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1 en donde

R^1 es un C_{1-12}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonil , fenilsulfonilo sustituido opcionalmente, arilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo estaba sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo,, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o c n heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se

seleccionan de C_{1-4}-alquil , C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo; o

A indica un grupo de fórmula CH(OH)Z,

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

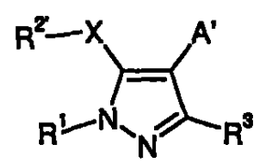
A indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

12. Los compuestos de fórmula I-A



I-A

en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonil , fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, aril , heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y

bromo, y

en donde fenilo estaba sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo,, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y ciano;

$R^{2'}$ es fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido c n sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxil , hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente

sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo, o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables del mismo, y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

13. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindica en la reivindicación 12 en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-5;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' s n independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo, o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente, sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

14. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en la reivindicación 12 ó 13 en donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

En donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-3 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de

C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo;

X representa S o O;

15. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 14 en donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, fenilo, piridilo o bencilo,

donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-2}-alquilo, flúor, cloro y ciano;

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-2}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxil , hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo;

X representa S o O;

16. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 15 en donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de cloro y ciano;

R^3 es C_{1-7}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde 4-piridilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' s n independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo;

X representa S o O;

17. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 16 en donde

R^1 es un C_{1-4}-alquilo;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes cloro 1-3;

R^3 es C_{1-4}-alquilo

A' indica un grupo metilo sustituido con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X representa S o O;

18. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican

en la reivindicación 12 en donde

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con opcionalmente sustituido,

en donde arilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxil , hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

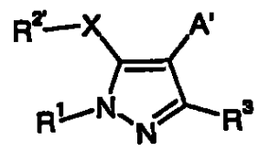
en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y l s

sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

Éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Los compuestos de fórmula I-A



I-A

en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenil opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

$R^{2'}$ es fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido c n

sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)Z'

en donde Z' representa arilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituid opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

en donde arilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y l s sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en las reivindicaciones de 12 a 19 en donde

X representa S.

21. Los compuestos tal como se definen en la reivindicación 10, éteres o ésteres hidrolizables del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

22. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 21 para su uso com medicamento.

23. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de

las reivindicaciones de 12 a 21 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

24. El uso de los compuestos tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 21 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):

25. Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 y, si se desea, un vehículo farmacéuticamente inerte.

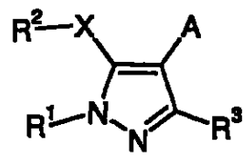
26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

27. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

***

Claims

1. Use of compounds of formula I



I

wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, acyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl, optionally substituted phenylsulfonyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl;

R^2 is aryl or optionally substituted phenyl;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkylamino), CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), CH_2-(heterocyclyl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted aryl or with optionally substituted heterocyclyl; or

A signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH(V)Z,

wherein V represents OH or F, and

wherein Z represents aryl or heterocyclyl; or

A signifies a group of formula CH=CHW,

wherein W represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl;

X represents S or O;

for the treatment of diseases mediated by the human immunodeficiency virus (HIV) or for the preparation of a medicament for such treatment.

2. Use of compounds of formula I as claimed in claim 1 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, acyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl, optionally substituted phenylsulfonyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl,

wherein C_{1-12}-alkyl may be substituted with 1-5 substituents selected from fluorine, chlorine and bromine, and

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine and cyano;

R^2 is optionally substituted phenyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano and nitro;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkylamino), CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), CH_2-(heterocyclyl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted aryl or with optionally substituted heterocyclyl,

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl is substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH(V)Z,

wherein V represents OH or F, and

wherein Z represents aryl or heterocyclyl; or

A signifies a group of formula CH=CHW,

wherein W represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl, and

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl may be substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, cyano, fluorine, chlorine and bromine;

X represents S or O.

3. Use of compounds of formula I as claimed in claim 1 or 2 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with phenyl,

wherein C_{1-12}-alkyl may be substituted with 1-5 fluorine substituents;

R^2 is substituted phenyl, substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano and nitro;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), CH_2-(heterocyclyl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl or with optionally substituted heterocyclyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl is substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH(V)heterocyclyl,

wherein V represents OH or F; or

A signifies a group of formula CH=CHW,

wherein W represents optionally substituted aryl, substituted with 1-5 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, cyano, fluorine, chlorine and bromine;

X represents S or O.

4. Use of compounds of formula I as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-7}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with phenyl,

wherein C_{1-7}-alkyl may be substituted with 1-3 fluorine substituents;

R^2 is substituted phenyl, substituted with 1-3 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano and nitro;

R^3 is C_{1-7}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-2}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(phenyl-C_{1-2}-alkoxy), CH_2-(pyridyl-C_{1-2}-alkoxy), C_{1-2}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl or with optionally substituted heterocyclyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-3 substituents or heterocyclyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-2 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH(F)heterocyclyl;

X represents S or O.

5. Use of compounds of formula I as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-7}-alkyl, C_{3-6}-cycloalkyl, phenyl, pyridyl or benzyl,

wherein C_{1-7}-alkyl may be substituted with 1-3 fluorine substituents;

R^2 is substituted phenyl, substituted with 1-3 substituents selected from C_{1-2}-alkyl, fluorine, chlorine and cyano;

R^3 is C_{1-7}-alkyl or C_{1-2}-alkoxy-C_{1-2}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(phenyl-C_{1-2}-alkoxy), CH_2-(pyridyl-C_{1-2}-alkoxy), C_{1-2}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl or with optionally substituted heterocyclyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-3 substituents or heterocyclyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl, C_{1-2}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-2}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-2}-alkyl; or

A signifies a group of formula CH(F)Z,

wherein Z represents heterocyclyl;

X represents S or O.

6. Use of compounds of formula I as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein

R^1 is C_{1-7}-alkyl;

R^2 is substituted phenyl, substituted with 1-3 substituents selected from chlorine and cyano;

R^3 is C_{1-7}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(phenyl-C_{1-2}-alkoxy), CH_2-(pyridyl-C_{1-2}-alkoxy), C_{1-2}-alkyl substituted with optionally substituted heterocyclyl,

50
46.

wherein heterocyclyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl, C_{1-2}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-2}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-2}-alkyl; or

X represents S or O.

7. Use of compounds of formula I as claimed in any one of claims 1 to 6 wherein

R^1 is C_{1-4}-alkyl;

R^2 is substituted phenyl, substituted with 1-3 chlorine substituents;

R^3 is C_{1-4}-alkyl;

A signifies a group C_{1-2}-alkyl substituted with optionally substituted heterocyclyl,

wherein heterocyclyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl and chlorine;

X represents S or O.

8. Use of compounds of formula I as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein

R^1 is ethyl or iso-propyl;

R^2 is 3,5-dichlorophenyl;

R^3 is methyl;

A signifies a group C_{1-2}-alkyl substituted with optionally substituted heterocyclyl,

wherein heterocyclyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl and chlorine;

X represents S.

9. Use of compounds of formula I as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein

X represents S.

10. Use of a compound of formula I as claimed in claim 1 which compound is

5-(3-Chlorophenylthio)-3-methoxymethyl-1-methyl-4-styryl-1H-pyrazole,

(E)-5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-(methoxymethyl)-1-phenyl-4-styryl-1H-pyrazole,

5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-methyl-1-phenyl-4-styryl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole,

5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-methyl-4-(2-phenylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazole,

5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-(methoxymethyl)-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole,

[5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl-methanol,

[5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-methyl- 1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl-methanol,

[5-(3,5-Dichlorophenylthio)-1-ethyl-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl-methanol,

4-Benzyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-1-ethyl-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazole,

4-Benzyl-5-(3,5-dichloro-phenylthio)-3-methoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazole,

5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-methyl-alpha(RS)-phenyl-1H-pyrazole-4-methanol,

1,4-Dibenzyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-5-(3,5-dichloro-phenylthio)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-1-sec-butyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-3-methyl-1H-pyrazole,

4-[5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-methyl-1-phenyl-4-[(4-pyridyl)methyl]-1H-pyrazole,

5-(3,5-Dichlorophenylthio)-1-ethyl-3-methyl-4-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole,

4-[5-(3,5-Dichlorophenylthio)-1-ethyl-3-methyl-[(4-pyridyl)methyl]-1H-pyrazole,

4-Benzyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenoxy)-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-1-cyclopentyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-1-cyclohexyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-1-isobutyl-3-methyl-1H-pyrazole,

4-Benzyloxymethyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole,

2-[4-Benzyl-5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-3-methyl-pyrazol-1-yl]-pyridine,

4-Benzyl-3-methyl-5-(3-nitro-phenoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole,

3-(4-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-benzonitrile,

2-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

4-Benzyloxymethyl-5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazole,

2-[5-(3,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

2-[5-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

2-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-pyridine,

3-Chloro-5-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-pyridine,

1-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1H-pyridin-2-one,

3-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

3-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3H-pyrimidin-4-one,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxymethyl]-pyridine,

3-(4-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-ylsulfanyl)-benzonitrile,

3-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-yl-methanol,

[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-4-yl-methanol,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethylsulfanyl]-pyridine,

4-Benzyl-5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-3-methyl-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1H-pyrazole,

4-{[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-fluoro-methyl}-pyridine,

5-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-pyridine,

5-Bromo-4-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrimidine,

3-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-2-nitro-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethylsulfanyl]-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrimidine,

3-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-pyridin-2-ylamine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-pyridine,

3-Chloro-4-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

3-Chloro-4-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethoxy]-6-methyl-pyrimidin-2-ylamine,

3-Bromo-5-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridin-3-yl-amine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-benzonitrile,

2-Chloro-4-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

2-Chloro-4-[5-(3,5-dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-6-methyl-pyridine,

2-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrazine,

4-[5-(3-Chloro-5-methoxy-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2-methoxy-pyridine,

3-[[5-(3,5-Dichlorophenylthio)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]methyl]-2-(methylthio)pyridine,

4-[5-(3-Bromo-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-chloro-pyridine,

3-Chloro-4-(1-isopropyl-3-methyl-5-m-tolylsulfanyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridine,

3-Chloro-4-[5-(3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine,

4-[5-(3-Bromo-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-pyridine,

3-Fluoro-4-(1-isopropyl-3-methyl-5-m-tolylsulfanyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridine,

4-[5-(3,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-pyridine,

5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-4-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrazole,

{3-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-phenyl}-dimethyl-amine,

4-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3,5-dimethyl-isoxazole, or

6-[5-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridine-2-carbonitrile.

11. Use of compounds of formula I as claimed in claim 1 wherein

R^1 is C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, acyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl, optionally substituted phenylsulfonyl, aryl or C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine and bromine;

R^2 is aryl or optionally substituted phenyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine and bromine;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkylamino), CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted aryl or with optionally substituted heterocyclyl,

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl is substituted with 1-4 substituents and the

substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine and bromine; or

A signifies a group of formula CH(OH)Z,

wherein Z represents aryl or heterocyclyl; or

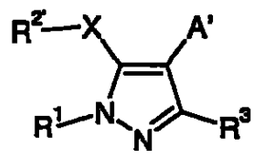
A signifies a group of formula CH=CHW,

wherein W represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl; and

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl may be substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine and bromine;

X represents S or O.

12. Compounds of formula I-A



I-A

wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, acyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl, optionally substituted phenylsulfonyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with phenyl,

wherein C_{1-12}-alkyl may be substituted with 1-5 substituents selected from fluorine, chlorine and bromine, and

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine and cyano;

$R^{2'}$ is optionally substituted phenyl;

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano and nitro;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A' signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkylamino), CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), CH_2-(heterocyclyl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted aryl or with optionally substituted 4-pyridyl,

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or 4-pyridyl is substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH(OH)aryl; or

A' signifies a group of formula CH=CHW

wherein W represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl; and

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl may be substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, cyano, fluorine, chlorine and bromine;

X represents S or O;

hydrolyzable esters or ethers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. Compounds of formula I-A as claimed in claim 12 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with phenyl,

wherein C_{1-12}-alkyl may be substituted with 1-5 fluorine substituents;

$R^{2'}$ is substituted phenyl, substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano and nitro;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A' signifies a group selected from CH_2-(phenyl-C_{1-4}-alkoxy), CH_2-(pyridyl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted aryl or with optionally substituted 4-pyridyl,

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or 4-pyridyl is substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH(OH)aryl; or

A' signifies a group of formula CH=CHW

wherein W represents optionally substituted aryl, substituted with 1-5 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, cyano, fluorine, chlorine and bromine;

X represents S or O.

14. Compounds of formula I-A as claimed in claim 12 or 13 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-7}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl,

wherein C_{1-7}-alkyl may be substituted with 1-3 fluorine substituents;

$R^{2'}$ is substituted phenyl, substituted with 1-3 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano and nitro;

R^3 is C_{1-7}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-2}-alkyl;

A' signifies a group selected from CH_2-(phenyl-C_{1-2}-alkoxy), CH_2-(pyridyl-C_{1-2}-alkoxy), methyl substituted with optionally substituted phenyl or with optionally substituted 4-pyridyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-3 substituents or 4-pyridyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-2 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl;

X represents S or O.

15. Compounds of formula I-A as claimed in any one of claims 12 to 14 wherein

R^1 is optionally substituted C_{1-7}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, phenyl, pyridyl or benzyl,

wherein C_{1-7}-alkyl may be substituted with 1-3 fluorine substituents;

$R^{2'}$ is substituted phenyl, substituted with 1-3 substituents selected from C_{1-2}-alkyl, fluorine, chlorine and cyano;

R^3 is C_{1-7}-alkyl or C_{1-2}-alkoxy-C_{1-3}-alkyl;

A' signifies a group selected from CH_2-(phenyl-C_{1-2}-alkoxy), CH_2-(pyridyl-C_{1-2}-alkoxy), methyl substituted with optionally substituted phenyl or with optionally substituted 4-pyridyl,

wherein phenyl may be substituted with 1-3 substituents or 4-pyridyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl, C_{1-2}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-2}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-2}-alkyl;

X represents S or O.

16. Compounds of formula I-A as claimed in any one of claims 12 to 15 wherein

R^1 is C_{1-7}-alkyl;

$R^{2'}$ is substituted phenyl, substituted with 1-3 substituents selected from chlorine and cyano;

R^3 is C_{1-7}-alkyl;

A' signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-2}-alkoxy), CH_2-(heterocyclyl-C_{1-2}-alkoxy), methyl substituted optionally substituted 4-pyridyl,

wherein 4-pyridyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl, C_{1-2}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-2}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-2}-alkyl;

X represents S or O.

17. Compounds of formula I-A as claimed in any one of claims 12 to 16 wherein

R^1 is C_{1-4}-alkyl;

$R^{2'}$ is substituted phenyl, substituted with 1-3 chlorine substituents;

R^3 is C_{1-4}-alkyl;

A' signifies a group methyl substituted optionally substituted 4-pyridyl,

wherein 4-pyridyl is substituted with 1-2 substituents and the substituents are selected from C_{1-2}-alkyl and chlorine;

X represents S or O.

18. Compounds of formula I-A as claimed in claim 12 wherein

A' signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkylamino), CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), CH_2-(heterocyclyl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted,

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, S-C_{1-4}-alkyl and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH_2-U-heterocyclyl,

wherein U represents O, S or NR", wherein R" is hydrogen or C_{1-4}-alkyl, and

wherein heterocyclyl is optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, nitro and NRR', wherein R and R' are independently of each other hydrogen or C_{1-4}-alkyl; or

A' signifies a group of formula CH(OH)aryl; or

A' signifies a group of formula CH=CHW

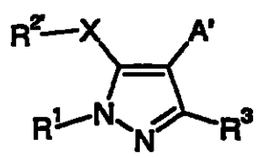
wherein W represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl; and

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl may be substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, cyano, fluorine, chlorine and bromine;

X represents S or O;

hydrolyzable esters or ethers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. Compounds of formula I-A



I-A

wherein

R^1 is C_{1-12}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl, acyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl, optionally substituted phenylsulfonyl, aryl or C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted phenyl

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine or bromine;

$R^{2'}$ is optionally substituted phenyl;

wherein phenyl may be substituted with 1-5 substituents selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine or bromine;

R^3 is C_{1-12}-alkyl or C_{1-4}-alkoxy-C_{1-4}-alkyl;

A' signifies a group selected from CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkylamino), CH_2-(aryl-C_{1-4}-alkoxy), C_{1-4}-alkyl substituted with optionally substituted aryl or with optionally substituted 4-pyridyl

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or 4-pyridyl is substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine or bromine; or

A' signifies a group of formula CH(OH)Z'

wherein Z' represents aryl; or

A' signifies a group of formula CH=CHW

wherein W represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl; and

wherein aryl may be substituted with 1-5 substituents or heterocyclyl may be substituted with 1-4 substituents and the substituents are selected from C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine or bromine;

X represents S or O;

hydrolyzable esters or ethers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. Compounds of formula I-A as claimed in any one of claims 12 to 19 wherein

X represents S.

21. Compounds as defined in claim 10, hydrolyzable esters or ethers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

22. A compound as claimed in any one of claims 12 to 21 for use as medicament.

23. A compound as claimed in any one of claims 12 to 21 for its use in the treatment of a disease mediated by the human immunodeficiency virus (HIV).

24. Use of the compounds as defined in any one of claims 12 to 21 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases mediated by the human immunodeficiency virus (HIV).

25. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in any one of claims 1 to 21 and, if desired, a pharmaceutical inert carrier.

26. A pharmaceutical composition according to claim 25 for use in the treatment of diseases mediated by the human immunodeficiency virus (HIV).

27. The invention as hereinbefore described.

***

~~64~~ 60

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente CASO 20770	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11474	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/10/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10/10/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D231/18		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 2 páginas, incluyendo la carátula.

   ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

   Estos anexos constan de un total de ____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

   - I ☒ Bases del Reporte
   - II ☐ Prioridad
   - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
   - IV ☐ Falta de unidad de invención
   - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
   - VI ☐ Ciertos documentos citados
   - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
   - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 10/04/2002	Fecha de terminación de este reporte 27/06/2002
Nombre y dirección de correo de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk- Netherlands Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

I. Base del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

La cuestión si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra un nivel inventivo o es industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En la medida en que el reporte de examen preliminar se ha llevado a cabo (ver el ítem III anterior), se indica lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según se define en las reivindicaciones independientes, que han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, i.e. parece ser novedosa, tener nivel inventivo y ser aplicable industrialmente.

PATENT C PERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20770	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP 01/ 11474	International filing date *(day/month/year)* 04/10/2001	Priority date *(day/month/year)* 10/10/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D231/18		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
10/04/2002	27/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

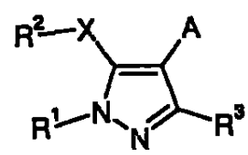
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE PIRAZ L PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos y conocidos derivados de pirazol, un proceso para su elaboración, las composiciones farmacéuticas y el uso de tales compuestos en medicina En particular, los compuestos de fórmula I son inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana que está implicada en la replicación viral. Por consiguiente los compuestos de esta invención se pueden usar favorablemente como agentes terapéuticos para los procesos mediados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Específicamente la invención describe el uso de compuestos de fórmula I



I

en donde

R^1 es un C_{1-12}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonil, fenilsulfonilo sustituido opcionalmente, aril, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxi), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo

opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

en donde V representa OH o F, y

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

X representa S o O;

para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para dicho tratamiento.

***

DERIVADOS DE PIRAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos y conocidos derivados de pirazol, un proceso para su elaboración, las composiciones farmacéuticas y el uso de tales compuestos en medicina, especialmente en el tratamiento de enfermedades víricas. En particular, los compuestos son inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana que está implicada en la replicación viral. Por consiguiente los compuestos de esta invención se pueden usar favorablemente como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el resultado final de la infección de distintos retrovirus, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) o tipo 2 (VIH-2). Se han identificado varios puntos críticos en el ciclo de vida del virus como dianas para intervenciones terapéuticas. La inhibición de una de estas, la transcripción del ARN viral a ADN viral (transcriptasa reversa, TR), ha proporcionado diversas terapias actuales usadas en el tratamiento del SIDA. La inhibición de la transcriptasa reversa proporciona la primera forma de tratamiento para la infección de VIH con 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT). Desde entonces han aparecido diversos inhibidores, generalmente formando dos clases: análogos de nucleósidos y no nucleósidos. Como ejemplo del último se han encontrado que ciertas benzoxacinonas, por ejempl efavirenz son útiles en la inhibición de la TR del VIH. N bstante, el desarrollo de diversos tipos de resistencia

vírica a los inhibidores de TR actuales es un problema constante. Por lo tanto, el desarrollo de compuestos eficaces contra las resistencias es un logro importante.

Los derivados de pirazol se han descrito en la literatura con diferentes usos (por ejemplo agroquímica o tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés).

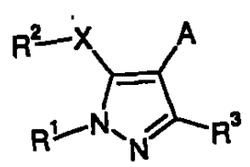
La EP 0 627 423 describe derivados de pirazol y su uso como bactericidas en agrohorticultura.

La US 6,005,109 describe derivados de pirazol y su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés.

Los no derivados de pirazol ya se han descrito en la literatura para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El objeto de la presente invención es el de proporcionar compuestos pirazol que son potentes inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana, que está implicada en la replicación viral, y que por consiguiente muestra un potencial para ser eficaz como fármaco antiviral.

La presente invención describe el uso de compuestos de fórmula I



I

en donde

R^1 es un C_{1-12}-alquilo sustituido opci nalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo sustituido opcionalmente, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxi), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

en donde V representa OH o F, y

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

X representa S o O;

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para tal tratamiento.

El término "alquilo" tal como se usa aquí denota un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 1-sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo,

hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo incluyendo sus diferentes isómeros. Preferiblemente el término "alquilo" denota un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 7 o de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente el término "alquilo" denota un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los sustituyentes apropiados para la cadena alquilo se pueden seleccionar de uno o más arilo, heterociclilo, alcoxilo, hidroxilo o halógeno. Los términos "arilo", "heterociclilo", "alcoxilo" y "halógeno" se definen más tarde. Los sustituyentes preferidos para la cadena alquilo son sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y bromo, más preferiblemente sustituyentes flúor 1-5 y más preferiblemente sustituyentes flúor 1-3.

En caso de más de un sustituyente unido al grupo alquilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes uno del otro.

Arilo (definido posteriormente) como sustituyente para el grupo alquilo también puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. Más preferiblemente, el arilo está sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo.

Heterociclilo (definido posteriormente) como sustituyente para el grupo alquilo también puede estar

sustituido con 1, 2, 3 o 4 (cuando sea químicamente posible) sustituyentes seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. Más preferiblemente, el heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo.

Alquilo en R^1 es preferiblemente un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono tal como se definen anteriormente. Los sustituyentes adecuados para el grupo alquilo se seleccionan de arilo, heterociclilo o halógeno. Los sustituyentes preferidos para la cadena alquilo son sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y bromo, más preferiblemente sustituyentes flúor 1-5 y más preferiblemente sustituyentes flúor 1-3. Más preferiblemente el alquilo en R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 1-sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo incluyendo sus diferentes isómeros, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoro-etilo. Más preferiblemente alquilo en R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 1-sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo.

Alquilo en R3 es preferiblemente un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no sustituido que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 1-sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo incluyendo sus isómeros diferentes. Más

preferiblemente alquilo en R3 es un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" tal como se usa aquí denota un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene de 3 a 8 átomos decarbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, que se puede fusionar a un carbociclo o hetrociclo monocíclico, bicíclico o tríciclico aromátic , parcialmente insaturado o saturado opcionalmente sustituido, por ejemplo a fenilo.

Sustituyentes adecuados para cicloalquilo se puede seleccionar de uno o más de aquellos nombrados para alquilo.

Cicloalquilo en R^1 es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente un grupo cicloalquilo no sustituido que contiene de 3 a 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente cicloalquilo en R^1 es ciclopentilo ciclohexilo.

El término "alcoxilo" tal como se usa aquí denota un grupo alquil-oxilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 7 átomos de carbono en donde la porción "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos para grupos alcoxilo son metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, iso-propiloxilo, n-butiloxilo, 1-sec-butiloxilo, iso-butiloxilo, terc-butiloxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo incluyendo

sus diferentes isómeros.

Sustituyentes adecuados para el grupo alcoxilo se seleccionan de arilo, hidroxilo, halógeno o amino.

El término "alcoxialquilo" tal como se usa aquí denota un grupo alcoxilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define anteriormente que está unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (preferiblemente 1-2 átomos de carbono) tal como se definen anteriormente. Ejemplos son metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropil , propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxi-butilo, butiloxibutilo, terc-butiloxibutilo incluyendo sus diferentes isómeros. El grupo alcoxialquilo preferido en la invención es C_{1-2}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo.

Alkoxialquilo en R^1 es preferiblemente metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo o etoxietilo.

El término "acilo" tal como se usa aquí denota un grupo de fórmula C(=O)H, C(=O)alquilo o C(=O)fenilo en donde alquilo es un residuo hidrocarburo de cadena lineal ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos acilo más preferidos son C(=O)H, C(=O)alquilo o C(=O)fenilo en donde el alquilo es un residuo hidrocarburo de de cadena lineal o ramificada no sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Acilo en R^1 es independientemente uno de otr preferiblemente metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonil (propionilo), propilcarbonilo, butilcarbonilo fenilcarbonilo (benzoilo).

El término "alquilsulfonilo" tal como se usa aquí denota un grupo de fórmula $S(=O)_2$(alquilo) en donde el alquilo es un residuo hidrocarburo de cadena lineal ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfonilo más preferidos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, 1-sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo o terc-butilsulfonil.

Alquilsulfonilo en R^1 es preferiblemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, 1-sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo o terc-butilsulfonilo.

El término "arilo" tal como se usa aquí denota naftilo y fenilo opcionalmente sustituidos ambos unidos opcionalmente mediante benceno a un carbociclo o heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, parcialmente insaturado o saturado opcionalmente sustituido por ejemplo a ciclohexilo o ciclopentilo.

Sustituyentes adecuados para arilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3, 4 ó 5, preferiblemente 1, 2 ó 3 residuos de aquellos nombrados para alquilo, preferiblemente seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno de otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo. Los sustituyentes para aril

también se pueden seleccionar de C_{1-4}-alquil , C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo.

En el caso de que más de un sustituyente esté unido al grupo arilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos diferentes uno del otro.

Arilo en R^1 es preferiblemente fenilo, 2-cloro-fenil , 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 1-fluoro-fenilo, 2-fluor - fenilo o 3-fluoro-fenilo. Más preferiblemente arilo en R^1 es fenilo.

Arilo en R^2 es preferiblemente fenilo o naftilo.

El fenilo opcionalmente sustituido en R^2 puede ser fenilo sustituido con sustituyentes 1-5, preferiblemente 1, 2 ó 3 residuos de aquellos seleccionados C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro. Los sustituyentes para fenilo en R^2 también pueden ser seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. Ejemplos para el fenilo opcionalmente sustituido son fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,6-dimetoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-dihidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 2,5-dihidroxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3,6-dihidroxifenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-

fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenil , 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 2,3,4,5,6-pentaclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenil , 4-bromofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,6-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,6-dibromofenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,3-dicianofenilo, 2,4-dicianofenilo, 2,5-dicianofenilo, 2,6-dicianofenilo, 3,4-dicianofenilo, 3,5-dicianofenilo, 3,6-dicianofenilo, 2-nitro-fenilo, 3-nitro-fenilo, 4-nitro-fenilo, 2,3-dinitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,5-dinitrofenilo, 2,6-dinitrofenilo, 3,4-dinitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo, 3,6-dinitrofenilo, 1-cloro-2-metoxi-fenilo, 1-cloro-3-metoxi-fenilo, 1-cloro-4-metoxi-fenilo, 1-cloro-5-metoxi-fenilo, 2-cloro-1-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-clor -4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-cloro-1-metoxi-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-5-metoxi-fenilo. Los ejemplos más preferidos para fenilo opcionalmente sustituido son fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-

diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-tricl rofenil , 3,4,5-triclorofenilo o 2,3,4,5,6-pentaclorofenilo. Los ejemplos más preferidos para fenilo opcionalmente sustituido son fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo o 3,5-diclorofenilo.

El término "fenilsulfonilo opcionalmente sustituido" tal como se usa aquí denota un grupo de fórmula $S(=O)_2$(fenilo) en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-5, preferiblemente 1, 2 o 3 residuos de aquellos seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. Ejemplos para fenilo opcionalmente sustituido son tal como se han mencionado anteriormente, preferiblemente fenilsulfonilo.

El término "C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo)" tal como se usa aquí denota un C_{1-4}-alquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo arilo (prefeiblemente un grupo fenilo) o con un grupo arilo sustituido (preferiblemente un grupo fenilo sustituido) que está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5, preferiblemente 1, 2 ó 3 residuos de aquellos sustituyentes seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo. Los sustituyentes del arilo sustituido (preferiblemente fenilo) se pueden seleccionar de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y ciano, o los sustituyentes se pueden seleccionar opcionalmente de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-

alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. En el caso de que más de un sustituyente este unido al grupo arilo (preferiblemente grupo fenilo), esos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes uno del otro. Los sustituyentes preferidos para arilo sustituido (preferiblemente fenilo) se seleccionan de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo o los sustituyentes se seleccionan de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxil , flúor, cloro, bromo, ciano, amino, metil-amino y di-metil-amino. En esta invención "C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido" es el preferido. Ejemplos son fenilmetilo (bencilo), feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, tolilmetilo, toliletilo, tolilpropilo, tolilbutilo, 2,3-dimetilfenilmetilo, 2,4-dimetilfenil-metilo, 2,5-dimetilfenilmetilo, 2,6-dimetilfenilmetilo, 3,4-dimetilfenilmetilo, 3,5-dimetilfenilmetilo, 3,6-dimetilfenilmetilo, metoxifenilme-tilo, metoxifeniletilo, metoxifenilpropilo, metoxifenilbutilo, dimetoxifenilmetilo, dimetoxifeniletilo, dimetoxi-fenilpropilo, dimetoxifenil-butilo, 2-hidroxifenilmetilo, 3-hidroxifenilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, 2,3-dihidroxi-fenilmetilo, 2,4-dihidroxifenilmetilo, 2,5-dihidroxi-fenilmetilo, 2,6-dihidroxifenilmetilo, 3,4-dihidroxifenil-metilo, 3,5-dibidroxifenilmetilo, 3,6-dihidroxifenilmetilo, 2-hidroxifeniletilo, 3-hidroxifeniletilo, 4-hidroxifenil-etilo, 2-hidroxifenilpropilo, 3-hidroxifenilpropilo, 4-hidroxifenilpropilo, 2-hidroxifenilbutilo, 3-hidroxi-fenilbutilo, 4-hidroxifenilbutilo, 2-fluorofenilmetilo, 3-

fluorofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 2,3-difluorofenilmetilo, 2,4-difluorofenilmetilo, 2,5-difluorofenilmetilo, 2,6-difluorofenilmetilo, 3,4-difluorofenilmetilo, 3,5-difluorofenilmetilo, 3,6-difluorofenilmetilo, 2-fluorofeniletilo, 3-fluorofeniletilo, 4-fluorofeniletilo, 2-clorofenilmetilo, 3-clorofenilmetilo, 4-clorofenilmetilo, 2,3-diclorofenilmetilo, 2,4-diclorofenilmetilo, 2,5-diclorofenilmetilo, 2,6-diclorofenilmetilo, 3,4-diclorofenilmetilo, 3,5-diclorofenilmetilo, 3,6-diclorofenilmetilo, 2-clorofeniletilo, 3-clorofeniletilo, 4-clorofeniletilo, 2-bromofenilmetilo, 3-bromofenilmetilo, 4-bromofenilmetilo, 2,3-dibromofenilmetilo, 2,4-dibromofenilmetilo, 2,5-dibromofenilmetilo, 2,6-dibromofenilmetilo, 3,4-dibromofenilmetilo, 3,5-dibromofenilmetilo, 3,6-dibromo-fenilmetilo, 2-bromofeniletilo, 3-bromofeniletilo, 4-bromofeniletilo, 2-cianofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 2,3-dicianofenilmetilo, 2,4-dicianofenilmetilo, 2,5-dicianofenilmetilo, 2,6-dicianofenilmetilo, 3,4-dicianofenilmetilo, 3,5-diciano-fenilmetilo, 3,6-dicianofenilmetilo, 2-dimetilaminofenilmetilo, 3-dimetilaminofenilmetilo, 4-dimetilaminofenilmetilo, 2,3-di-dimetilaminofenilmetilo, 2,4-di-dimetilaminofenilmetilo, 2,5-di-dimetilaminofenilmetilo, 2,6-di-dimetilaminofenilmetilo, 3,4-di-dimetilaminofenilmetilo, 3,5-di-dimetilaminofenilmetilo o 3,6-di-dimetilaminofenilmetilo.

C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido para R^1 es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente fenilmetilo (bencilo).

C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo pci nalmente sustituido para el sustituyente A son tal como se han definido anteriormente, preferiblemente fenilmetilo (bencilo), 4-metilfenilmetilo, 4-metoxifenilmetilo, 4-nitrofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 4-clorofenilmetilo, 4-bromofenil-metilo, feniletilo , 4-metilfeniletilo , 4-metoxifenil-etilo, 4-nitrofeniletilo, 4-fluorofeniletilo, 4-clorofenil-etilo, 4-bromofeniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, 2-cianofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 2,3-dicianofenilmetilo, 2,4-diciano-fenilmetilo, 2,5-dicianofenilmetilo, 2,6-dicianofenil-metilo, 3,4-diciano-fenilmetilo, 3,5-dicianofenilmetilo, 3,6-dicianofenil-metilo, 2-dimetilaminofenilmetilo, 3-dimetilaminofenil-metilo, 4-dimetilaminofenilmetilo, 2,3-di-dimetilamino-fenilmetilo, 2,4-di-dimetilaminofenil-metilo, 2,5-di-dimetilaminofenilmetilo, 2,6-di-dimetilami-nofenilmetilo, 3,4-di-dimetilaminofenilmetilo, 3,5-di-dimetilamino-fenilmetilo o 3,6-di-dimetilaminofenilmetilo. Los ejemplos más preferidos son fenilmetilo (bencilo), feniletilo, 2-cianofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 2-dimetilaminofenilmetilo, 3-dimetilaminofenilmetilo o 4-dimetilaminofenilmetilo.

Arilo en CH(OH)-arilo para el sustituyente A es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente naftilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para arilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3, 4 ó 5 de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, preferiblemente 1, 2 ó 3 residuos de

metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. El arilo preferido en CH(OH)-arilo para el sustituyente A es fenilo.

Arilo en CH(F)-arilo para el sustituyente A es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente fenilo, naftilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para arilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3, 4 ó 5 de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, preferiblemente 1, 2 ó 3 residuos de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. El arilo preferido en CH(OH)-arilo para el sustituyente A es fenilo.

Arilo en CH=CH-arilo para el sustituyente A es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente fenilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. El grupo etenodiilo group (-CH=CH-) puede tener la configuración (E) o (Z). Ambas formas isoméricas de estos compuestos están dentro del alcance de la presente invención. La configuración preferida del grupo etenodiilo en esta invención es la configuración (E). Los sustituyentes adecuados para arilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3, 4 ó 5 de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, preferiblemente 1, 2 ó 3 residuos de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. El arilo preferido en CH=CH-arilo para el sustituyente es fenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo o 4-clorofenilo. El arilo más preferido en CH=CH-arilo para el sustituyente A es fenilo.

El término "arilalcoxilo" tal como se usa aquí denota un arilo o un grupo arilo opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente que está unido a un grupo alcoxilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define anteriormente. Los ejemplos preferidos son fenil-metil-oxilo (fenilmetoxilo o benciloxilo), 4-metilfenilmetoxilo, 4-metoxifenilmetoxilo, 4-fluorofenilmetoxilo o 4-clorofenilmetoxilo. El ejemplo más preferido es fenil-metil-oxilo.

El término "arilalquilamino" tal como se usa aquí denota un grupo de fórmula N(R)-C_{1-4}-alquil-arilo en donde un arilo o un grupo arilo opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente está unido al grupo alquilo que contiene de 1 a 4 carbonos, que está unido al grupo amino. El grupo amino está también sustituido con R, en donde R es un hidrógeno o un residuo hidrocarburo no sustituido de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Un ejemplo es fenil-metil-amino(metil)(bencilaminometilo).

El término "heterociclilo" tal como se usa aquí denota un heterociclo bicíclico o monocíclico aromático o no aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o más de un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. También se incluyen dentro de la presente invención compuestos heterociclilo con un grupo oxo (=O). Ejemplos de heterociclos adecuados son furilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 1-tiofenilo, 2-tiofenilo, 2-piridinilo (2-piridilo), 3-piridinilo (3-piridilo), 4-piridinilo (4-

piridilo), 1H-piridin-2-ona, 1H-piridin-4-ona, 3H-pirimidin-4-ona, piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina), pirazina (1,4-diazina), oxazol o isoxazol (iso-oxazol).

Los sustituyentes adecuados para heterociclilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3 ó 4 (donde sea químicamente posible), más preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' s n independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo. Los sustituyentes para heterociclo sustituido también se pueden seleccionar de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, cian , flúor, cloro y bromo, o los sustituyentes se pueden seleccionar opcionalmente de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo. En el caso de que más de un sustituyente esté unido al grupo heterociclilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes uno del otro. Para todos los ejemplos citados para "heterociclilo" estos sustituyentes pueden estar en cualquier posible posición química. Por ejemplo metilpiridilo indica que el sustituyente metilo puede estar unido en la posición 3, 4, 5 ó 6 de 2-piridilo o en la posición 2, 4, 5 ó 6 de 3-piridilo o en la posición 2, 3, 5 ó 6 de 4-piridilo.

El término "C_{1-4}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido" tal como se usa aquí para el sustituyente A denota un C_{1-4}-alquilo tal como se define anteriormente que está sustituido con un grup heterociclilo o con un grupo heterociclilo sustituido que

está sustituido con 1, 2, 3 ó 4 (donde sea químicamente posible), más preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 de aquellos sustituyentes seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo. Los sustituyentes para heterociclo sustituido también se pueden seleccionar de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo. En la invención se prefieren C_1, C_{1-2}- y C_{3-4}-alquilo sustituido con heterociclo opcionalmente sustituido. Ejemplos son furilmetilo, furiletil , furilpropilo, furilbutilo, metilfurilmetilo, metilfuriletilo, dimetilfurilmetilo, etilfurilmetil , metoxifurilmetilo, metoxifuriletilo, dimetoxifurilmetil , hidroxifurilmetilo, hidroxifuriletilo, dihidroxifurilmetilo, fluorofurilmetilo, difluorofurilmetilo, clorofurilmetilo, clorofuriletilo, diclorofurilmetilo, diclorofurilmetilo, bromofurilmetilo, dibromofurilmetilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, pirrolilpropilo, pirrolilbutilo, metilpirrolilmetilo, metilpirroliletilo, dimetilpirrolilmetilo, etilpirrolilmetilo, metoxipirrolilmetilo, metoxipirroliletilo, dimetoxipirrolilmetilo, hidroxipirrolilmetilo, hidroxipirroliletilo, dihidroxipirrolilmetilo, fluoropirrolilmetilo, difluoropirrolilmetilo, cloropirrolilmetilo, cloropirroliletilo, dicloropirrolilmetilo, dicloropirrolilmetilo, bromorpirrolilmetilo, dibromopirrolilmetilo, tiofenilmetilo (2-tiofenilmetilo, 3-tiofenilmetilo), tiofeniletilo,

tiofenilpropilo, tiofenilbutilo, metilti fenilmetilo, metiltiofeniletilo, dimetiltiofenilmetilo, etiltiofenilmetilo, metoxitiofenilmetilo, metoxitiofeniletilo, dimetoxitiofenilmetilo, hidroxitiofenilmetilo, hidroxitiofeniletilo, dihidroxitiofenilmetilo, fluorotiofenilmetilo, difluorotiofenilmetilo, clorotiofenilmetil, clorotiofeniletilo, diclorotiofenilmetilo, diclorotiofenilmetil, bromotiofenilmetilo, dibromotiofenilmetilo, piridinilmetilo (2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, piridinilbutilo, 3-metil-2-piridinilmetilo, 4-metil-2-piridinilmetilo, 5-metil-2-piridinilmetilo, 6-metil-2-piridinilmetilo, 2-metil-3-piridinilmetilo, 4-metil-3-piridinilmetilo, 5-metil-3-piridinilmetilo, 6-metil-3-piridinilmetilo, 2-metil-4-piridinilmetilo, 3-metil-4-piridinilmetilo, 5-metil-4-piridinilmetilo, 6-metil-4-piridinilmetilo, 3-metoxi-2-piridinilmetilo, 4-metoxi-2-piridinilmetilo, 5-metoxi-2-piridinilmetilo, 6-metoxi-2-piridinilmetilo, 2-metoxi-3-piridinilmetilo, 4-metoxi-3-piridinilmetilo, 5-metoxi-3-piridinilmetilo, 6-metoxi-3-piridinilmetilo, 2-metoxi-4-piridinilmetilo, 3-metoxi-4-piridinilmetilo, 5-metoxi-4-piridinilmetilo, 6-metoxi-4-piridinilmetilo, 3-fluoro-2-piridinilmetilo, 4-fluoro-2-piridinilmetilo, 5-fluoro-2-piridinilmetilo, 6-fluoro-2-piridinilmetilo, 2-fluoro-3-piridinilmetilo, 4-fluoro-3-piridinilmetilo, 5-fluoro-3-piridinilmetilo, 6-fluoro-3-piridinilmetilo, 2-fluoro-4-piridinilmetilo, 3-fluoro-4-piridinilmetilo, 5-fluoro-4-piridinilmetilo, 6-fluoro-4-piridinilmetilo, 3-cloro-2-

piridinilmetilo, 4-clor -2-piridinilmetil , 5-clor -2-piridinilmetilo, 6-cloro-2-piridinilmetilo, 2-cloro-3-piridinilmetilo, 4-cloro-3-piridinilmetilo, 5-cloro-3-piridinilmetilo, 6-cloro-3-piridinilmetilo, 2-cloro-4-piridinilmetilo, 3-cloro-4-piridinilmetilo, 5-cloro-4-piridinilmetilo, 6-cloro-4-piridinilmetilo, 3-bromo-2-piridinilmetilo, 4-bromo-2-piridinilmetilo, 5-bromo-2-piridinilmetilo, 6-bromo-2-piridinilmetilo, 2-bromo-3-piridinilmetilo, 4-bromo-3-piridinilmetilo, 5-bromo-3-piridinilmetilo, 6-bromo-3-piridinilmetilo, 2-bromo-4-piridinilmetilo, 3-bromo-4-piridinilmetilo, 5-bromo-4-piridinilmetilo, 6-bromo-4-piridinilmetilo, 3-ciano-2-piridinilmetilo, 4-ciano-2-piridinilmetilo, 5-ciano-2-piridinilmetilo, 6-ciano-2-piridinilmetilo, 2-ciano-3-piridinilmetilo, 4-ciano-3-piridinilmetilo, 5-ciano-3-piridinilmetilo, 6-ciano-3-piridinilmetilo, 2-ciano-4-piridinilmetilo, 3-ciano-4-piridinilmetilo, 5-ciano-4-piridinilmetilo, 6-ciano-4-piridinilmetilo, 3-(metiltio)-2-piridinilmetilo, 4-(metiltio)-2-piridinilmetilo, 5-(metiltio)-2-piridinilmetilo, 6-(metiltio)-2-piridinilmetilo, 2-(metiltio)-3-piridinilmetilo, 4-(metiltio)-3-piridinilmetilo, 5-(metiltio)-3-piridinilmetilo, 6-(metiltio)-3-piridinilmetilo, 2-(metiltio)-4-piridinilmetilo, 3-(metiltio)-4-piridinilmetilo, 5-(metiltio)-4-piridinilmetilo, 6-(metiltio)-4-piridinilmetilo, 2-cloro-3-metil-4-piridinilmetilo, 2-cloro-5-metil-4-piridinilmetilo, 2-cloro-6-metil-4-piridinilmetilo, 3-cloro-5-metil-4-piridinilmetilo, 3-cloro-6-metil-4-piridinilmetilo, 5-

cloro-6-metil-4-piridinilmetilo, metilpiridiniletilo, dimetilpiridinilmetilo, etilpiridinilmetilo, metoxipiridinilmetilo, metoxipiridiniletilo, dimetoxipiridinilmetilo, hidroxipiridinilmetilo, hidroxipiridiniletilo, dihidroxipiridinilmetilo, fluoropiridinilmetilo, difluoropiridinilmetilo, cloropiridinilmetil , cloropiridiniletilo, dicloropiridinilmetilo, dicloropiridinilmetilo, bromorpiridinilmetilo, dibromopiridinilmetilo, indolilmetilo, indoliletilo, indolilpropilo, indolilbutil , metilindolilmetilo, metilindoliletilo, dimetilindolilmetilo, etilindolilmetilo, metoxiindolilmetilo, metoxiindoliletilo, dimetoxiindolilmetilo, hidroxiindolilmetilo, hidroxiindoliletilo, dihidroxiindolilmetilo, fluoroindolilmetilo, difluoroindolilmetilo, cloroindolilmetilo, cloroindoliletilo, dicloroindolilmetilo, dicloroindolilmetilo, bromorindolilmetilo, dibromoindolilmetilo, 2-bromo-pirimidin-4-ilo, 5-bromo-pirimidin-4-ilo, 6-bromo-pirimidin-4-ilo, oxazolilmetilo, 3-metil-oxazolilmetilo, 4-metil-oxazolilmetilo, 5-metil-oxazolilmetilo, 3,5-dimetil-oxazolilmetilo, 3,4-dimetil-oxazolilmetilo, 4,5-dimetil-oxazolilmetilo, oxazolilmetil o isoxazolilmetilo. Ejemplos preferidos son furilmetilo, furiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, 4-piridinilmetilo (2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, 4-piridiniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, 2-bromo-pirimidin-4-ilo, 5-bromo-pirimidin-4-ilo, 6-bromo-pirimidin-4-ilo, tiofenilmetilo (2-tiofenilmetilo, 3-tiofenilmetilo), tiofeniletilo, 6-bromo-

pirimidin-4-ilo, oxazolilmetilo, 3-metil-oxazolilmetilo, 4-metil-oxazolilmetilo, 5-metil-oxazolilmetilo, 3,5-dimetil-oxazolilmetilo, 3,4-dimetil-oxazolilmetilo, 4,5-dimetil-oxazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo,, 3-metoxi-4-piridinilmetilo, 2-fluoro-4-piridinilmetilo, 2-cloro-4-piridinilmetilo, 3-cloro-4-piridinilmetilo, 5-bromo-3-piridinilmetilo, 3-ciano-2-piridinilmetilo, 2-(metiltio)-3-piridinilmetilo, 3-cloro-5-metil-4-piridinilmetilo, y los ejemplos más preferidos son 4-piridinilmetilo y 4-piridiniletilo.

La fórmula "CH_2-U-heterociclilo" tal como se usa aquí para el sustituyente A denota un grupo heterociclilo tal como se define aquí, el cual está unido al grupo "U" que representa O, S o NR", en donde R" es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo. La fracción "heterociclilo-U" está unida al grupo metilo. El grupo heterociclilo mencionado anteriormente está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4, preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1-2 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno de otro hidrógeno C_{1-4}-alquilo. Los ejemplos preferidos para la fracción "heterociclilo-U" son 4-piridil-oxilo, 3-piridil-oxilo, 2-piridil-oxilo, 2-nitro-3-piridil-oxilo, 2-amino-3-piridil-oxilo, 4-metil-3-piridil-oxilo, 5-cloro-3-piridil-oxilo, 2-amino-6-metil-1,3-pirimidin-4il-oxilo, 4-piridil-mercapto, 3-piridil-mercapto, 2-piridil-mercapto, 4-piridil-amino, 3-piridil-amino o 2-piridil-amino.

Heterociclilo en CH(OH)-heterociclilo para el

sustituyente A es tal como se ha definido anteri rmente, preferiblemente furilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para heterociclilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3 ó 4 (donde sea químicamente posible) de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, preferiblemente 1 ó 2 de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. Los heterociclilos preferidos en CH(OH)-heterociclilo para el sustituyente A son 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo.

Heterociclilo en CH(F)-heterociclilo para el sustituyente A es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente furilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para heterociclilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3 ó 4 (donde sea aquímicamente posible) de C_{1-4}-alquil, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, preferiblemente 1 ó 2 de metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. Los heterociclilos preferidos en CH(OH)-heterociclilo para el sustituyente A es 4-piridinilo.

Heterociclilo en CH=CH-heterociclilo para el sustituyente A es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente piridinilo o un grupo piridinilo opcionalmente sustituido. El grupo etenodiilo (-CH=CH-) puede tener la configuración (E) o (Z). Ambas formas

isoméricas de estos compuestos entran dentro del alcance de la presente invención. La configuración preferida del grupo etenodiilo en esta invención es la configuración (E). L s sustituyentes adecuados para heterociclilo se pueden seleccionar de 1, 2, 3 ó 4 (donde sea químicamente posible) de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, preferiblemente 1 ó 2 de metilo, etilo, metoxil , etoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo. El heterociclilo preferido en CH=CH-heterociclilo para el sustituyente A es piridinilo, 4-metilpiridinilo, 4-metoxipiridinilo, 4-fluoropiridinilo o 4-cloropiridinilo. El heterociclilo más preferido en CH=CH-heterociclilo para el sustituyente A es piridinilo.

El término "heterociclilalcoxilo" tal como se usa aquí denota un arilo o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente que está unido a un grupo alcoxilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define anteriormente. Los ejemplos preferidos son 4-piridil-metil-oxilo (4-piridilmetoxilo), 3-piridil-metil-oxilo (3-piridilmetoxilo), 2-piridil-metil-oxilo (2-piridilmetoxilo).

El término halógeno abarca flúor, cloro, bromo e yodo. El halógeno más preferido es flúor, cloro o bromo y el halógeno más preferido es flúor o cloro.

En esta invención el término "X' representa S o O, preferiblemente S.

Cualquier grupo funcional (esto es reactivo) presente en un lado de la cadena se puede proteger, con un grupo

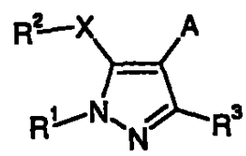
protector siendo un grupo conocido de por sí, por ejempl , tal como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Ed., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991. Por ejemplo, un grupo amino se puede proteger con terc-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (Z).

Los compuestos de estainvención pueden contener uno o más de un átomo de carbono asimétrico y puede por lo tanto presentarse como racemico y mezclas racémicas, enantiomeros simples, mezclas de diastereomeros y diastereomeros individuales. Por lo tanto cuando un compuesto de la invención contiene un doble enlace, este puede tener la configuración (E) o (Z). También, cada centro quiral puede tener la configuración R o S. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula I que son ácidos pueden formar sales aceptables farmacéuticamente con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico y hidróxido potásico; hidróxidos de metales alcalino-térreos, por ejemplo hidróxido cálcico, hidróxido bárico e hidróxido magnésico, y similares; con bases orgánicas por ejemplo N-etil piperidina, dibencilamina, y similares. Aquellos compuestos de fórmula I que son básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo con acidos halo-hídricos tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico y similares, y

con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumáric , ácido maleico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónic , y similares. La formación y aislamiento de de dichas sales se puede realizar de acuerdo con los métodos conocidos en el campo.

Una realización preferida de la invención es el uso de compuestos de fórmula I en donde



I

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido,

en donde C_{1-3}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y bromo, y

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y ciano;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido,

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclil está sustituido c n sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

En donde U representa O, S o NR", en donde R" es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y donde heterociclilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

En donde V representa OH o F, y

En donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW,

En donde w representa arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, y

En donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o

Heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-

alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cl ro y bromo:

X representa S o O;

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para dicho tratamiento.

Otras realizaciones preferidas de la invención es el uso de compuestos de fórmula I en donde

R1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

En donde C1-12-alquilo puede estar sustituido c n sustituyentes flúor 1-5,

Preferiblemente en donde

R1 es C_{1-7}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

En donde C1-7-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

Más preferiblemente en donde

R1 es C1-7-alquilo opcionalmente sustituido, C3-6-cicloalquilo, fenilo, piridilo o bencilo,

En donde C1-7-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

Más preferiblemente en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro,

Preferiblemente en donde

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro,

Más preferiblemente en donde

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-2}-alquilo, flúor, cloro y ciano,

Más preferiblemente en donde

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de cloro y ciano;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo,

Preferiblemente en donde

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo,

Más preferiblemente en donde

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-2}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo,

Más preferiblemente en donde

R^3 es C_{1-7}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C1-4-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-

alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

En donde U representa O, S o NR'', en donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y

En donde heterociclilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4 seleccionados de C1-4-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(V)heterociclilo,

En donde V representa OH o F; o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW,

En donde W representa arilo opcionalmente sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se selccionan de C1-4-alquilo, C1-4-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo,

Preferiblemente en donde

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH2-U-heterociclilo,

En donde U representa O, S o NR'', en donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y

En donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de C_{1-4}-alquil , flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(F)heterociclilo,

Más preferiblemente en donde

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(F)Z,

En donde Z representa heterociclilo,

Más preferiblemente donde

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

En donde heterociclilo está sustituido con

sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo;

X representa S o O;

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para dicho tratamiento.

Otras realizaciones preferidas de la invención es el uso de compuestos de fórmula I en donde

R^1 es C_{1-4}-alquilo,

Preferiblemente en donde

R^1 es etilo o iso-propilo;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes cloro 1-3,

Preferiblemente en donde

R^2 es 3,5-diclorofenilo;

R^3 es C_{1-4}-alquilo,

Preferiblemente en donde

R^3 es metilo;

A significa un grupo C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

En donde heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro,

Preferiblemente en donde

A significa un grupo C_{1-2}-alquilo sustituido con

heterociclilo opcionalmente sustituido,

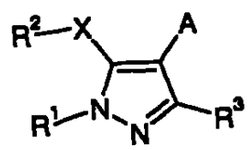
En donde heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X representa S o O.

La realización más preferida de la invención es el uso de los compuestos de fórmula I en donde

X representa S.

También parte de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula I



I

R^1 es C_{1-12}-alquilo, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido,

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido,

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-}

$_4$-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

En donde arilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquil , C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo; o

A significa un grupo de fórmula CH(OH)Z,

En donde Z representa arilo o heterociclil ;

o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW,

En donde W representa arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

En donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C1-4-alquilo, C1-4-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

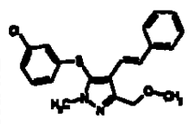
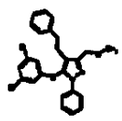
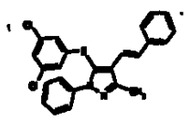
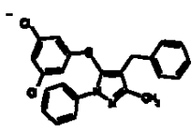
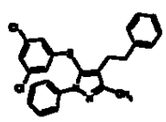
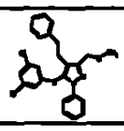
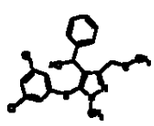
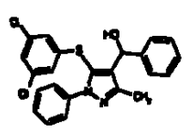
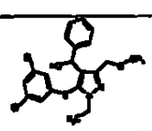
X representa S o O;

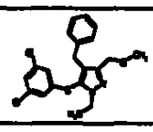
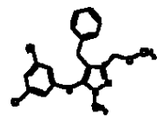
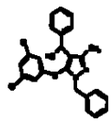
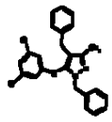
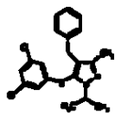
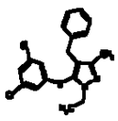
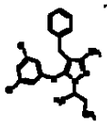
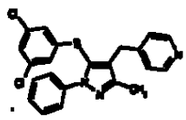
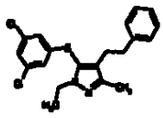
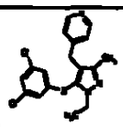
Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para dicho tratamiento.

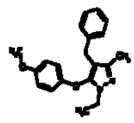
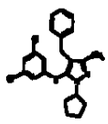
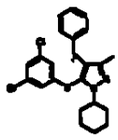
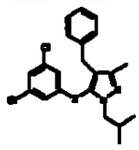
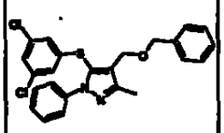
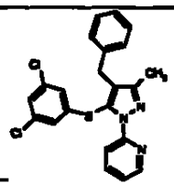
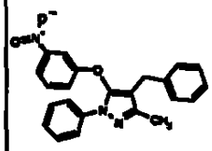
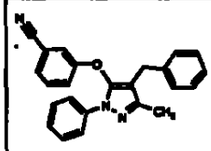
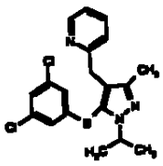
Las realizaciones preferidas para el uso de compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para tal tratamiento se

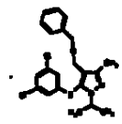
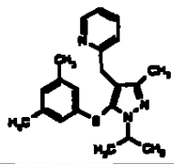
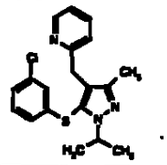
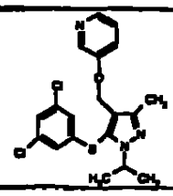
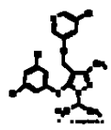
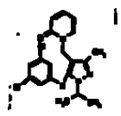
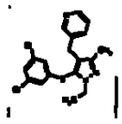
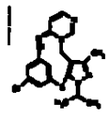
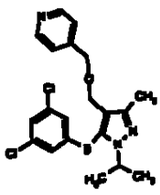
muestran en la tabla 1 (ver a continuación):

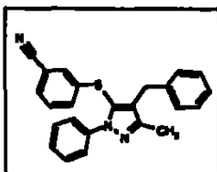
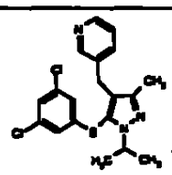
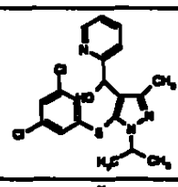
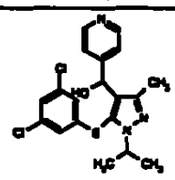
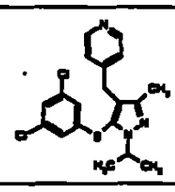
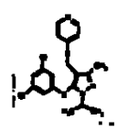
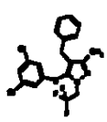
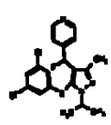
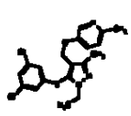
Tabla 1

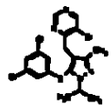
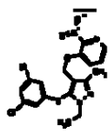
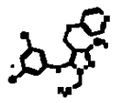
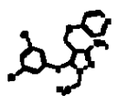
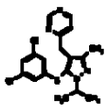
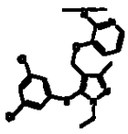
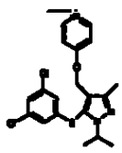
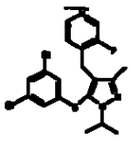
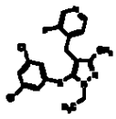
ESTRUCTURA	NOMBRE SISTEMÁTICO
	5-(3-Clorofeniltio)-3-metoximetil-1-metil-4-estiril-1H-pirazol
	(E)-5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol
	5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol
	4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol
	5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-4-(2-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol
	5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol
	[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol
	[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol
	[5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol

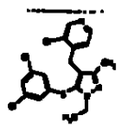
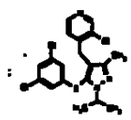
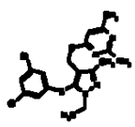
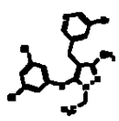
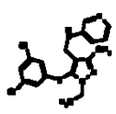
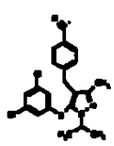
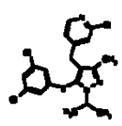
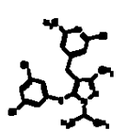
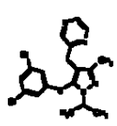
	4-Bencil-5-(3,5-diclor feniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol
	4-Bencil-5-(3,5-dicloro-feniltio)-3-metoximetil-1-metil-1H-pirazol
	5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-alfa(RS)-fenil-1H-pirazol-4-metanol
	1,4-Dibencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol
	4-Bencil-5-(3,5-dicloro-feniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol
	4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-1H-pirazol
	4-Bencil-1-sec-butil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol
	4-[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol
	5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol
	4-[5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol

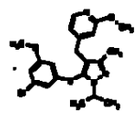
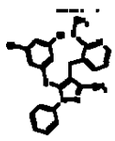
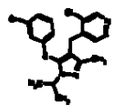
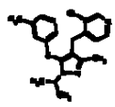
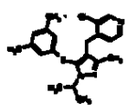
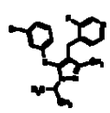
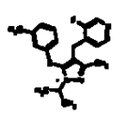
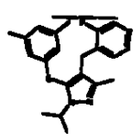
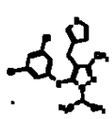
	4-Bencil-1-etil-5-(4-met xifen xi)-3-metil-1H-pirazol
	4-Bencil-1-ciclopentil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol
	4-Bencil-1-ciclohexil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol
	4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isobutil-3-metil-1H-pirazol
	4-Benciloximetil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol
	2-[4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-pirazol-1-il]-piridina
	4-Bencil-3-metil-5-(3-nitro-fenoxi)-1-fenil-1H-pirazol
	3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-benzonitrilo
	2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina

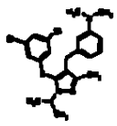
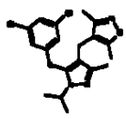
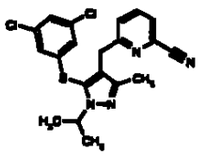
	4-Benciloximetil-5-(3,5-dicl r -fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol
	2-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	2-[5-(3-Cloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina
	3-Cloro-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina
	1-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-piridin-2-ona
	3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3H-pirimidin-4-ona
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoximetil]-piridina

	3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilsulfanil)-benzonitrilo
	3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il-metanol
	[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-4-il-metanol
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina
	4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol
	4-{[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fluoro-metil}-piridina
	5-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridina

	5-Bromo-4-[5-(3,5-dicl ro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirimidina
	3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-ilmetoxi]-2-nitro-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirimidina
	3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxil-piridin-2-ilamina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina

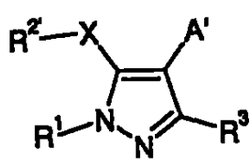
	3-Cloro-4-[5-(3,5-dicl ro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-6-metil-pirimidin-2-ilamina
	3-Bromo-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-3-il-amina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-benzonitrilo
	2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-6-metil-piridina
	2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirazina

	4-[5-(3-Cloro-5-metoxi-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2-metoxi-piridina
	3-[[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil]-2-(metiltio)piridina
	4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-cloro-piridina
	3-Cloro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina
	3-Cloro-4-[5-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina
	4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina
	3-Fluoro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina
	4-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina
	5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-4-tiofen-3-ilmetil-1H-pirazol

	{3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
	4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,5-dimetil-isoxazol
	6-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo

También parte de la presente invención son nuevos derivados de pirazol, un proceso para su elaboración, composiciones farmacéuticas y el uso de tales compuestos en medicina. En particular, los compuestos son inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana que esta implicado en la replicación viral.

Los nuevos compuestos de esta invención son compuest s de fórmula I-A



I-A

en donde

R^1 es un C_{1-12}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonil sustituido opcionalmente, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

sustituyentes 1-5 seleccionados de flú r, cloro y bromo, y

En donde fenilo estaba sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo,, hidroxil , flúor, cloro, bromo y ciano;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido;

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

En donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C1-4-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo,

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en d nde W representa aril sustituid opci nalmente heterociclilo sustituido opcionalmente; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

Éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los términos usados para los sustituyentes de los nuevos derivados de pirazol son tal como se han descrito anteriormente.

Otras realizaciones de la invención son nuevos compuestos de fórmula I-A en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C3-8-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituid con fenilo,

En donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-5,

Preferiblemente donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituid con fenilo opcionalmente sustituido;

Donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

Más preferiblemente donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-

cicloalquilo, fenilo, piridilo bencilo;

Donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido c n sustituyentes flúor 1-3,

Más preferiblemente donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

Preferiblemente donde

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

Más preferiblemente donde

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro y ciano;

Más preferiblemente donde

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de cloro y ciano;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

Preferiblemente donde

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

Preferiblemente donde

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-2}-alcoxi-C_{1-3}-alquilo;

Preferiblemente donde

R^3 es C_{1-7}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquil sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-

piridilo opcionalmente sustituido;

En donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido c n sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C1-4-alquilo;

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo, o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente, sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

preferiblemente donde

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con 4-piridil pcionalmente sustituido;

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-

alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, clor , bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' s n independientemente uno del otro hidrógeno o C1-4-alquilo;

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo, en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

más preferiblemente donde

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o 4-piridilo opcionalmente sustituido;

En donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o 4-piridilo está sustituido c n sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo; o

Más preferiblemente donde

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-2}-alcoxilo), metil sustituido con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

En donde 4-piridilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,

ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización preferida de la invención son nuev s compuestos de fórmula I-A en donde

R^1 es un C_{1-4}-alquilo;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes cloro 1-3;

R^3 es C_{1-4}-alquilo

A' indica un grupo metilo sustituido con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

En donde 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización preferida de la invención son nuevos compuestos de fórmula I-A en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

$R^{3'}$ es fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquil sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

En donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)Z'

En donde Z' representa arilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente heterociclilo opcionalmente sustituido; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituid con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización preferida de la invención son nuevos compuestos de fórmula I-A en donde

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-

alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxil), CH_2-(heter ciclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con opcionalmente sustituido,

en donde arilo puede estar sustituido c n sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituid con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización especialmente preferida son los nuevos compuestos de fórmula I-A en donde

X representa S.

Las realizaciones más preferidas de la invención son nuevos compuestos de fórmula I-A listados en la tabla 1 (ver anteriormente)

Los derivados de pirazol proporcionados en la presente invención son útiles en el tratamiento terapéutico de un ser humano o animal, específicamente los compuestos son inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana. Por consiguiente, los presentes derivados de pirazol son sustancias activas terapéuticamente en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de dichas enfermedades.

Éstos se pueden usar como medicamentos, especialmente para tratar enfermedades virales, enfermedades alteraciones inmunes, enfermedades bacterianas, enfermedades de parásitos, enfermedades inflamatorias, enfermedades vasculares hiperproliferativas, tumores y cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas conteniendo lo mismo son útiles como agentes quimioterapéuticos, inhibidores de la replicación viral y moduladores del sistema inmune, y se puede usar para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o otras enfermedades víricas tales como infecciones rotavirales (tanto sólo o en combinación con otros agentes antivirales

tales c mo interferón o derivad s del mismo, tales como conjugados con polietilenglicol).

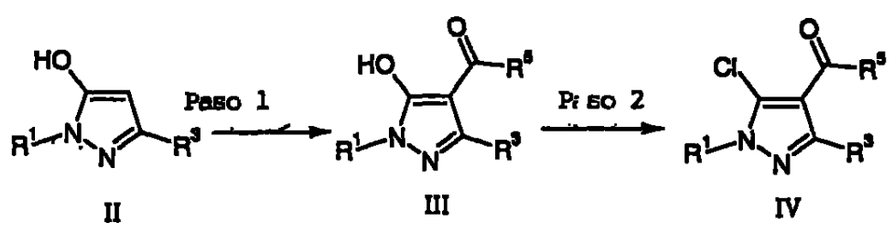
Éstos se pueden usar sólos, o en combinación con otr s agentes terapéuticos activos, por ejemplo, un inmunosupresor, un agente quimioterapéutico, un agente anti-viral, un antibiótico, un agente anti-parasítico, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-fúngico y/o un agente de hiperproliferación anti-vascular.

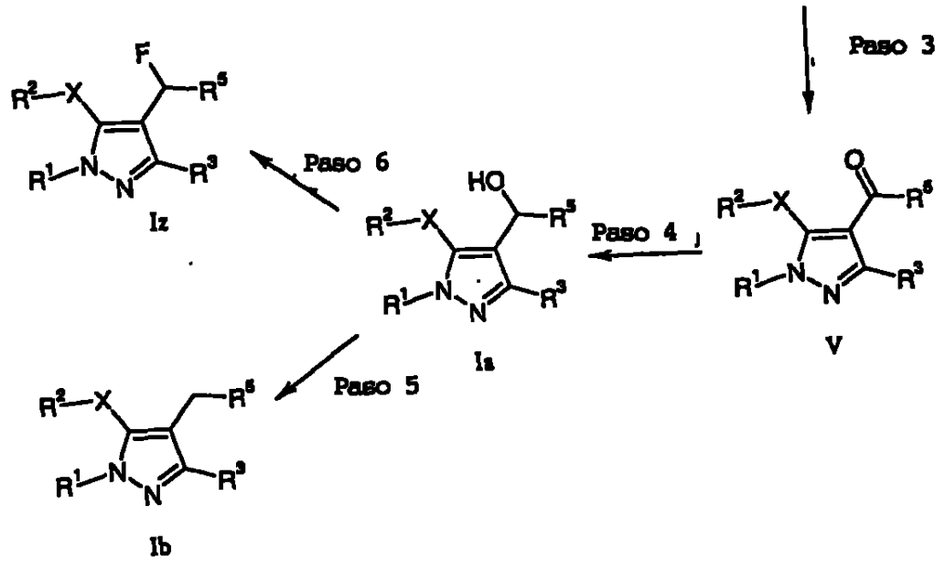
Los compuestos, siempre que se preparen mediante procesos de la presente invención también son objeto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar tal como se muestra en los siguientes esquemas de reacción. Las reacciones se pueden llevar a cabo mediante un método convencional conocido por aquellos entendidos en el campo. Los compuestos de partida requeridos para la elaboración de compuestos de fórmula I están comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos en el campo.

En la presente solicitud "comprender" significa "incluir" y "comprendiendo" significa "incluyendo".

ESQUEMA DE REACCIÓN 1:





en donde R^1, R^2, R^3 y X son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I y R^5 es arilo o heterociclilo.

En el esquema de reacción 1, el primer paso de reacción se lleva a cabo en que los derivados 5-hidroxi pirazola de fórmula II (disponible comercialmente sintetizado mediante un método convencional conocido por aquellos entendidos en el tema tal como se describe en por ejemplo WO 9842678 o J. DeRuiter et al., J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 149) reaccionan con R^5COCl (disponible comercialmente o sintetizado mediante los métodos conocidos en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª edición. John Wiley & Sons) en donde R^5 es tal como se ha definido anteriormente en un solvente apropiado para obtener un derivado 5-hidroxi pirazol oxo 4 sustituido de fórmula III. La reacción se lleva a cabo convenientemente bajo condiciones conocidas de reacciones de acilación por ejemplo en un solvente inerte, tales como

éteres por ejempl tetrahidrofuran anhidro, éter dietílico, éter dibutílico, dioxano, preferiblemente dioxano, o una mezcla de los solventes mencionados, a una temperatura de reacción desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción en presencia de un catalizador tal como $Ca(OH)_2$, K_2CO_3, $AlCl_3$, BF_3, $FeCl_3$, $SnCl_4$ or $ZnCl_2$, preferiblemente $Ca(OH)_2$.

En el segundo paso de reacción, la posición 5-hidroxi de los compuestos de fórmula III se clora mediante un agente clorante tal como $(COCl)_2$, HCl, PCl_5, PCl_3, $SOCl_2$ $POCl_3$ para obtener derivados de 5-cloro-pirazol de fórmula IV. La reacción se lleva a cabo convenientemente bajo una atmosfera inerte tal como nitrógeno o argó a una temperatura de reacción desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de $POCl_3$ a una temperatura de reacción entre alrededor de 50°C y alrededor de 180°C. Opcionalmente, la reacción se puede realizar en un solvente orgánico tal como hidrocarburos halógenados (por ejemplo diclorometano triclorometano), hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, metil ciclohexano, decaline, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno) o mezclas de los solventes citados.

En el tercer paso de reacción, el compuesto de fórmula IV reacciona con R^2SH o con R^2OH (ambos agentes están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos conocidos en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons) en donde R^2 es tal como se define para compuestos de fórmula I para obtener derivados de pirazol de fórmula V. La reacción se realiza en un solvente apropiado en presencia de una base tal como n-BuLi, hidruro sódico, trialquilamina tal como trimetilamina o trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato magnésico, carbonato cálcico, preferiblemente carbonato potásico. La reacción se realiza convenientemente bajo una atmosfera inerte tal como nitrógeno o argón a una temperatura de reacción de 0°C a temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción entre alrededor de 10°C y alrededor de 180°C. Los solventes apropiados para la reacción son THF solventes apróticos polares tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), preferiblemente DMF.

En el cuarto paso de reacción, el grupo oxo del compuesto de fórmula V se reduce para obtener el correspondiente compuesto hidroxi de fórmula Ia. La reacción se lleva a cabo convenientemente con una base tal como borhidruro sódico, borhidruro de litio preferiblemente borhidruro sódico en un solvente orgánico por ehemplo solventes alcoholicos tal como metanol, etanol, propanol, butanol, octanol o ciclohexanol, preferiblemente metanol o éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, éster dietílico, éter dibutílico, dioxano o diglima) a una temperatura de reacción desde 0°C hasta la temperatura de

ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción entre alrededor de 5°C y alrededor de 80°C. La reacción de reducción se realiza tal como se describe en los libros de texto sobre química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons).

En el quinto paso de la reacción, el grupo metil hidroxi del compuesto de fórmula Ia se reduce además al correspondiente grupo metileno para obtener el compuesto de fórmula Ib. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de trialquilsilano tal como trimetilsilano, trietilsilano o tripropilsilano, preferiblemente trietilsilano disuelto en ácidos minerales tales como ácido trifluoroacético (TFA) o en ácidos de Lewis tales como $SnCl_4$ (descritos en D. L. Comins et al., Tet. Lett., 1986, 27, 1869) a una temperatura de reacción desde 0°C a 80°C, preferiblemente a una temperatura de reacción entre alrededor de 5°C y alrededor de 50°C.

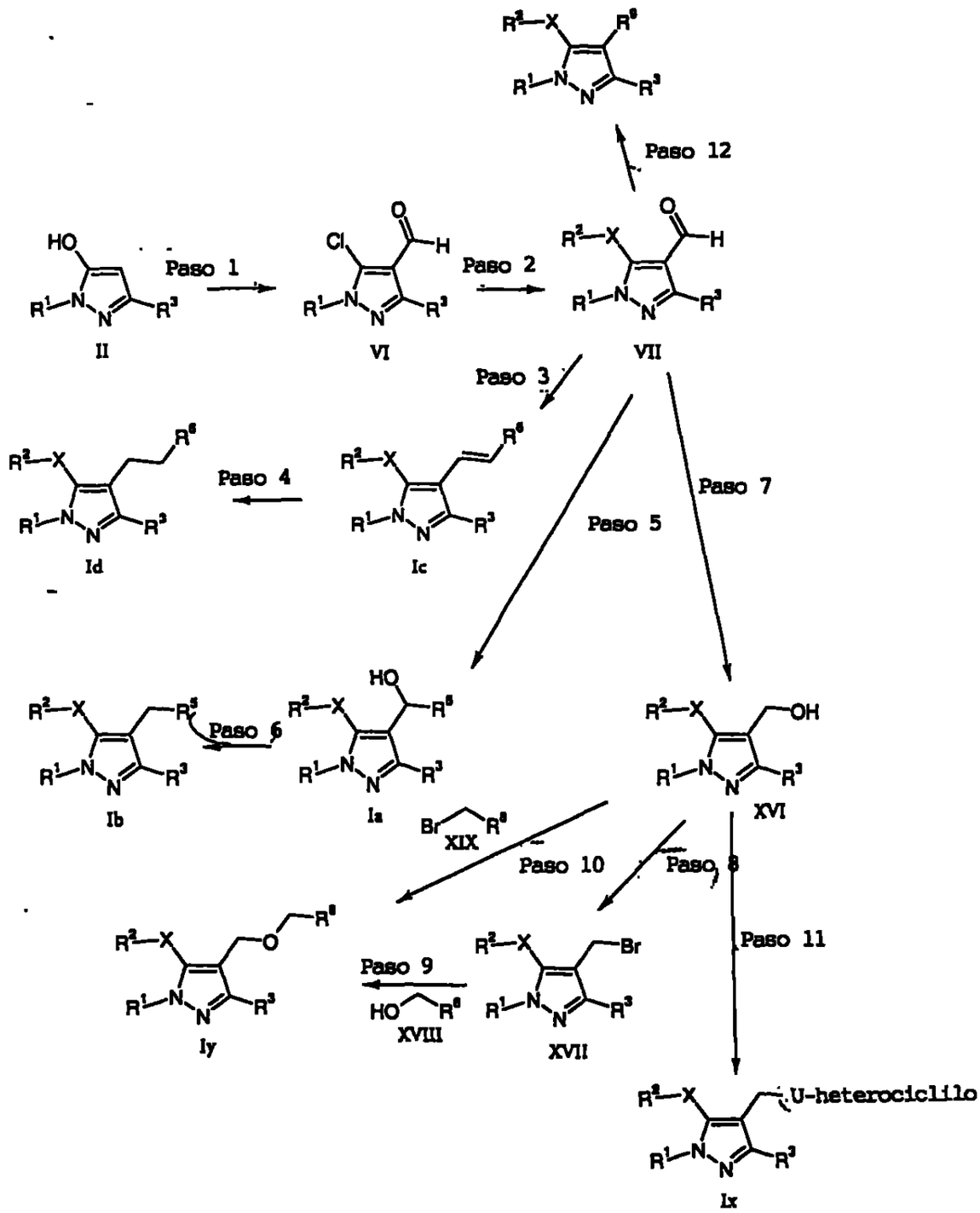
La reacción de reducción también se puede realizar en presencia de NaI, $(CH_3)_3SiCl$ y HBr o tal como se describe en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons). Cuando el grupo hidroxi se convierte en un grupo saliente tal como un mesilato o sulfonato, preferiblemente un mesilato, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de Zn y ácido acético (descritos en J. E. Lynch et al., J. Org. Chem.,

1997, 62, 9223-9228).

Opcionalmente el derivado oxo del compuesto de fórmula V se reduce directamente al correspondiente compuesto metileno de fórmula Ib. Tales métodos para la reducción directa son por ejemplo la reducción de Clemmensen, la reducción de Wolff-Kishner, hidrogenólisis de tioacetales o reducción usando trialquilsilano tal como trimetilsilano, trietilsilano o tripropilsilano, preferiblemente trietilsilano disuelto en ácidos minerales tales como ácido trifluoroacético (TFA).

En el sexto paso de reacción, los grupos metil hidroxi del compuesto de fórmula Ia se convierten en los correspondientes grupos fluorometileno para obtener el compuesto de fórmula Iz. La reacción se lleva a cabo mediante tratamiento del compuesto de fórmula Ia con un agente fluorante apropiado tal como un trifluoruro de dialquilaminosufuro $(R^7)_2NSF_3$ de fórmula XIV, en donde R^7 puede ser C_{1-4}-alquilo (por ejemplo etilo) o $(R^7)_2N$ puede ser un grupo amino cíclico (por ejemplo morfolina). El agente fluorante está disponible comercialmente (por ejemplo trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) o se puede sintetizar de acuerdo con los métodos conocidos en el campo. La reacción de fluoración se puede realizar tal como se describe en los libros de texto de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons).

ESQUEMA DE REACCIÓN 2:



en donde R^1, R^2, R^3, U y X son tal como se han definido

para compuestos de fórmula I, R^5, R^6 y R^8 son arilo o heterociclilo y R^9 es CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino).

En el esquema de reacción 2, el primer paso de reacción se realiza en que los derivados 5-hidroxi pirazol de fórmula II (disponible comercialmente o sintetizado mediante un método convencional conocido por aquellos entendidos en el tema tal como se describe en por ejemplo WO 9842678 o J. DeRuiter et al., J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 149) se convierten en 4-carbaldehido 5-clor pirazol derivados de fórmula VI. La reacción que incluye un intercambio hidroxi/cloro en la posición 5 y la introducción de un grupo C(=O)H en la posición 4 del pirazol se realiza convenientemente con formamida disustituida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-metilfenilformamida o N,N-difenilformamida en presencia de $POCl_3$ o de acuerdo con la reacción de Vilsmeier. La reacción se realiza bajo una atmosfera inerte tal como nitrógeno o argón a una temperatura de reacción desde temperatura ambiente a temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción de alrededor de 50°C y alrededor de 150°C. Opcionalmente, la reacción se puede realizar en un solvente orgánico inerte tal comom éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico o dioxano), solventes apróticos polares tal como dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilacetamida hidrocarburos N, halogenados (por ejemplo diclorometano o triclorometano), hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano,. metil ciclohexano, decaline, benceno, tolueno, o-xileno, m-

xileno o p-xileno) o una mezcla de l s solventes citados. La reacción de cloración también se puede realizar de acuerdo con el método descrito para el esquema de reacción 1 (paso 2) con un agente clorante tal como $(COCl)_2$, HCl, PCl_5, PCl_3 o $SOCl_2$. La introducción del grupo C(=O)H (reacción de formilación) al derivado pirazol también se puede realizar de acuerdo a los métodos conocidos en los libros de química orgánica (J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons). Tales métodos son por ejemplo la reacción de Friedel-Crafts, reacción de Vilsmeier-Haack, reacción de Gattermann, reacción de Gattermann-Koch, reacción de Hoeben-Hoesch o reacción de Reimer-Tiemann.

En el segundo paso de reacción, el compuesto de fórmula VI reacciona con R^2SH o con R^2OH (ambos agentes están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos conocidos de los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons) en donde R^2 es tal como se define para compuestos de fórmula I para obtener el derivado pirazol de fórmula VII. La reacción se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito para el esquema de reacción 1 (paso 3).

En el tercer paso de la reacción, la función aldehido del compuesto de fórmula VII reacciona vía una reacción de Wittig-Horner con dialquil fosfonato de fórmula $(EtO)_2P(=O)(CH_2)_nR^6$ en donde n es un múmero 1, 2 o 3 para un compuesto olefina de fórmula Ic. La reacción se lleva a

cabo de forma similar a los métodos descritos en la literatura, por ejemplo en presencia de una base fuerte tal como n-BuLi o preferiblemente hidruro sódico en un solvente orgánico por ejemplo éteres anhidros tales como éter dietílico, éter dibutílico, dioxano, preferiblemente tetrahidrofurano anhidro bajo atmosfera inerte tal como nitrógeno o argón a una temperatura de reacción de 0°C a 80°C, preferiblemente a una temperatura de reacción de 5°C y alrededor 50°C. Opcionalmente, los compuestos olefina de fórmula Ic se pueden obtener mediante otras reacciones de acoplamiento por ejemplo la reacción de Wittig.

En el cuarto paso de reacción, el grupo olefina del compuesto de fórmula Ic se hidrógena al correspondiente compuesto de fórmula Id. La reacción se lleva a cabo de modo similar a los métodos descritos en la literatura, por ejemplo bajo hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en un solvente apropiado a una temperatura de reacción de 0°C a 80°C, preferiblemente a una temperatura de reacción de entre alrededor de 5°C y alrededor de 50°C. La presión de hidrógeno puede ser desde alrededor de 0 atm y alrededor de 100 atm, preferiblemente entre 0 atm y alrededor de 50 atm y más preferiblemente entre 0 atm y alrededor de 20 atm. El catalizador de hidrogenación usado para esta reacción puede ser uno de los catalizadores comúnmente conocido tales como metales nobles (por ejemplo Pt, Pd o Rh) en materiales de soporte tales como carbón activo o Al_2O_3, o generalmente tal como se describe en los libros de química orgánica por ejemplo J. March (1992),

"Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4th ed. John Wiley & Sons). Los catalizadores de hidrogenación preferidos son Pd en carbón activo o Raney-Nickel. Los solventes apropiados para la reacción de hidrogenación son solventes orgánicos tales como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, octanol o ciclohexanol), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico o dioxano), cetonas (por ejemplo acetona, butanona o ciclohexanona), solventes apróticos polares tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilacetamida N, ésteres (por ejemplo acetato de etilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano o triclorometano), hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, metil ciclohexano, decaline, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno) o una mezcla de los solventes mencionados. Los solventes preferidos son ésteres, el solvente más preferido es acetato de etilo.

En el quinto paso de reacción, el pirazol de fórmula VII se deriva con un reactivo de Grignard R^5MgHal de fórmula XV, en donde R^5 es arilo o heterociclilo tal como se define para los compuestos de fórmula I y Hal representa cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro (disponible comercialmente o sintetizado de acuerdo con los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª ed. John Wiley and Sons) para obtener el correspondiente derivado hidroxi-metil-pirazol sustituido de fórmula Ia. La reacción de derivación se realiza convenientemente en un

solvente inerte por ejemplo éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico, dioxano, diglima o una mezcla de los solventes mencionados, preferiblemente tetrahidrofurano a una temperatura de reacción de entre alrededor de -10°C y alrededor de 60°C, preferiblemente a una temperatura de reacción entre alrededor de 0°C y alrededor de 40°C, más preferiblemente a temperatura ambiente. En general, la reacción de derivación también se puede llevar a cabo tal como se describe en los libros de química organica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons. En lugar de un reactivo de Grignard R^5MgHal de fórmula XV se puede usar también igual de bien el correspondiente reactivo de litio de fórmula LiR^5.

En el sexto paso de reacción, la reacción de reducción se lleva a cabo tal como se describe en el esquema de reacción 1 (paso 5) o también se puede realizar en presencia de P_2I_4 tal como se describe en EP 0627423.

Para la síntesis de compuestos de fórmula I en donde R^1, R^2, R^3 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 y A es CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi) o CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), compuestos de fórmula VII se convierten vía una reacción de reducción y la siguiente eterificación en los compuestos correspondientes de fórmula I en donde R^1, R^2, R^3 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 y A es CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo) o CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo). Ambas reacciones se conocen en los libros de química

orgánica por ejempl de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons). Por ejemplo los compuestos de fórmula VII son primero reducidos con un agente reductor apropiado (por ejemplo $NaBH_4$ en un solvente alcoholico tal como metanol) al correspondiente derivado alcohol y después se hace reaccionar con un aril-C_{1-4}-alquil-haluro o heterociclilo-C_{1-4}-alquil-haluro bajo condiciones básicas (por ejemplo NaH en un solvente polar aprótico tal como DMF) a los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^1, R^2, R^3 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 y A es CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo) o CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo).

La reacción anterior está descrita en más detalle en los pasos 7-9.

En el séptimo paso de la reacción, el aldehído de fórmula VII se reduce en presencia de un agente reductor para obtener el correspondiente derivado hidroxi-metilo de fórmula XVI. Los agentes reductores usados convenientemente para la reacción son preferiblemente borhidruro sódico o otros agentes reductores tal como borhidruro de litio, triacetoxiborhidruro de sodio, hidrógeno sobre un catalizador o agentes reductores conocidos en el campo se aplican de acuerdo con los métodos conocidos descritos en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª ed. John Wiley and Sons. La reacción de reducción se realiza convenientemente en un solvente

orgánico por ejemplo solventes alcoholicos tales como metanol, etanol, propanol, butanol, octanol o ciclohexanol, preferiblemente metanol o etanol o éteres tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico, dioxano o diglima, preferiblemente tetrahidrofurano o una mezcla de los solventes mencionados tales como metanol y tetrahidrofurano o etanol y tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de entre alrededor de -10°C y alrededor de 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente. La reacción de reducción también se puede realizar tal como se describe en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons.

En el octavo paso de reacción, la función hidroxi-metilo de un compuesto de fórmula XVI se convierte en el correspondiente derivado bromo-metilo de fórmula XVII de acuerdo con procedimientos estándar de acuerdo con métodos de los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons. Un método posible para la preparación de un derivado de bromuro de fórmula XVII es usando tetrabromometano en presencia de trifenilfosfina en diclorometano, a temperatura ambiente.

En el noveno paso de reacción, el bromuro de fórmula XVII reacciona con arilmetanol o un compuesto heterociclil-metanol $HOCH_2R^5$ de fórmula XVIII para obtener el correspondiente derivado de pirazol de fórmula Iy. La

reacción se realiza convenientemente de acuerdo con los métodos conocidos de los libros de química orgánica p r ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª ed. John Wiley and Sons). La reacción se realiza por ejemplo en presencia de una base tal como hidruro sódico, hidruro de litio, carbonato potásico o trietilamina en un solvente orgánico apropiado tal como tetrahidrofurano (THF) o solventes polares apróticos como dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), preferiblemente DMF o THF, a una temperatura de reacción entre alrededor de -10°C y alrededor de 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

En el décimo paso de reacción, el bromuro, el derivado de hidroxi-metil pirazol $BrCH_2R^8$ de fórmula XVI se convierte directamente en el correspondiente derivado de pirazol de fórmula Iy. La reacción se realiza de acuerdo a procedimientos estándar de acuerdo con los métodos conocidos de los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons. Un método posible para la preparación del derivado de pirazol de fórmula Iy es la reacción del derivado de hidroxi-metil pirazol de fórmula XVI con un arilmetilbromuro o un compuesto heterociclil-metilbromuro de fórmula XIX en presencia de una base. La reacción se puede realizar preferiblemente en un solvente orgánico tal como solventes apróticos polares como N,N-dimetilacetamida o N,N-

dimetilformamida (DMF), diclorometano tetrahidrofurano usando una base tal como hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro de potasio, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o aminas orgánicas tales como trietilamina, morfolina o un N-alquil morfolina tal como N-metilmorfolina a una temperatura de reacción entre alrededor de -10°C y alrededor de 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

En el onceno paso de reacción, el derivado hidroxi-metil pirazol de fórmula XVI se convierte vía la reacción de Mitsunobu en los corresondientes compuestos de fórmula Ix. La reacción es conocida por aquellos entendidos en el tema (D. L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, 28, 127; O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1). La reacción se lleva a cabo en presencia de trialquil- o triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, y un reactivo de fórmula RC(O)N=NC(O)R [R= alcoxilo o dialquilamino], tal como azodicarboxilato de dietilo. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico apropiado tal com diclorometano, tetrahidrofurano (THF) o solventes polares apróticos como N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), preferiblemente DMF o THF, a una temperatura de reacción entre alrededor de -10°C y alrededor de 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

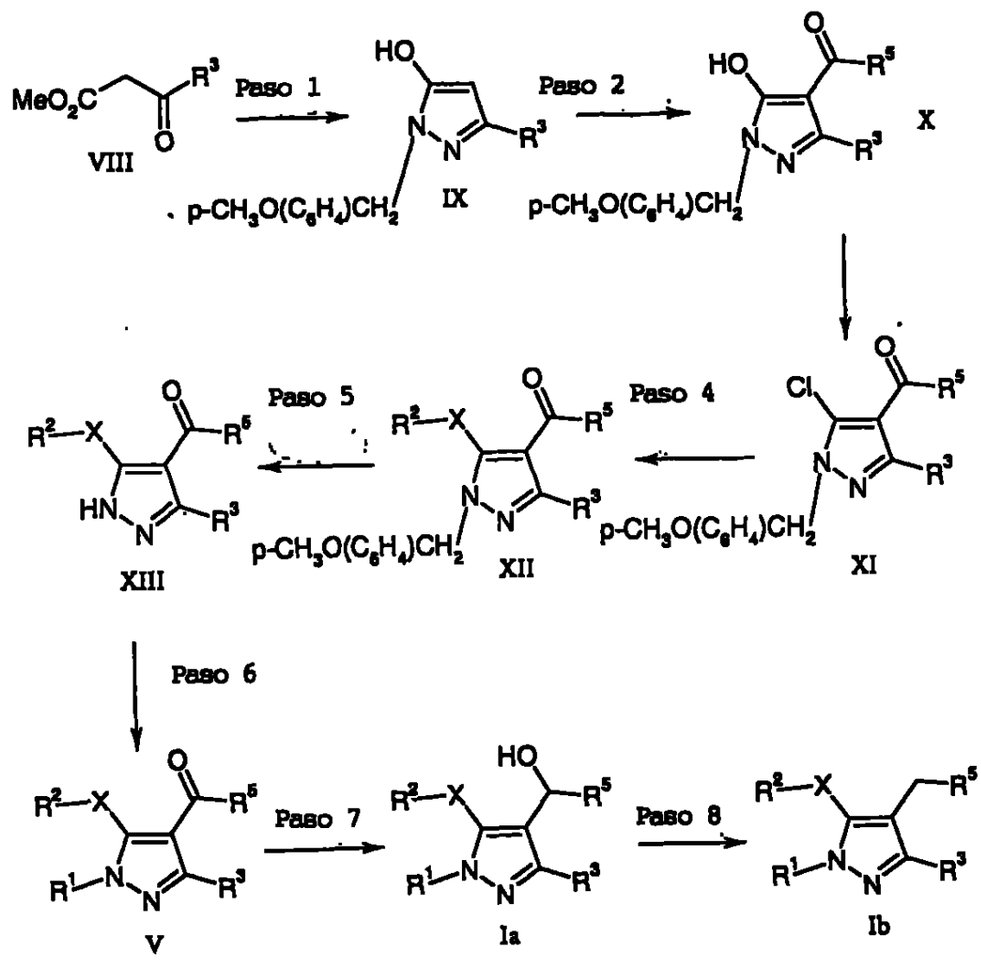
Los compuestos de fórmula Ix, en donde U es S se sintetizan partiendo del intermediario bromometilo XVII, usando una reacción de alquilación con un mercapto heterociclo (tio heterociclo de fórmula Het-SH). Esta

heterociclo (tio heterociclo de fórmula Het-SH). Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos estándar de acuerdo con los métodos conocidos en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons. . La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico tal como un solvente polar aprótico como N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano o tetrahidrofurano usando una base tal comom hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro de potasio, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o aminas orgánicas tal como trietilamina, morfolina o una N-alquil morfolina tal como N-metilmorfolina a una temperatura de reacción entre alrededor de -10°C y alrededor de 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

En el doceavo paso de reacción, el compuesto de fórmula VII se convierte vía una reacción de aminación reductora en los correspondientes compuestos de fórmula Iw en donde R^1, R^2, R^3 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 y R^9 es CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino). La reacción de aminación reductora es conocida en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons). Por ejemplo el compuesto de fórmula VII reacciona con un derivado de aril amina para dar el correspondiente derivado de imina y la siguiente reacción de reducción con por ejemplo $NaBH(OAc)_3$

son tal como se han definido en la reivindicación 1 y R^9 es CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino). Opcionalmente, la amina secundaria se puede alquilar con un haluro de C_{1-4}-alquilo para dar los correspondientes compuestos C_{1-4}-alquilados de fórmula Iw. La reacción de alquilación se conoce en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons).

Esquema de reacción 3:



en donde R^1, R^2, R^3 y X son tal como se definen para los

compuestos de fórmula I y R^5 es arilo o heterociclilo. En el esquema de reacción 3, el primer paso de reacción se realiza en que p-$CH_3O(C_6H_4)CH_2NHNH_2 \cdot 2HCl$ (preparación ver ejemplo 3) reacciona con compuestos de fórmula VIII para obtener derivados de pirazol de fórmula IX. La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato magnésico, carbonato cálcico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido magnésico, hidróxido cálcico, $N(CH_3)_3$, $N(C_2H_5)_3$, $N(n\text{-}C_3H_7)_3$, $N(i\text{-}C_3H_7)_3$, preferiblemente una trialquilamina, en un solvente apropiado tal como hidrocarburos halógenados (por ejemplo diclorometano o triclorometano) o hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, metil ciclohexano, decaline, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno), preferiblemente tolueno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción desde temperatura ambiente a temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción entre alrededor de 50°C y alrededor de 150°C.

En el segundo paso de reacción, el compuesto de formula IX reacciona con R^5COCl (disponible comercialmente sintetizado de acuerdo a los métodos conocidos en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons) en donde R^5 es tal como se han definido antes en un solvente apropiado para obtener un derivado oxo pirazol 4-sustituido de fórmula X. La reacción se realizó bajo las mismas condiciones

descritas para el esquema de reacción 1 (paso 1). En el tercer paso de reacción la posición 5-hidroxilo de compuestos de fórmula X o se clora con un agente clorante tal como $(COCl)_2$, HCl, PCl_5, PCl_3, $SOCl_2$ o $POCl_3$ para obtener derivados 5-cloro-pirazol de fórmula XI. Convenientemente la reacción se puede llevar a cabo con $POCl_3$ a una temperatura de reacción entre alrededor de 0°C y alrededor de temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente entre 5°C y alrededor de 100°C. La reacción se puede realizar bajo una atmósfera inerte tal com nitrógeno o argón y en un solvente orgánico tal como por ejemplo éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico o dioxano), hidrocarburos halógenados (por ejemplo diclorometano o triclorometano), hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, metil ciclohexano, decaline, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno) o una mezcla de los solventes mencionados.

En el cuarto paso de reacción, el compuesto de fórmula XI reacciona con R_2SH o con R_2OH (ambos agentes están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos conocidos en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons) en donde R^2 es tal como se define para los compuestos de fórmula I para obtener el derivado pirazol de fórmula XII. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado en presencia de una base tal como n-BuLi, hidruro sódico, trialquilamina tal como trimetilamina

o trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato magnésico, carbonato cálcico, preferiblemente carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado en presencia de una base tal como hidruro sódico, trialquilamina tal como trimetilamina o trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato magnésico, carbonato cálcico, preferiblemente carbonato potásico. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura de reacción de 0°C a temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y alrededor de 180°C. Los solventes apropiados para la reacción son THF o solventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), preferiblemente DMF.

En el quinto paso de reacción, el compuesto de fórmula XII reacciona con ácido trifluoroacético para eliminar el grupo 4-metoxi-bencilo del derivado pirazoly para proporcionar el compuesto pirazol desprotegido de fórmula XIII. La reacción también se puede realizar en ácidos minerales tales como HCl en un solvente apropiado tal como dioxano, éter etílico acetato o metanol. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de reacción desde temperatura ambiente a temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción entre 40°C y alrededor de 50°C. La reacción se puede realizar también opcionalmente bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón en un solvente orgánic

tal como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, octanol o ciclohexanol), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico o dioxano), cetonas (por ejemplo acetona, butanona ciclohexanona), ésteres (por ejemplo acetato de etilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano o triclorometano), hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, metil ciclohexano, decaline, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno) o mezclas de los solventes mencionados anteriormente.

En el sexto paso de reacción, el compuesto de fórmula XIII reacciona con un agente alquilante de fórmula R^1L en donde L es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato, para obtener derivados de pirazol N-sustituidos de fórmula V. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente apropiado bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico, hidruro de litio, preferiblemente hidruro sódico. La temperatura de reacción es preferiblemente desde 0°C a temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción entre 10°C y alrededor de 150°C. Los solventes apropiados para la reacción son solventes aproticos polares secos tales como THF, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), preferiblemente DMF.

En el séptimo paso de reacción, el grupo oxo del compuesto de fórmula V se reduce para obtener el

correspondiente compuesto hidroxi de fórmula Ia. La reacción se lleva a cabo bajo las mismas condiciones descritas para el esquema de reacción 1 (paso 4).

En el octavo paso de reacción el grupo metil hidroxi de un compuesto de fórmula Ia se reduce además al correspondiente grupo metileno para obtener el compuesto de fórmula Ib. La reacción se realiza bajo las mismas condiciones descritas para el esquema de reacción 1 (paso 5).

La síntesis de compuestos de fórmula I en donde R^1 es acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo o fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, R^2, R^3 y X son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I y R^5 es arilo o heterociclilo se realiza preferiblemente en aquellos compuestos de fórmula XIII que son acilados o sulfonilados para dar los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^1 es acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo o fenilsulfonilo opcionalmente sustituido. La reacción de acilación o sulfonilación son concocidas en los libros de química orgánica por ejemplo de J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4ª ed. John Wiley & Sons). Los pasos de reacción adicionales se realizan de acuerdo con la reacción tal como se describe en el esquema de reacción 3.

Tal como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula I y los ésteres hidrolizables o éteres del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana tanto *in vitro* como *in vivo*, y

se puede usar en el control o prevención de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La actividad de los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se puede demostrar con los siguientes métodos de ensayo.

Método de Ensayo: Ensayo de la transcriptasa reversa VIH-1: Determinación de IC_{50} del inhibidor

El ensayo de la transcriptasa reversa VIH-1 se realizó en placas de 96 pocillos Millipore filtermat NOB50 usando enzima recombinante purificada y cebador-molde oligo$(dT)_{16}$/poli(rA) en un volumen total de de 50 µL. Los constituyentes del ensayo fueron Tris 50 mM /HCl, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 6 mM, dTTP 5 µM, [^{3}H]dTTP 0,1 µCi, poli (rA) 5 µg/ml pre hibridado con oligo $(dT)_{16}$ 2,5 µg/ml y un rango de concentraciones de inhibidor en una concentración final de DMSO 10%. Las reacciones se iniciaron por adición de transcriptasa reversa VIH-1 5 nM y tras incubación a 37°C durante 30 min. La reacción se paró por adición de 50 µl de hielo TCA 20% y se dejó precipitar a 4°C durante 30 min. Los precipitados se recogieron aplicando vacío a la placa y se lavó secuencialmente con 2 x 200 µl de TCA 10% y 2 x 200 µl de etanol 70%. Finalmente las placas se secaron y se midió la radioactividad en un Wallac Microbeta 1450 tras la adición de 15 µl de líquido de centelleo por pocillo. Las IC_{50} se calcularon representando el % de inhibición versus el log_{10} de las concentraciones de inhibidor.

Método de ensayo antiviral:

La actividad antiviral anti-VIH se evaluó usando una adaptación del método de Pauwels et al. {Pauwels et al., 1988, J Virol Methods 20:309-321}. El método se basa en la capacidad de los compuestos para proteger los linfocitos T linfoblastoides infectados con VIH (linfocitos MT4) de la muerte celular mediada por la infección. El punto final del ensayo se calculó como la concentración de compuesto a la que la viabilidad celular del cultivo se conserva en un 50% ('concentración inhibidora 50%', IC_{50}). La viabilidad celular de un cultivo se determinó mediante la recogida de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio soluble y de color amarillo (MTT) y su reducción a una sal formazan insoluble de color púrpura. Tras la solubilización se emplearon métodos espectrofotométricos para medir la cantidad de producto formazan.

Los linfocitos MT4 se prepararon en un crecimiento en fase logarítmica y se usó un total de 2 x 10^6 células infectadas con la cadena HXB2 de VIH en una multiplicidad de 0,0001 unidades infecciosas de virus por célula en un volumen total de entre 200-500 microlitros. Las células se incubaron con virus durante 1 hora a 37°C tras la eliminación del virus. Las células entonces se lavaron en una solución tampón fosfato 0,01 M pH 7,2 antes de ser resuspendidas en un medio de cultivo para incubación en un cultivo con diluciones seriadas del compuesto a ensayar. El medio de cultivo usado fue RPMI 1640 sin rojo de fenol, complementado con penicilina, estreptomicina, L-glutamina y

suero de ternera fetal 10% (GM10).

Los compuestos del ensayo se prepararon como soluciones 2 mM en dimetil sulfóxido (DMSO). Se prepararon 4 réplicas, diluciones a la mitad-2 en série en GM10 y se pusieron cantidades de 50 microlitros en placas de 96 pocillos en una concentración nanomolar final de 625-1,22. Entonces se añadió a cada pocillo 50 microlitros de GM10 y $3,5x10^4$ células infectadas. También se prepararon los cultivos control que no contenían células (blanco), células sin infectar (viabilidad del 100%; 4 réplicas) y células infectadas sin compuesto (muerte de células mediada p r virus total; 4 réplicas). Los cultivos entonces se incubaron a 37°C en una atmósfera húmeda de CO_2 5% en aire durante 5 días.

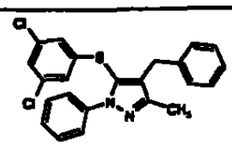
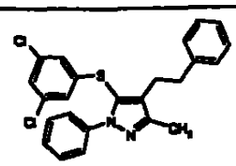
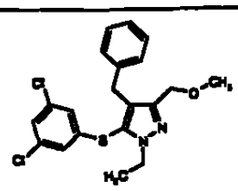
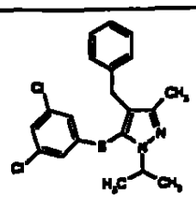
Una solución en fresco de MTT 5 mg/ml se preparó en una solución tampón 0,01 M, pH 7,2 y se añadió 20 microlitros a cada cultivo. Los cultivos además fueron incubados como antes durante 2 horas. Entonces se mezclaron pipeteando arriba y abajo 170 microlitros de Triton X-100 en isopropanol acidificado (Triton X-100 10% v/v en una mezcla 1:250 de HCl concentrado en isopropanol). Cuando el déposito de formazan fue totalmente solubilizado mediante agitación adicional, la absorbancia (DO) de los cultivos se midió a una longitud de onda de 540 nm y 690 nm (las lecturas a 690 nm se usaron como blancos para los artefactos entre las paredes). El porcentaje de protección de cada cultivo tratado se calculó a partir de la ecuación:

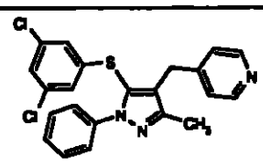
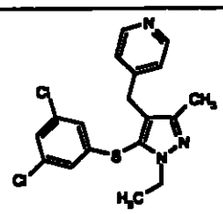
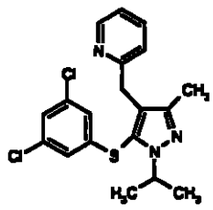
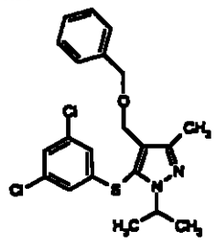
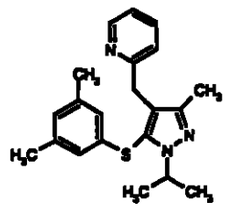
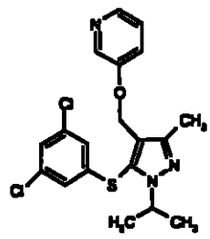
%protección=

$$\frac{(\text{DO cultivos tratados con fármaco}) - (\text{DO cultivos control del virus sin tratar})}{(\text{DO cultivos no infectados}) - (\text{DO cultivos control de virus sin tratar})} \times 100\%$$

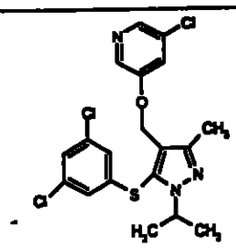
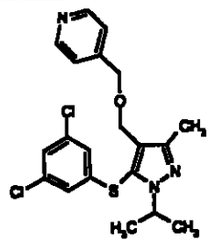
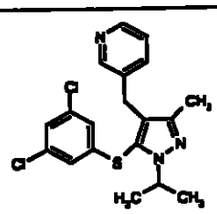
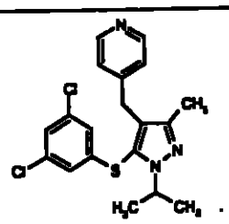
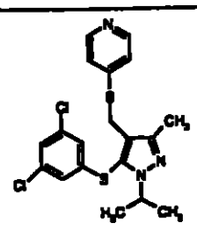
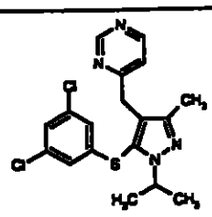
La IC_{50} se puede obtener a partir de las representaciones gráficas del porcentaje de protección versus el $\log_{10}$ de la concentración de fármaco.

En ambos ensayos, el rango de actividad de los compuestos de fórmula I desde una IC_{50} de alrededor de 0,5 hasta alrededor de 10000 nM o 0,5 hasta alrededor de 5000 nM, teniendo los compuestos preferidos un rango de actividad desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 750 nM, más preferiblemente entre alrededor de 0,5 a 300 nM, y más preferiblemente alrededor de 0,5 a 50 nM.

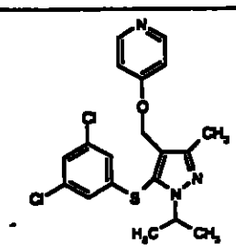
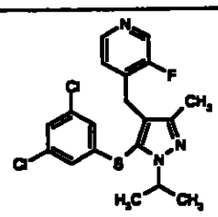
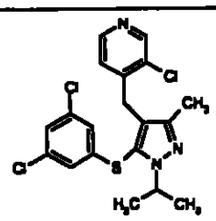
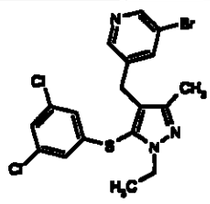
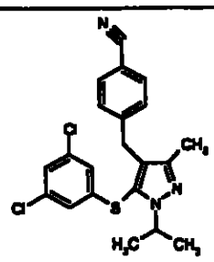
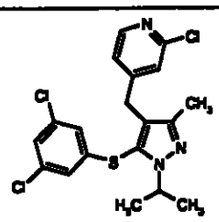
ESTRUCTURA	IC_{50} TR [nM]	IC_{50} VIH [nM]
	2060	403
	3420	592
	8040	453
	270	24

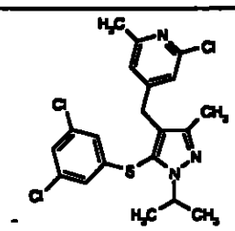
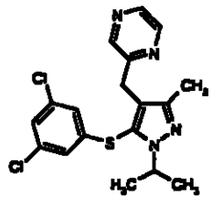
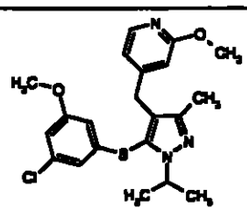
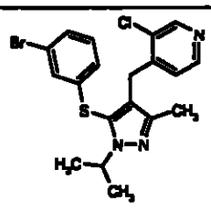
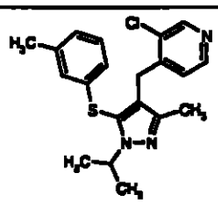
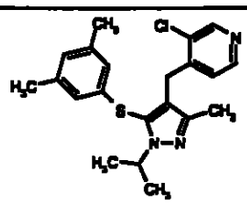
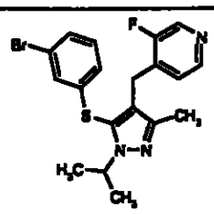
	105	36
	84	9
	1070	75
	349	100
	950	64
	313	110

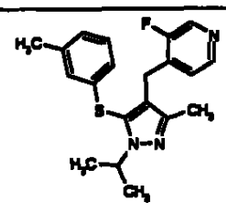
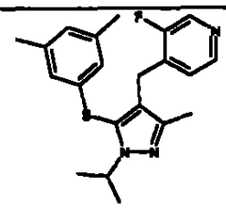
~~A51~~
147

	650	203
	112	3.6
	572	14.6
	76	2.7
	292	34.1
	456	13.5

~~152~~
148

	252	20
	373	11.1
	177	51.7
	398	124
	176	11.9
	109	15

	880	28
	270	13.9
	298	31.5
	5200	-
	1082	-
	607	-
	463	19

	480	19
	90	8.1

Los derivados de pirazol proporcionados por la presente invenciónson útiles en el tratamiento terapéutico de un ser humano o animal, éstos son especialmente útiles como inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana. Por consiguiente, los presentes derivados de pirazol son sustancias activas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de dichas enfermedades.

Éstos se pueden usar como medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades virales, enfermedades o alteraciones del sistema inmune, enfermedades bacterianas, enfermedades de parásitos, enfermedades inflamatorias, enfermedades vasculares hiperproliferativas, tumores, y cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprendan el mismo son útiles como agentes quimioterapéuticos, inhibidores de

la replicación viral y son moduladores del sistema inmune, y se pueden usar para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) otras enfermedades víricas tales como infecciones retrovirales (tanto sólo o en combinación con otros agentes anti-virales tales como interferón o derivados del mismo, tales como conjugados con polietilenglicol).

Se pueden usar sólos o en combinación con otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un inmunosupresor, un agente quimioterapéutico, un agente anti-viral, un antibiótico, un agente anti-parásitario, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-fúngico y/o un agente anti-hiperproliferación vascular.

Los productos de acuerdo con la invención se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas que contienen éstos o sus sales en una mezcla con un material vehículo inorgánico u orgánico farmacéutico que sea aconsejado con la administración enteral o parenteral, tales como por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Las preparaciones farmacéuticas sen pueden presentar en forma sólida por ejemplo como comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas o en forma líquida por ejemplo como soluciones, suspensiones o emulsiones. Éstos se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes o humectantes, sales para variar la presión osmótica,

anestésicos o tampones. Los compuestos de fórmula I y sus sales entran en consideración para administración oral y para éste propósito fueron por consiguiente formulados.

La cantidad de compuesto de fórmula I requerido para el tratamiento de enfermedades víricas, especialmente enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras enfermedades virales dependerá del número de factores incluyendo la gravedad de la enfermedad y la identidad, sexo y peso del receptor y estará finalmente fijada por el médico asistente. En general, no obstante, una dosis efectiva aconsejada entra dentro del rango de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el rango de 0,5 a 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día y más preferiblemente en el rango de 1,0 a 30 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis óptima es de alrededor de 5 a 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas en intervalos apropiados durante el día, preferiblemente uno, dos, tres, cuatro o cinco sub-dosis y más preferiblemente una, dos o tres sub-dosis. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosis individuales, por ejemplo que contengan de 1 a 1500 mg, preferiblemente de 100 a 1400 mg, más preferiblemente de 400 a 1000 mg de ingrediente activo por forma de dosis individual.

La dosis de los compuestos de fórmula general I y de

las sales compatibles farmacéuticamente del mismo con bases puede variar dentro de amplios límites y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales del paciente y del patógeno a controlar.

Tal como se mencionó antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente compatible del mismo son del mismo modo objeto de la presente invención, además también un proceso para la producción de tales medicamentos, que se caracteriza por tener uno o más compuestos de fórmula general I o sales compatibles farmacéuticamente del mismo y, si se desea, una o más sustancias activas terapéuticamente en una forma de administración galénica.

Es preferible administrar el compuesto de fórmula I en forma de formulación farmacéutica. La formulación de la presente invención comprende al menos un ingrediente activo de fórmula I junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos. Las formulaciones para administración oral pueden ser cápsulas, sellos o comprimidos que cada un contiene una cantidad pre-determinada de ingrediente(s) activo(s) se pueden preparar por cualquier método bien conocido en el arte farmacéutico. Así como los ingrediente(s) activo(s) la formulación oral puede contener un agregante (por ejemplo povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un disgregante (por ejempl glicolato de almidón sódico, povidona interconectada,

carboximetil celulosa sódica interc nectada) o un agente dispersante. Las formulaciones para uso oral también pueden incluir agentes tamponantes o neutralizadores de la acidez estomacal.

En los siguientes ejemplos las abreviaciones usadas tienen el siguiente significado:

MS	espectroscopia de masas
ES	electroespray
EI	impacto electrónico
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ta	temperatura ambiente
min	minuto(s)
h	hora(s)

Todas las temperaturas se dan en grados Celssius (°C).

El espectro de RMN descrito se registró en un espectrómetro Bruker DRX 400 MHz con el equipo de temperatura de sonda a 300 K.

El espectro de masas indicado por (M+; EI), se registró en condiciones de impacto electrónico (EI), en un THERMOQUEST MAT95 S con una fuente de temperatura a 200°C. Otro espectro de masas se registró en condiciones de espectro de ionización de electroespray (ESI), en una de las siguientes máquinas;

a) THERMOQUEST SSQ 7000 [Solventes TFA 0,085% en acetonitrilo/agua 90%; porcentaje de flujo 100 microlitros/minuto; capilaridad 250°C; voltaje espray 5 KV;

cámara de gas 80 psi], o

b) sistema LC-MS (cromatografía líquida acoplada a espectro de masas) THERMOQUEST TSQ 7000 ELECTROSPRAY o MICROMASS PLATFORM ELECTROSPRAY [Solventes TFA 0,1% en agua o TFA 0,085% en acetonitrilo/agua 90% o TFA 0,085% en acetonitrilo].

Los compuestos, siempre que se preparen mediante l s procesos de la presente invención también son objeto de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención:

Ejemplo 1

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol

Una solución que contenía 80mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol y 641 µl de trietilsilano en 2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró, se diluyó con 10 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extraj dos veces con 10 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/esencia de petróle 40°-60°C (1:10) durante la elusión para dar 60 mg de 4-bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol en forma de goma incolora. Espectro de masas (EI) m/z 424 $[M]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6) 2,26 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,35-7,48

(m, 5H).

El material de partida [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol se preparó tal como sigue:

(A) Una solución que contiene 2,0 g de 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (disponible comercialmente por ejemplo Aldrich 15,660-4) en 4ml de oxicloruro fosfórico se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 30 min. La mezcla se puso en 40ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con 30ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó para dar 2,0 g de (5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanona en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

(B) Una solución que contenía 2,0 g de (5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanona, 2,0 g de 3,5-diclorotiofenol y 1,7 g de carbonato potásico en 50 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 60°C durante 19 h. La mezcla se particionó entre 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando metanol/diclorometano durante la elusión para dar 2,2 g de [5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de aceite amarillo. Espectro de masas (ES) m/z 439 $[M+H]^+$, 480 $[M+H+CH_3CN]^+$.

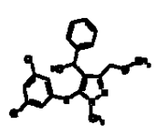
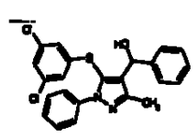
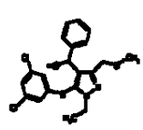
(C) Una solución de 100 mg de [5-(3,5-

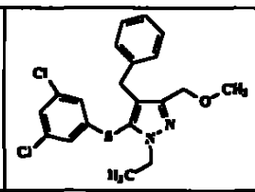
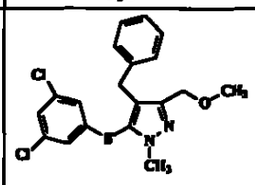
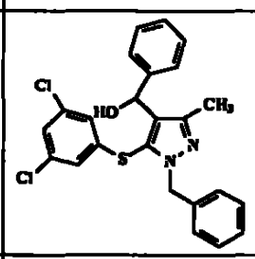
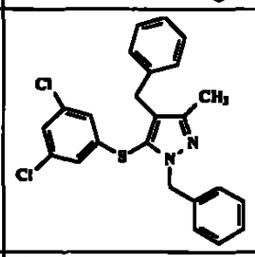
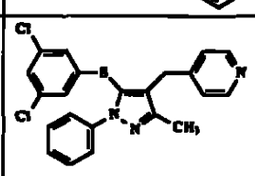
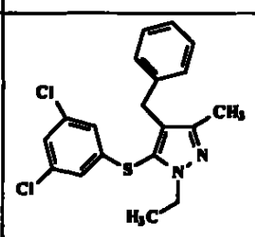
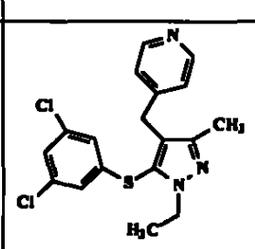
diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona y 23 mg de borhidruro sódico en 5 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se diluyó con 4 ml de agua y se extrajo cuatro veces con éter dietílico. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/esencia de petroleo 40°-60°C durante la elusión para dar 84 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol en forma de goma incolora. Espectro de masas (EI) m/z 440 $[M]^+$.

Ejemplos 2-11

Los compuestos mostrados en la tabla 2 se prepararon en un modo análogo al descrito en el ejemplo 1:

Tabla 2

Ej	Estructura	Nombre	MS(ES) $(M+H)^+$
2		[5-(3,5-Diclorofenil-tio)-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol	408 (M^+; EI)
3		5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol	440 (M^+; EI)
4		[5-(3,5-Diclorofenil-tio)-1-etil-3-(metoxi-metil)-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol	422 (M^+; EI)

5		4-bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol	406 (M^+; EI)
6		4-bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metoximetil-1-metil-1H-pirazol	322 (M^+; EI)
7		5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol	455
8		1,4-dibencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol	439
9		4-[5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol	426
10		4-bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-1H-pirazol	376 (M^+; EI)
11		4-[5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-metil)-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol	377 (M^+; EI)

Ejemplo 12

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-4-(2-feniletil)-1-fenil-1H

pirazol

Una suspensión que contiene 95 mg de 5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol y 75 mg de paladio 10% en carbón activo en 10 ml de acetato de etilo se agitó bajo hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 40 h. La suspensión se filtró en Celite® y el filtrado se evaporó para dar 89 mg de 5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-4-(2-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol en forma de goma incolora. Espectro de masas (EI) m/z 438[M]$^+$. ^{1}H-RMN (DMSO-d6) 2,14 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 0 7,09 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,33-7,48 (m, 6H).

El material de partida 5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol se preparó tal como sigue:

(A) Una solución que contiene 1,0 g de 5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ol (disponible comercialmente por ejemplo Aldrich M7,080-0) y 2,1 ml de oxicloruro fosfórico en 10 ml de N,N-dimetilformamida anhidro se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 4 h. La mezcla se puso en 70 ml de hidrógenocarbonato sódico saturado y se extrajo tres veces con 60 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano/metanol durante la elusión para dar 177 mg de 5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído en forma de tiras de color amarillo.

(B) Una solución que contiene 175 mg de 5-cloro-3-

metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído, 142 mg de 3,5-diclorotiofenol y 132 mg de carbonato potásico en 5ml de N,N-dimetilformamida anhidro se agitó bajo nitrógeno a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 8ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano para la elución para dar 164 mg de 5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehido en forma de aceite de color amarillo. Espectro de masas (EI) m/z 362 $[M]^+$.

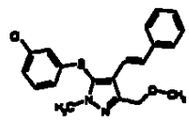
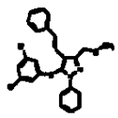
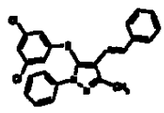
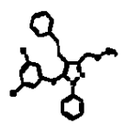
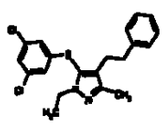
(C) Una solución que contiene 164 mg de 5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehido, 103 mg de bencilfosfonato de dietilo y 27 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/esencia de petroleo 40°-60°C (1:10) para la elusión para dar 162 mg de 5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas (EI) m/z 436 $[M]^+$.

Ejemplos 13-17

Los compuestos mostrados en la tabla 3 se prepararon de un modo análogo al que descrito en el ejemplo 12:

Tabla 3

Ej	Estructura	Nombre	MS(ES) $(M+H)^+$

13		5-(3-Clor feniltio)-3-metoximetil-1-metil-4-estiril-1H-pirazol	371
14		(E)-5-(3,5-Diclorofenil-tio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol	467
15		5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol	436 (M^+;EI)
16		5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol	469
17		5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol	390(M^+;EI)

Ejemplo 18

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol

Una solución que contiene 30 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol en 1 ml de ácido trifluoroacético se trató con 14 µl de trietilsilano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida y entonces el residuo se particionó entre éter dietílico/hidrógenocarbonato sódico saturado y

se extrajo tres veces. El combinado de extractos se lavó con salmuera y se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:7) durante la elusión para dar 15 mg de goma incolora. Espectro de masas (ES)-m/z 391 $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 1,27(d, 6H), 2,20(s, 3H), 3,79(s, 2H), 4,67(m, 1H), 6,82(d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,38(t, 1H).

El material de partida[5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol se preparó tal como sigue:

(A) Una solución que contiene 7,9 ml de hidracina hidrato en 80 ml de etanol se trató con 3,7 ml de 4-metoxibencilcloruro y se calentó a 90°C durante 2,0 h. El solvente se redujo por evaporación bajo presión reducida y entonces el residuo resultante se disolvió en 30 ml de etanol. La solución se acidificó con 30 ml de HCl 5N a 0°C y se separó un precipitado blanco. El sólido blanco se filtró y se secó para dar 2,75 g de dihidrocloruro de (4-metoxibencil)hidracina ($PMBNHNH_2 \cdot 2HCl$), que se usó sin necesidad de purificación.

(B) Una solución que contiene 2,75 g de dihidrocloruro de (4-metoxibencil)hidracina en 50 ml de tolueno se trató con 1,7 ml de trietilamina a temperatura ambiente y entonces se agitó durante 5 min. La mezcla se trató con 1,32 ml de acetoacetato de metilo y se calentó a 100°C durante 15 min. El solvente se evaporó bajo presión

reducida y entonces el residuo se particionó entre diclorometano/ácido cítrico 10% y se extrajo tres veces. El combinado de extractos se lavó con salmuera, entonces se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó para adar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando metanol/diclorometano (1:49) durante la elución para dar 2,3 g de 2-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazol-3-ol en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas (ES) m/z 219 $[M+H]^+$.

(C) Una solución que contiene 1,0 g de 2-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazol-3-ol en 30 ml de dioxano se trató con 679 mg de hidróxido cálcico y 800 µl de cloruro de benzoílo, entonces se calentó a 110°C durante 2 h. A la mezcla se le añadió 20 gotas de agua y la mezcla se calentó durante 2 h adicionales. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se particionó entre diclorometano/ácido cítrico 10%. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, entonces se secaron con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó para dar una aceite de color amarillo. El aceite se purificó un par de veces por cromatografía flash en gel de sílice, inicialmente usando metanol/diclorometano (1:49) para dar un sólido de color rojo, entonces acetato de etilo/hexano (1:1 a 2:1) para las elusiones para dar 400 mg de [5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de unagoma de color amarillo. Espectro de masas (ES) m/z 323 $[M+H]^+$.

(D) Una solución que contiene 400 mg de [5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en 5 ml de oxicloruro fosfórico se calentó a 40°C durante 30 min. La mezcla se puso en hidrógenocarbonato sódico saturado en hielo y se extrajo con diclorometano tres veces. El combinado de extractos se lavó con salmuera y se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:3) para la elusión para dar 170 mg de [5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de goma de color amarillo. Espectro de masas (ES) m/z 341 $[M+H]^+$.

(E) Una solución que contiene 170 mg de [5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en 10 ml de N,N-dimetilformamida se trató con 83 mg de carbonato potásico y 107 mg de 3,5-diclorotiofenol. La mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se trató con 83 mg adicionales de carbonato potásico y 107 mg de 3,5-diclorotiofenol. La mezcla se calentó a 50°C durante 64 h. La mezcla se calentó con 83 mg adicionales de carbonato potásico y 107 mg de 3,5-diclorotiofenol. La mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se particionó entre diclorometano/agua, se lavó con salmuera y se secó c n sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/éter de petroleo (1:4 a 1:3) para dar 140 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-1-(4-

metOxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de aciete incoloro. Espectro de masas (ES) m/z 483 $[M+H]^+$.

(F) 140 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona se trató con 4 ml de ácido trifluoroacético. La solución se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se particionó entre diclorometano/hidrógenocarbonato sódico saturado, se lavó con salmuera y se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó para dar 75 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de sólido de color amarillo que se uso sin necesidad de purificación. Espectro de masas (ES) m/z 363 $[M+H]^+$.

(G) Una solución que contiene 75 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca (DMF) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se trató con 12 mg de hidruro sódico. La mezcla se agitó durante 2 min. A la mezcla se adicionó 25 µl de 2-yodopropano. La mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla se añadió 2 ml de agua y entonces la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. El combinado de extractos se lavó con salmuera y se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:7) para la elusión para dar 32 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de acite

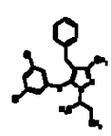
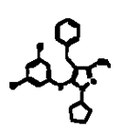
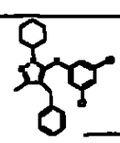
incoloro. Espectro de masas (ES) m/z 405 $[M+H]^+$.

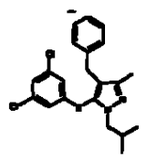
(H) Una solución que contiene 32 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en 2 ml de metanol se trató con 6 mg de borhidruro sódico a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla entonces se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla se añadió 2 ml de agua y entonces se extrajo con éter dietílico tres veces. El combinado de extractos se lavó con salmuera y se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó para dar 30 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol en forma de sólido de col r blanco que se usó sin necesidad de purificación. Espectro de masas (ES) m/z 407 $[M+H]^+$.

Ejemplos 19-22

Los compuestos mostrados en la tabla 4 se prepararon dee un modo análogo al descrito en el ejemplo 18:

Tabla 4

Ej	Estructura	Nombre	MS(ES) $(M+H)^+$
19		4-Bencil-1-sec-butil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol	405
20		4-Bencil-1-ciclopentil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol	417
21		4-Bencil-1-ciclohexil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-	431

		metil-1H-pirazol	
22		4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isobutil-3-metil-1H-pirazol	405

Ejemplo 23

4-Bencil-1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol

Una solución que contiene 54 mg de [1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol y 28 µl de trietilsilano en 2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se concentró y se añadió hidrógenocarbonato sódico saturado (6 ml). La mezcla se extrajo tres veces con 8 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petroleo (punto de fusión 40-60°C) (1:4) para la elusión para dar 33 mg de 4-bencil-1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol en forma de aceite de color amarillo. Espectro de masas (ES) m/z 323 $[M+H]^+$, 364 $[M+H+CH_3CN]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6) 1,19 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (q, 2H), 6,82-6,89 (m, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,20 (t, 2H).

El material de partida [1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol se preparó tal como sigue:

(A) Una suspensión de 3,9 g de oxalato de hidracina de etilo y 3,6 ml de trietilamina en 80 ml de tolueno se agitó

a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2,8 ml de acetoacetato de etilo y la mezcla se sometió a azeótropo durante 1,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano/metanol (97:3) para la elución para dar 3,1g de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ol en forma de sólido de color naranja.

(B) Una suspensión de 1,4 g de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ol, 1,6 g de hidróxido de calcio y 1,3 ml de cloruro de benzoílo en 70 ml de 1,4-dioxano se agitó a 110°C durante 3,5 h. Se añadió 1 ml de agua y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. Se añadió 25l de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se extrajo tres veces con 60 ml de acetato de etilo. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó para dar 3,1 g de (1-etil-5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanona en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación. Espectro de masas (ES) m/z 231 $[M+H]^+$, 272 $[M+H+CH_3CN]^+$.

(C) Una solución de 2,6 g de (1-etil-5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanona en 4 ml de oxicloruro fosfórico se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla se puso en 300 ml de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con 70 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petroleo (punto de

fusión 40-60°C) (1:4) para la elusión para dar 1,74 g de (5-cloro-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanona en forma de líquido de color amarillo pálido. Espectro de masas (ES) m/z 249 $[M+H]^+$, 290 $[M+H+CH_3CN]^+$.

(D) Una mezcla de 129 mg de (5-cloro-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanona, 141 mg de 4-metoxifenol y 33 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en 3 ml de N,N-dimetilformamida anhidro se agitó bajo nitrógeno a 110°C durante 5 h. Se añadió agua (8ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petroleo (punto de fusión 40-60°C) (1:3) para la elusión para dar 100 mg de [1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona en forma de aceite de color amarillo. Espectro de masas (ES) m/z 337 $[M]^+$, 378 $[M+H+CH_3CN]^+$.

(E) Una solución de 77 mg de [1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanona y 119 mg de borhidruro sódico en 5 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió 20 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 15 ml de éter dietílico. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó para dar 54 mg de [1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol en forma de goma incolora que se usñó sin necesidad de purificación. Espectro de masas (ES) m/z 339 $[M+H]^+$, 380 $[M+H+CH_3CN]^+$.

Ejemplo 24

4-Benciloximetil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol

Una solución que contiene 115 mg de [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-metanol, 54 mg de bromuro de bencilo y 38 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en 3 ml de N,N-dimetilformamida anhidro se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 8 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó un par de veces por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petroleo (punto de fusión 40-60°C) (1:4) entonces diclorometano para la elusión para dar 35 mg de 4-benciloximetil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol en forma de goma incolora. Espectro de masas (ES) m/z 455 $[M+H]^+$, 496 $[M+H+CH_3CN]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6) 2,36 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,24-7,47 (m, 11H).

El material de partida [5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-metanol se preparó tal como sigue:

Una mezcla de 1,35 g de 5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxaldehido y 0,84 g de borhidruro de sodio en 10 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo cuatro veces con 15 ml de éter dietílico. El combinado de extractos se secó en sulfat

magnésico, se filtró y se evaporó para dar 670 mg de [5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metanol en forma de una pasta gris que se usó sin necesidad de purificación. Espectro de masas (ES) m/z 365 $[M+H]^+$, 406 $[M+H+CH_3CN]^+$.

Ejemplo 25

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina

A una solución de 75 mg de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol en 8 mL de tetrahidrofurano se añadió 24 mg de 3-hidroxipiridina, 71 mg de trifenilfosfina y 43 µl de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió adicionalmente 24 mg de 3-hidroxipiridina, 71 mg de trifenilfosfina y 43 µL de dietilazodicarboxilato y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:2 entonces 2:1) para la elución para dar 100 mg de 2-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina en forma de goma de color amarillo. Espectro de masas (ES) m/z 408 $[M+H]^+$.

El material de partida [5-(3,5-diclorofenil)-1-

isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol se preparó tal como sigue:

(A) Una mezcla de 1,27 g de 5-hidroxi-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol, 3,4 mL de oxicloruro fosfórico y 5,2 mL de dimetilformamida se calentaron a 100°C bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente y se particionó entre 20 mL de una solución saturada de bicarbonato sódico y 20 mL de diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo de color amarillo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter dietílico (1:5 entonces 1:4) para la elución para dar 213 mg de (5-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-carbaldehido en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas (ES) m/z 228 $[M+H+MeCN]^+$.

(B) A una solución de 213 mg de (5-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-carbaldehido en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añadió 245 mg de 3,5-diclorotiofenol y 190 mg de carbonato potásico. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas y se añadió 125 mg de 3,5-diclorotiofenol y 95 mg de carbonato potásico. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora adicional y se enfrió a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre 20 mL de diclorometano y 20 mL de agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con 10 mL de diclorometano y el combinado de

extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:7 entonces 1:5) para la elusión para dar 317 mg de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-carbaldehido en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas (ES) m/z 329 $[M+H]^+$.

(C) A una solución de 1,07 g de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-carbaldehido en 30 mL de metanol a temperatura ambiente se añadió 740 mg de borhidruro sódico en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y entonces se trató con 5 mL de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 mL de acetato de etilo y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol en forma de aceite incoloro. Espectro de masas (ES) m/z 331 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

1-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-piridin-2-ona

A una solución de 119 mg de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol en 5 mL de diclorometano se añadió 43 mg de 2-hidroxipiridina, 113 µL de tributilfosfina y 78 mg de TMAD. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas entonces el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter

dietílico/pétroleo (1:5 hasta 3:1) para la elución para dar 317 mg de 1-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-piridin-2-ona en forma de goma incolora. Espectro de masas (ES) m/z 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoximetil]-piridina

A una solución de 100 mg de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añadió 24 mg de hidruro sódico (60% dispersión en aceite). La mezcla se agitó durante 5 minutos entonces se añadió 96 mg de hidrobromuro de 4-bromometilpiridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se trató con 5 mL de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 mL de diclorometano y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color rojo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:2 entonces 1:1) para elusión para dar 62 mg de 4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoximetil]-piridina en forma de goma incolora. Espectro de masas (ES) m/z 422 $[M+H]^+$, 463 $[M+H+MeCN]^+$.

Ejemplo 28

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-hidroxi-metil]-piridina

593 mg de hidrobormuro de 4-Bromopiridina se trató con 15 mL de hidrógenocarbonato sódico acuoso 5% y se extrajo

tres veces con 20 mL de éter dietílico y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar un aceite incoloro que se disolvió en 3 mL de tetrahidrofurano. A esta solución, bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió 1,52 mL de una solución 3,0 M de loruro de isopropil magnesio en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas entonces se añadió una solución de 1,0 g de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-carbaldehido en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche entonces se añadió 20 mL de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 mL de diclorometano y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar el aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:2 entonces 2:1) para la elusión para dar 835 mg de 4-[[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-hidroxi-metil]-piridina en forma de goma incolora. Espectro de masas (ES) m/z 408 $[M+H]^+$, 449 $[M+H+MeCN]^+$.

Ejemplo 29

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina

Una solución de 466 mg de tetrayoduro fosfórico en 15 mL de benceno se calentó a 80°C durante 15 minutos. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 400 mg de 4-[[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-

pirazol-4-il]-hidroxi-metil]-piridina en 10 mL de benceno. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora entonces se dejó atemperar a temperatura ambiente. Entonces se añadió 8 mL de una solución acuosa 10% de bisulfito sódico y la mezcla bifásica se agitó durante 1 hora. La fase acuosa se extrajo tres veces con 30 mL de acetato de etilo y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar el residuo de color amarillo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:1 entonces 2:1) para la elusión para dar 238 mg de 4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas (ES) m/z 392 $[M+H]^+$, 433 $[M+H+MeCN]^+$.

Ejemplo 30

4-[[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fluoro-metil]-piridina

A una solución a -78°C de 200 mg de 4-[[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-hidroxi-metil]-piridina en 5 mL de diclorometano se añadió 68 µl de dietilamino-sulfur-trifluoruro. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C entonces se paró con hidrógenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 mL de diclorometano y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar una goma de color azul que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:2 entonces 1:1) para la elusión

para dar 118 mg de 4-[[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fluoro-metil]-piridina en forma de aceite incoloro. Espectro de masas (ES) m/z 410 $[M+H]^+$, 451 $[M+H+MeCN]^+$.

Ejemplo 31

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil+-3-fluoro-piridina

Una solución de 278 mg de tetrayoduro fosfórico en 10 mL de tolueno se calentó a 80°C durante 20 minutos. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 259 mg de 4-[[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-hidroxi-metil]-piridina en 5 mL de benceno. La mezcla se calentó a 80°C durante 20 minutos entonces se dejó atemperar a temperatura ambiente. Entonces se añadió 10 mL de una solución acuosa 10% de bisulfito sódico y la mezcla se agitó durante 1 hora. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 mL de acetato de etilo y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando éter dietílico/hexano (1:1 entonces 2:1) para la elución para dar 35 mg de 4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas (ES) m/z 410 $[M+H]^+$, 451 $[M+H+MeCN]^+$.

El material de partida 4-[5-(3,5-dicloro-fenil-sulfanil)-1-isopropil-3-hidroximetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina se preparó tal como sigue:

A una solución a -78°C de 65 µL de 3-fluoropiridina en 2,5 mL de tetrahidrofurano anhidro se añadió 381 µL de una solución 2M diisopropilamida de litio en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora entonces se trató gota a gota con una solución de 250 mg de [5-(3,5-diclorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-carbaldehido en 2 mL de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos entonces se dejó atemperar a temperatura ambiente cuando ésta se paró con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 mL de éter dietílico y el combinado de extractos se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar el aceite amarillo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:3 entonces 1:1) para la elusión para dar 259 mg de 4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-hidroximetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina en forma de aceite incoloro. Espectro de masas (ES) m/z 426 $[M+H]^+$, 467 $[M+H+MeCN]^+$.

Ejemplo 32

[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-3-il-amina

Una mezcla de 227 mg de 4-bromoetil-5-(3,5-diclor -fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol, 62 mg de 3-aminopiridina y 36 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en 3 ml de N,N-dimetilformamida anhidro se agitó bajo nitrógeno a 110°C durante 15 minutos. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 8 ml de

diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano/metanol para la elución para dar 17 mg de [5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-3-il-amina en forma de goma de color marrón. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 1,19 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,05-4,11 (m, 4H), 6,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7 72 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H).

El material de partida 4-bromoetil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol se preparó tal como sigue:

(A) Una suspensión de 23 g de oxalato de etil hidracina y 22 ml de trietilamina en 500 ml de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 17 ml de acetoacetato de metilo y la mezcla se sometió a azeótropo durante 1,5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano/metanol (97:3) para la elusión para dar 19 g de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ol en forma de sólido de color naranja.

(B) A 28,7 ml de N,N-dimetilformamida anhidro a 0°C se añadió lentamente 80,7 ml de oxicloruro fosfórico y 15,6 g de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ol. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 1 hora, se puso en 700 ml de agua a 0°C, se extrajo seis veces con 350 ml de éter dietílico. El combinado de extractos se secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó para dar 9,3 g de 5-cloro-1-etil-3-

metil-1H-pirazol-4-carbaldehido en forma de líquido de color naranja que se usó sin necesidad de purificación.

(C) Una mezcla de 9,2 g de 5-cloro-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehido, 14,3 g de 3,5-diclorotiofenol y 11,8 g de carbonato potásico en 40 ml de N,N-dimetilformamida anhidro se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 18 horas. Se añadió agua (200ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó p r cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano/éter de petroleo (punto de fusión 40-60°C) para la elución para dar 12,2 g de 5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehido en forma de sólido de color naranja. Espectro de masas (ES) m/z 356 $[M+CH_3CN+H]^+$.

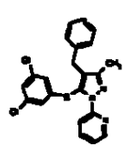
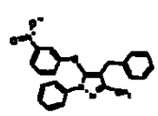
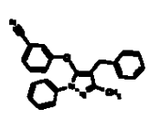
(D) Una mezcla de 1,1 g de 5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehido y 0,53 g de borhidruro sódico en 25 ml de metanol anhidro se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de éter dietílico. El combinado de extractos se secó en sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petroleo (punto de fusión 40-60°C) (1:3) para la elusión para dar 902 mg de [5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol en forma de aceite de color amarillo.

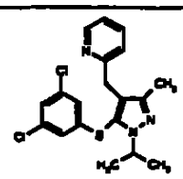
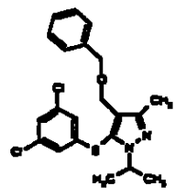
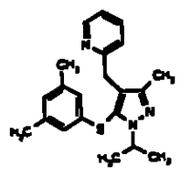
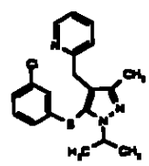
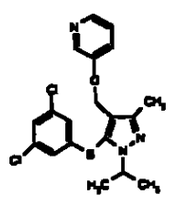
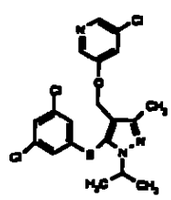
Espectro de masas (ES) m/z 317 $[M+H]^+$.

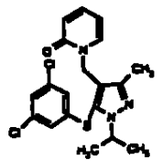
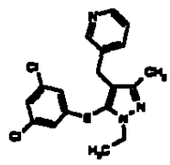
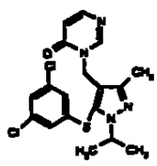
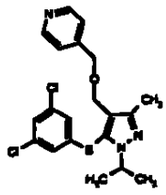
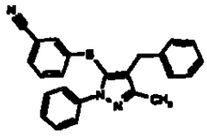
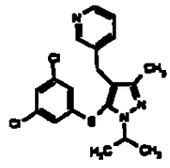
(E) Una mezcla de 460 mg de [5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol, 481 mg de tetrabormuro de carbono y 380 mg de trifenilfosfina en 20 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petroleo (punto de fusión 40-60°C) (1:4) para la elusión para dar 392 mg de 4-bromoetil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol en forma deaceite de color amarillo pálido. Espectro de masas (ES) m/z 317 $[M-Br+H_2O]^+$.

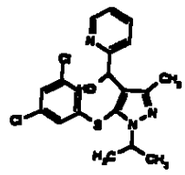
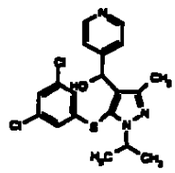
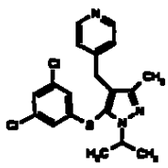
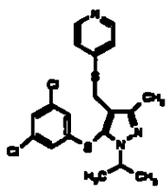
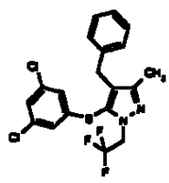
Los compuestos mostrados en la tabla 5 se prepararon de forma análoga a la descrita anteriormente:

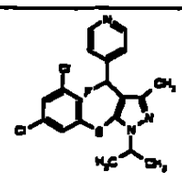
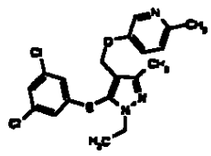
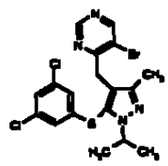
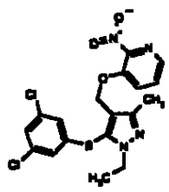
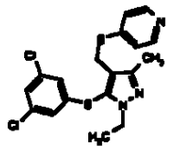
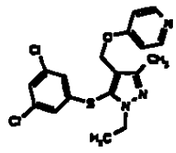
Tabla 5

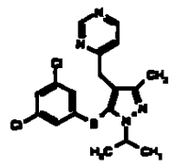
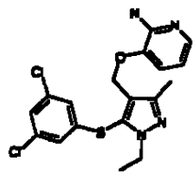
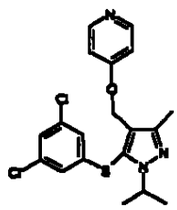
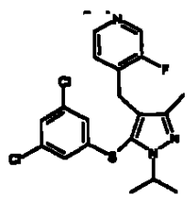
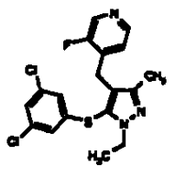
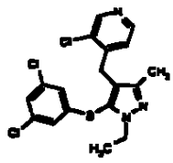
Ej	Estructura	Nombre	MS (ES) $(M+H)^+$
		2-[4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-pirazol-1-il]-piridina	427
		4-Bencil-3-metil-5-(3-nitro-fenoxi)-1-fenil-1H-pirazol	386
		3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-benzonitrilo	366
		2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-	393

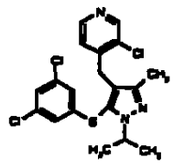
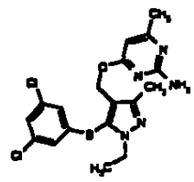
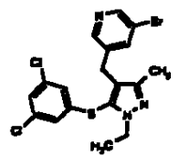
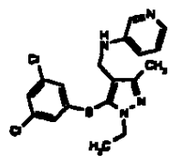
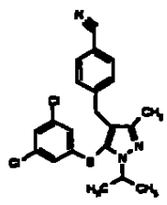
		isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	
		4-Benciloximetil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol	422
		2-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	352
		2-[5-(3-Cloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	359
25		2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina	409
		3-Cloro-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina	443

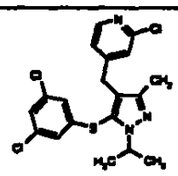
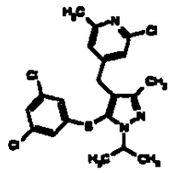
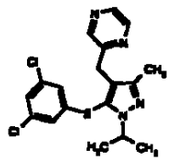
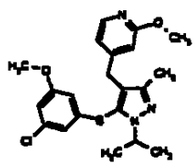
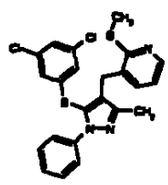
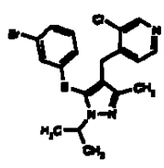
26		1-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-piridin-2-ona	409
		3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	379
		3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3H-pirimidin-4-ona	379
27		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoximetil]-piridina	423
		3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilsulfanil)-benzonitrilo	382
		3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	393

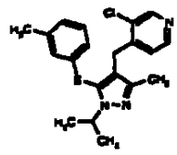
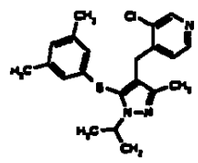
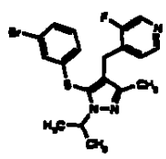
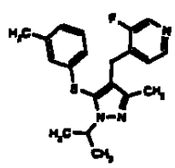
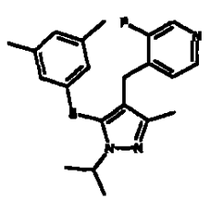
		[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il-metanol	409
		[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-4-il-metanol	
29		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	392
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina	
		4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol	
30		4-{[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-	410

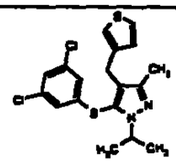
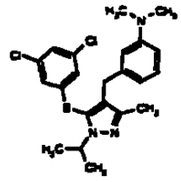
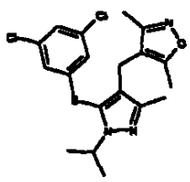
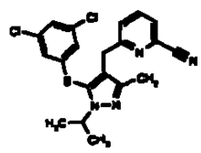
		isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fluoro-metil}-piridina	
		5-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridina	
		5-Bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirimidina	
		3-[5-(3,5—Dicloro—fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-nitro-piridina	
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina	411
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina	395
		4-[5-(3,5-Dicloro-	394

		fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirimidina	
		3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridin-2-ilamina	410
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina	409
31		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina	411
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina	397
		3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-	413

		piridina	
		3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	427
		4-[5-(3,5—Dicloro—fenilsulfanil)-1—etil—3—metil—1H-pirazol-4-ilmetoxi]-6-metil-pirimidin-2-ilamina	425
		3-Bromo-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	458
32		[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-3-il-amina	394
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-benzonitrilo	417
		2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-	427

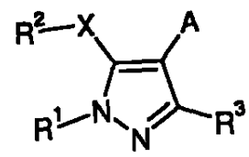
		1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	
		2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-6-metil-piridina	441
		2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirazina	394
		4-[5-(3-Cloro-5-metoxi-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2-metoxi-piridina	419
		3-[[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3 metil-1-fenil-1H-pirazol-4-i]metil]-2-(metiltio)piridina	473
		4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-cloro-piridina	437

		3-Cloro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina	373
		3-Cloro-4-[5-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina	387
		4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina	421
		3-Fluoro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina	356
		4-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina	370
		5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-	398

		isopropil-3-metil-4-tiofen-3-ilmetil-1H-pirazol	
		{3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina	435
		4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,5-dimetil-isoxazol	411
		6-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo	418

REIVINDICACIONES

1. El uso de compuestos de fórmula I



I

R^1 es un C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxi), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

en donde V representa OH o F, y

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

X representa S o O;

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el

virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o para la preparación de un medicamento para tal tratamiento.

2. El uso de los compuestos de fórmula 1 en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido,

en donde C_{1-2}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y bromo, y

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y ciano;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, brom , ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

En donde U representa O, S o NR", en donde R" es hidrógeno or C_{1-4}-alquilo, y

donde heterociclilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A indica un grupo de fórmula CH(V)Z,

en donde V representa OH o F, y

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo:

X representa S o O;

3. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-5,

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo,

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', en donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y

en donde heterociclilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(V)heterociclilo,

en donde V representa OH o F; o

A significa un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo opcionalmente sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se selccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo,

X representa S o O;

4. El uso de los compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro,

Preferiblemente en donde

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro,

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', en donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo, y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(F)heterociclilo,

X representa S o O;

5. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-6}-cicloalquilo, fenilo, piridilo o bencilo,

en donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-2}-alquilo, flúor, cloro y ciano,

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-2}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro,

bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-3}-alquilo; o

A significa un grupo de fórmula CH(F)Z,

en donde Z representa heterociclilo;

X representa S o O;

6. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 en donde

R^1 es C_{1-7}-alquilo;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de cloro y ciano,

R^3 es C_{1-7}-alquilo;

A significa un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-3}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo; o

X representa S o O;

7. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 en donde

R^1 es C_{1-4}-alquilo;

R^2 es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes

cloro 1-3;

R^3 es C_{1-4}-alquilo;

A significa un grupo C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X representa S o O;

8. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 en donde

R^1 es etilo o iso-propilo;

R^2 es 3,5-diclorofenilo;

R^3 es metilo;

A significa un grupo C_{1-2}-alquilo sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde heterociclilo está sustituido c n sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X reprsenta S.

9. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindcia en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 en donde

X representa S.

10. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1 cuyo compuesto es 5-(3-Clorofeniltio)-3-metoximetil-1-metil-4-estiril-1H-pirazol,

(E)-5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-estiril-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-4-(2-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-fenil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol,

[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol,

[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol,

[5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-fenil-metanol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-(metoximetil)-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-dicloro-feniltio)-3-metoximetil-1-metil-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-alfa(RS)-fenil-1H-pirazol-4-metanol,

1,4-Dibencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-dicloro-feniltio)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-1-sec-butil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-4-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol,

5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-4-(2-feniletil)-1H-pirazol,

4-[5-(3,5-Diclorofeniltio)-1-etil-3-metil-[(4-piridil)metil]-1H-pirazol,

4-Bencil-1-etil-5-(4-metoxifenoxi)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-1-ciclopentil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-1-ciclohexil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1H-pirazol,

4-Bencil-5-(3,5-diclorofeniltio)-1-isobutil-3-metil-1H-pirazol,

4-Benciloximetil-5-(3,5-diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol,

2-[4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-pirazol-1-il]-piridina,

4-Bencil-3-metil-5-(3-nitro-fenoxi)-1-fenil-1H-pirazol,

3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-benzonitrilo,

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-Benciloximetil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol,

2-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

2-[5-(3-Cloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina,

3-Cloro-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-metoxi]-piridina,

1-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-piridin-2-ona,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3H-pirimidin-4-ona,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoximetil]-piridina,

3-(4-Bencil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilsulfanil)-benzonitrilo,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il-metanol,

[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-4-il-metanol,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina,

4-Bencil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol,

4-{[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-fluoro-metil}-piridina,

5-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridina,

5-Bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-[metil]-pirimidina,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-nitro-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirimidina,

3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridin-2-ilamina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

3-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-6-metil-pirimidin-2-ilamina,

3-Bromo-5-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-3-il-amina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-benzonitrilo,

2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

2-Cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-6-metil-piridina,

2-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-pirazina,

4-[5-(3-Cloro-5-metoxi-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2-metoxi-piridina,

3-[[5-(3,5-Diclorofeniltio)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil]-2-metiltio)piridina,

4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-cloro-piridina,

3-Cloro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina,

3-Cloro-4-[5-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridina,

4-[5-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

3-Fluoro-4-(1-isopropil-3-metil-5-m-tolilsulfanil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina,

4-[5-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-fluoro-piridina,

5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-4-tiofen-3-ilmetil-1H-pirazol,

{3-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina,

4-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,5-dimetil-isoxazol, o

6-[5-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo.

11. El uso de compuestos de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1 en donde

R^1 es un C_{1-12}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo sustituido opcionalmente, arilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo estaba sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo,, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

R^2 es arilo o fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxi), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se

seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo; o

A indica un grupo de fórmula CH(OH)Z,

en donde Z representa arilo o heterociclilo; o

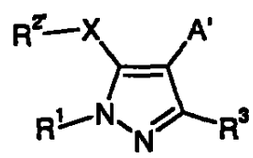
A indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

12. Los compuestos de fórmula I-A



I-A

en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de flúor, cloro y

bromo, y

en donde fenilo estaba sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo,, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y ciano;

$R^{2'}$ es fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente

sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo, o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables del mismo, y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

13. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindica en la reivindicación 12 en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo,

en donde C_{1-12}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-5;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo, o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente, sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, ciano, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

14. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en la reivindicación 12 ó 13 en donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, arilo, heterociclilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

En donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano y nitro;

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-2 seleccionados de

C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo;

X representa S o O;

15. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 14 en donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo sustituido opcionalmente, C_{3-8}-cicloalquilo, fenilo, piridilo o bencilo,

donde C_{1-7}-alquilo puede estar sustituido con sustituyentes flúor 1-3,

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de C_{1-2}-alquilo, flúor, cloro y ciano;

R^3 es C_{1-7}-alquilo o C_{1-2}-alcoxi-C_{1-2}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(fenil-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(piridil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-3 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo;

X representa S o O;

16. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 15 en donde

R^1 es un C_{1-7}-alquilo;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes 1-3 seleccionados de cloro y ciano;

R^3 es C_{1-7}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-2}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-2}-alcoxilo), metilo sustituido con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde 4-piridilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo, C_{1-2}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-2}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-2}-alquilo;

X representa S o O;

17. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 16 en donde

R^1 es un C_{1-4}-alquilo;

$R^{2'}$ es fenilo sustituido, sustituido con sustituyentes cloro 1-3;

R^3 es C_{1-4}-alquilo

A' indica un grupo metilo sustituido con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-2 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-2}-alquilo y cloro;

X representa S o O;

18. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican

en la reivindicación 12 en donde

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), CH_2-(heterociclil-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con opcionalmente sustituido,

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, ciano, S-C_{1-4}-alquilo y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH_2-U-heterociclilo,

en donde U representa O, S o NR'', donde R'' es hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; y

en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-4 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro y NRR', en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o C_{1-4}-alquilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)arilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

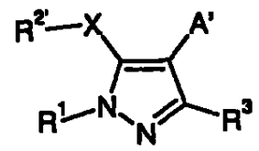
en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los

sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro y bromo;

X representa S o O;

Éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Los compuestos de fórmula I-A



I-A

en donde

R^1 es C_{1-12}-alquilo, C_{3-8}-cicloalquilo, acilo, C_{1-4}-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilo o C_{1-4}-alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido,

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

$R^{2'}$ es fenilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 seleccionados de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

R^3 es C_{1-12}-alquilo o C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alquilo;

A' indica un grupo seleccionado de CH_2-(aril-C_{1-4}-alquilamino), CH_2-(aril-C_{1-4}-alcoxilo), C_{1-4}-alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido o con 4-piridilo opcionalmente sustituido;

en donde arilo puede estar sustituido con

sustituyentes 1-5 o 4-piridilo está sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo; o

A' indica un grupo de fórmula CH(OH)Z'

en donde Z' representa arilo; o

A' indica un grupo de fórmula CH=CHW,

en donde W representa arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

en donde arilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-5 o heterociclilo puede estar sustituido con sustituyentes 1-4 y los sustituyentes se seleccionan de C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxilo, hidroxilo, flúor, cloro o bromo;

X representa S o O;

éteres o ésteres hidrolizables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Los compuestos de fórmula I-A tal como se reivindican en las reivindicaciones de 12 a 19 en donde

X representa S.

21. Los compuestos tal como se definen en la reivindicación 10, éteres o ésteres hidrolizables del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

22. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 21 para su uso como medicamento.

23. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de

las reivindicaciones de 12 a 21 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

24. El uso de los compuestos tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 21 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):

25. Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 y, si se desea, un vehículo farmacéuticamente inerte.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

F. Hoffmann
Caso 20770 220
216

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-03-14-158

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia Caso 20770

Declaración

Yo, el suscrito notario público por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este 28-08-2001 (día veintiocho de agosto de dos mil uno)

Hay un sello blanco sobrepuesto y otro de la Cancillería de Estado, Ciudad de Basilea.

Leg. Prot. 2001 No. 378 (firma: llegible)

DE PINNA

Notarios

Yo, **JOHN DAVID WOODWARD,** Notario Público de la Ciudad de Londres y de otras partes en Inglaterra, por Autoridad Real, debidamente admitido y juramentado, ejerciendo en dicha Ciudad,

MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO Y TESTIFICO:

QUE la Escritura de Cesión anexada al presente fue firmada en este día como Escritura y entregada en forma debida según la ley inglesa, en mi presencia por los Inventores nombrados en el presente, **BRIAN WILLIAM DYMOCK, PHILIP STEPHEN JONES, JOHN HERBERT MERRETT** y **MARTIN JOHN PARRATT,** cuyas identidades yo, el Notario, certifico:

QUE al mismo tiempo el Sello Común de la Compañía llamada **"ROCHE PRODUCTS LIMITED"**, una Compañía inglesa debidamente incorporada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra, registrada en la Oficina de Registro de Compañías para Inglaterra y Gales bajo el No. **100674** y que tiene su Oficina Registrada en 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra, fue colocado al pie de dicha Escritura de Cesión de conformidad con las

Regulaciones de dicha Compañía, en mi presencia y en la de **DAVID JAMES JACKSON** y **RICHARD DAVID DANIEL,** cuyas identidades asimismo certifico, uno de los Directores y Secretario, respectivamente, de dicha Compañía, quien firmó en mi presencia al pie de dicha Escritura de Cesión testificando la colocación de dicho Sello;

Y QUE dicha Escritura de Cesión, habiendo sido así sellada y firmada así, se ha ejecutado debidamente por y es obligatoria para las partes del presente de acuerdo con las disposiciones de la ley inglesa.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo he colocado mi firma y puesto el Sello de oficina en la Ciudad de Londres anteriormente mencionada, este día diecinueve de febrero del año Dos mil uno.

(firma: ilegible)

DE PINNA

Notarios

ESTA ESCRITURA DE CESION se hace este día 19 de febrero del año Dos mil uno

ENTRE

(1) **BRIAN WILLIAM DYMOCK,** químico investigador, ciudadano británico, residente en 15 Vesta Avenue, St. Albans, Hertfordshire AL1 2PG. Inglaterra;

(2) **PHILIP STEPHEN JONES,** químico investigador, ciudadano británico, residente en 58 Digswell Rise, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL8 7PW, Inglaterra;

(3) **JOHN HERBERT MERRETT,** químico investigador, ciudadano británico, residente en 23 Bush Spring, Baldock, Hertfordshire SG7 6QT, Inglaterra;

(4) **MARTIN JOHN PARRATT,** químico investigador, ciudadano británico, residente en 22 Chapel Lane, Letty Green, Hertford, Herfordshire SG14 2PA, Inglaterra;

(Los Inventores)

(5) **ROCHE PRODUCTS LIMITED** cuya oficina registrada está ubicada en 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY (el Cesionista Empleador) y

(6) **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** con domicilio en 124-128, Grenzacherstrasse, Basilea, Suiza (el Cesionario)

POR CUANTO

1. Los Inventores anteriormente nombrados bajo (1) a (4) son empleados del Cesionista Empleador y juntos han hecho una invención que tiene el título "Derivados de Pirazole para el Tratamiento de Enfermedades Virales" (dicha Invención).

2. Los Inventores acuerdan que dicha invención debe tomarse como perteneciente al Cesionista Empleador siendo una invención hecha por los Inventores

(a) en el curso de sus deberes normales o de sus deberes especialmente asignados a ellos y las circunstancias de los mismos fueron tales que una invención ha podido esperarse razonablemente como resultado de desempeñar esos deberes;

o

(b) en el curso de sus deberes y por la naturaleza de esos deberes y sus responsabilidades particulares que surjen de ellos, ellos tenían una obligación especial de promover los intereses del Cesionista Empleador.

3. El Cesionario ha solicitado una patente en el Reino Unido respecto de dicha invención que tiene solicitud No. 0024795.7 dicha solicitud tiene fecha 10 de octubre de 2000 (dicha solicitud).

4. El Cesionista Empleador ha acordado ceder al Cesionario todos sus derechos, títulos e intereses en dicha solicitud.

<u>AHORA ESTA ESCRITURA ES TESTIFICADA</u> así:

1. Con el fin de confirmación, los Inventores por el presente ceden al Cesionista Empleador todos sus derechos, títulos e intereses en y de la invención en todo el mundo incluyendo dicha solicitud de patente y el derecho de solicitar y de que se le otorgue una patente o patentes para la invención en el Reino Unido y en todo el mundo.

2. El Cesionista Empleador por el presente cede al Cesionario todos sus derechos, títulos e intereses en y de dicha invención (incluyendo el derecho a registrar una solicitud de patente correspondiente en cualquier país y a reivindicar la fecha de prioridad de cualquier solicitud de conformidad con cualquier Tratado o Convención internacional) junto con todos los derechos de poderes y beneficios de acción por el presente otorgados o que se otorguen que pertenezcan al Cesionista Empleador.

3. Sin perjuicio de la generalidad de las Cláusulas 1 y 2 del presente por el presente se certifica que los derechos a que se hace referencia

en las Cláusulas 1 y 2 del presente de registrar una solicitud de patente en cualquier país se extiende a todos los países del mundo incluyendo más no limitándose a los siguientes:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

4. Los inventores acuerdan a expensas del Cesionario ejecutar todos los documentos y hacer todas las cosas según se requieran razonablemente por parte del Cesionario para solicitar, procesar y obtener patentes o protección similar en todo el mundo respecto de dicha invención y para dar posesión absoluta a la misma en el Cesionario.

Por el presente se certifica que la transacción efectuada por el presente no forma parte de una transacción o serie de transacciones mayores respecto de las cuales la cantidad o valor o valor agregado o valor de la causa contractual exceda £60.000.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL los Inventores han firmado este Instrumento como su escritura en presencia de los testigos que suscriben y el Cesionista Empleador y el Cesionario han ocasionado que estos presentes sean ejecutados de dicha manera según es obligatoria para ellos de acuerdo con las regulaciones vigentes que los gobiernan respectivamente en el día, mes y año según se indica para cada una de dichas partes.

FIRMADO como su **ESCRITURA** y entregado)
por **BRIAN WILLIAM DYMOCK** el día **19** de)
febrero de **2001** en presencia de)

(firma: ilegible)
(ilegible)

FIRMADO como su **ESCRITURA** y entregado)

por **PHILIP STEPHEN JONES** el día **19** de)
febrero de **2001** en presencia de)

(firma: ilegible)

(ilegible)

FIRMADO como su **ESCRITURA** y entregado)
por **JOHN HERBERT MERRETT** el día **19** de)
febrero de **2001** en presencia de)

(firma: ilegible)

(ilegible)

FIRMADO como su **ESCRITURA** y entregado)
por **MARTIN JOHN PARRATT** el día **19** de)
febrero de **2001** en presencia de)

(firma: ilegible)

(ilegible)

El Sello Común de **ROCHE PRODUCTS LIMITED**)
fue colocado al presente en presencia de)

(firma: ilegible) Hay un sello.

Director

(firma: ilegible)

Secretario Fecha: **19 de febrero de 2001**

EJECUTADO para y en nombre de **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Hay un sello.

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

Poseedor del Poder Mandatario

Fecha: 6 de marzo de 2001

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de F. HOFFMANN-LA ROCHE AG de Basilea, (Suiza) la cual conocemos, es genuina, y que la/s persona/s que firmó en su nombre, a saber

(ilegible)

(ilegible)

a quien/es conozco/emos personalmente, están/n autorizado/s para firmar en conjunto/individualmente.

Basilea,	8 (ilegible) 2001
No. 3' 604	Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de Basilea.
	(firma: ilegible)
Hay un sello.	Heidi Fischer

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 17 de marzo de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

F Hoffmann
Cesio. 2.347 232
228

TRADUCCION OFICIAL No. 9458

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentra a continuación de una declaración expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2001/378, el 28-08-2001, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche.

APOSTILLA

(Convención de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 29 de agosto 2001
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 7555/12.525
9. Sello 10. Firma

Cancillería de Estado Fdo.: firma ilegible
de la ciudad de Basel (Basilea) Hanna Lauener

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 19 de marzo 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.595 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

210741

Amapá de M

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAR 28 P 12:16

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

F. Hoffmann-
Case 20770

Colombia

Declaration

I, the undersigned notary public, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle, Switzerland.

Basel/Switzerland this 28-08-2001 (twenty-eighth day of August two thousand and one)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2001 No. 378

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dr. iur. P. Kuster
3. In seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Genannten

Bestätigt
5. In Basel (Bâle) 6. am 29. Aug. 2001
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. unter Nr. 2555 / 12.525
9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift:
H. Lauener
Hanna Lauener

STATE CHANCERY BASLE-CITY

DE PINNA
NOTARIES

I, **JOHN DAVID WOODWARD**, Notary Public of the City of London and elsewhere in England, by Royal Authority, duly admitted and sworn, practising in the said City,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the hereunto annexed Deed of Assignment was this day signed as a Deed and delivered in due form of English law, in my presence by the Inventors therein-named, **BRIAN WILLIAM DYMOCK, PHILIP STEPHEN JONES, JOHN HERBERT MERRETT** and **MARTIN JOHN PARRATT**, whose personal identities I, the Notary, attest;

THAT at the same time the Common Seal of the Company styled **"ROCHE PRODUCTS LIMITED"**, an English Company duly incorporated and existing under the laws of England, registered at the Companies Registration Office for England and Wales under N°. **100674** and having its Registered Office at 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, England, was affixed at foot of the said Deed of Assignment in conformity with the Regulations of the said Company, in my presence and in that of **DAVID JAMES JACKSON** and **RICHARD DAVID DANIEL**, whose identities I likewise attest, one of the Directors and the Secretary, respectively, of the said Company, who signed in my presence at foot of the said Deed of Assignment as witnessing the affixing of the said Seal;

AND THAT the said Deed of Assignment, being so sealed and signed, is duly executed by and binding on the parties thereto in accordance with the provisions of English law.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the City of London aforesaid, this nineteenth day of February in the year Two Thousand and one.

DE PINNA
[illegible]

20770 235 231

DE PINNA
NOTARIES

THIS DEED OF ASSIGNMENT is made this 19th day of February in the year Two Thousand and one

BETWEEN

(1) **BRIAN WILLIAM DYMOCK**, research chemist, a British citizen, of 15 Vesta Avenue, St. Albans, Hertfordshire AL1 2PG, England;

(2) **PHILIP STEPHEN JONES**, research chemist, a British citizen, of 58 Digswell Rise, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL8 7PW, England;

(3) **JOHN HERBERT MERRETT**, research chemist, a British citizen, of 23 Bush Spring, Baldock, Hertfordshire SG7 6QT, England;

(4) **MARTIN JOHN PARRATT**, research chemist, a British citizen, of 22 Chapel Lane, Letty Green, Hertford, Hertfordshire SG14 2PA, England;

(The Inventors)

(5) **ROCHE PRODUCTS LIMITED** whose registered office is situate at 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY (the Employer Assignor) and

(6) **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** of 124-128, Grenzacherstrasse, Basle, Switzerland (the Assignee)

WHEREAS

1. The Inventors named under (1) to (4) above are employees of the Employer Assignor and together they have made an invention having the short title "Pyrazole Derivatives for the Treatment of Viral Diseases" (the said invention).

2. The Inventors agree that the said invention is to be taken as belonging to the Employer Assignor being an invention made by the Inventors

   (a) in the course of their normal duties or of duties specially

assigned to them and the circumstances thereof were such that an invention might reasonably have been expected to result from their carrying out those duties;

or

(b) in the course of their duties and because of the nature of those duties and their particular responsibilities arising from them, they had a special obligation to further the interests of the Employer Assignor.

3. The Assignee has applied for a patent in the United Kingdom in respect of the said invention having the application no. 0024795.7 such application bearing date the 10th October, 2000 (the said application).

4. The Employer Assignor has agreed to assign to the Assignee the whole of its right, title and interest in the said application.

NOW THIS DEED WITNESSETH as follows:

1. For the purpose of confirmation, the Inventors hereby assign to the Employer Assignor their entire right, title and interest in and to the invention throughout the world including the said patent application and the right to apply for and be granted a patent or patents for the invention in the United Kingdom and throughout the world.

2. The Employer Assignor hereby assigns to the Assignee its entire right, title and interest in and to the said invention (including the right to file a corresponding patent application in any country of the world and to claim the priority date of any such application under any international Treaty or Convention) together with all rights of action powers and benefits therein accrued or accruing or belonging to the Employer Assignor.

3. Without prejudice to the generality of Clauses 1 and 2 hereof it is hereby certified that the right referred to in Clauses 1 and 2 hereof to file a patent application in any country extends to all countries in the world including but not limited to the following:

   Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan,

Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, The Peoples' Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, USA, Venezuela.

4. The Inventors agree at the Assignee's expense to execute all such documents and do all such things as may reasonably be required by the Assignee for the purpose of applying for, prosecuting and obtaining patents or similar protection throughout the world in respect of the said invention and for vesting the same in the Assignee absolutely.

It is hereby certified that the transaction hereby effected does not form part of a larger transaction or series of transactions in respect of which the amount or value or the aggregate amount or value of the consideration exceeds £60,000.

IN WITNESS WHEREOF the Inventors have signed this Instrument as their deed in the presence of the undersigned witnesses and the Employer Assignor and the Assignee have caused these presents to be executed in such manner as is binding on them in accordance with the regulations in force governing them respectively on the day, month and year as indicated for each of the said parties.

SIGNED as his DEED and delivered)
by the said BRIAN WILLIAM DYMOCK) Brian William Dymock
on the 19th day of February 2001)
in the presence of)

(Secretary)
26b Hustle Grove
Welwyn Garden City Herts

SIGNED as his DEED and delivered by)
the said PHILIP STEPHEN JONES) Philip Stephen Jones
on the 19th day of February 2001)
in the presence of)

(Secretary)
(as above)

DE PINNA
NOTARIES

SIGNED as his DEED and delivered)
the said JOHN HERBERT MERRETT)
on the 19th day of February 2001)
in the presence of)

John Herbert Merrett.

(secretary)
266 Hitchin Grove,
Welwyn Garden City, Herts

SIGNED as his DEED and delivered)
by the said MARTIN JOHN PARRATT)
on the 19th day of February 2001)
in the presence of)

Martin John Parratt

(secretary)
(as above)

The Common Seal of ROCHE)
PRODUCTS LIMITED was here-)
unto affixed in the presence of)

Director

Secretary

Date: 19th February 2001

DE PINNA
NOTARIES

EXECUTED for and on behalf of F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Holder of Procuration
Fridolin Klausner

Mandatory
Denise Strebel

Date: March 6, 2001

Legalization

We hereby certify that the signature of
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

of Basle (Switzerland), which is known to us, is genuine, and that the person/s, who signed on its behalf, viz.

who is/are personally known to us, is/are authorized to sign jointly/individually.

Basle, 6. 3. 2001
No. 3'604

STATE CHANCERY BASLE-CITY

State Chancery of the
Canton of Basle-City
Heidi Fischer

340
236

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 69
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2 y 3

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03029184 00000000 Folios: 239
Fecha (AMD): 2003-04-07 16:47:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fech

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

237

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 241

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	03-29184
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/11474
	Fecha Inicio fase nacional	10/05/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1244
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 07 OCT. 2003

534.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202056