

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 252**

51 Int. Cl.:
C07D 231/18 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06809167 .7**
96 Fecha de presentación: **26.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948615**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GINECOLÓGICAS.**

30 Prioridad:
08.11.2005 US 735091 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.03.2012

73 Titular/es:
**PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:
**BRADLEY, Paul, Anthony;
DACK, Kevin, Neil;
JOHNSON, Patrick, Stephen y
SKERRATT, Sarah, Elizabeth**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

ES 2 376 252 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol útiles para el tratamiento de enfermedades ginecológicas

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, y a sus derivados, que son útiles en terapia y a procedimientos para su preparación. También se refiere a intermedios usados en la preparación de tales compuestos y derivados, a composiciones que los contienen y a sus usos.

La endometriosis es una enfermedad ginecológica común que afecta al 10-20% de las mujeres en edad reproductora y se manifiesta por sí misma en presencia de glándulas endometriales ectópicas funcionales y estroma en localizaciones fuera de la cavidad uterina {Prentice, A. (2001). *Bmj* 323, 93-95}. Las pacientes con endometriosis pueden presentar síntomas y gravedad muy diferentes. Lo más común es dismenorrea, aunque el dolor pélvico crónico, dispareunia, disquexia, menorragia, dolor abdominal inferior o dolor lumbar, infertilidad, hinchazón y dolor en la micción también son parte del abanico de síntomas de la endometriosis.

Originariamente descrita por Von Rokitansky en 1860 {Von Rokitansky, C. (1860). *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-581}, la patogénesis exacta de la endometriosis no está clara {Witz, C. A. (1999). *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 42, 566-585; Witz, C. A. (2002). *Gynaecologic & Obstetric Investigation* 53, 52-62.}, aunque la teoría más ampliamente aceptada es la implantación o teoría de Sampson {Sampson, J. A. (1927). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 14, 422-429}. La teoría de Sampson propone que el desarrollo de la endometriosis es una consecuencia de la diseminación e implantación retrógradas del tejido endometrial en la cavidad peritoneal durante la menstruación. Después de la unión, los fragmentos del endometrio se abastecen con un suministro vascular, experimentan ciclos de proliferación y eliminación bajo controles hormonales locales y sistémicos. En mujeres con trompas de Falopio sin obstrucciones, la menstruación retrógrada parece ser un fenómeno universal {Liu, D. T. (Hitchcock, A.). *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-862.}. Esta enfermedad suele manifestarse por sí misma como endometriosis rectovaginal o adenomiosis, endometriomas quísticos de ovario y, más comúnmente, endometriosis peritoneal. Los sitios principales de unión y de crecimiento de lesión en la pelvis son los ovarios, ligamentos anchos y redondeados, trompas de Falopio, cuello uterino, vagina, peritoneo y la bolsa de Douglas. Cuando es más grave, la endometriosis puede provocar una gran modificación estructural de la cavidad peritoneal, incluyendo adhesiones multiórganos y fibrosis.

La endometriosis sintomática puede tratarse médica y quirúrgicamente, cuando la intención es retirar el tejido de lesión ectópica. La intervención quirúrgica puede ser conservadora, con el objetivo de conservar el potencial reproductor de la paciente, o comparativamente radical para enfermedades graves, que conlleva la disección del tracto urinario, intestino y tabique rectovaginal, o la histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral. Los tratamientos farmacológicos médicos tales como las terapias con andrógenos, danazol y gestrinona, el conjunto de agonistas de GnRH, busarelina, goserelina, leuprolida, nafarelina y triptorelina, antagonistas de GnRH, cetorelix y abarelix, así como los progestógenos, incluyendo acetato de medroxiprogesterona, inducen la atrofia de la lesión suprimiendo la producción de estrógenos. Estos enfoques no están exento de efectos secundarios no deseados; danazol y gestrinona incluyen aumento de peso, hirsutismo, acné, cambios en estado de ánimo y efectos metabólicos en el sistema cardiovascular. Se ha encontrado que el grupo de agonistas y antagonistas de GnRH provocan una gran supresión de estrógenos que conduce a efectos vasomotores (sofocos) y reducción de la densidad mineral ósea, que restringe su uso únicamente a seis meses de terapia. El grupo de progestógenos, incluyendo acetato de medroxiprogesterona, suprime las gonadotropinas, pero no regula a niveles inferiores la producción de estrógenos en el ovario en el mismo grado que los análogos de GnRH. Los efectos secundarios incluyen hemorragia irregular, hinchazón, aumento de peso y efectos metabólicos en el sistema cardiovascular.

Los leiomiomas uterinos {Flake, G. P., y col. (2003). *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-1054; Walker, C. L. (2002). *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-294.}, o miomas, son los tumores benignos más comunes que se encuentran en mujeres y aparecen en la mayoría de mujeres en el momento en que llegan a la menopausia. Aunque los miomas uterinos son la indicación más frecuente para una histerectomía en los Estados Unidos, al igual que con la endometriosis, se sabe bastante poco sobre la patofisiología subyacente de la enfermedad. Al igual que con las lesiones endometrióticas, la presencia de miomas uterinos más grandes se asocia con hemorragia uterina anómala, dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad. Fuera del tratamiento quirúrgico, se ha demostrado que los tratamientos médicos usados habitualmente para la endometriosis, tales como análogos de GnRH o danazol, suprimen el crecimiento de miomas induciendo un estado hipoestrogénico reversible. {Chrisp, P., y Goa, K. L. (1990). *Drugs* 39, 523-551.; Chrisp, P., y Goa, K. L. (1991). *Drugs* 41, 254-288.; De Leo, V., y col. (2002). *Drug Safety* 25, 759-779.; Ishihara, H., y col. (2003). *Fertility & Sterility* 79, 735-742}. Sin embargo, el futuro tratamiento de la enfermedad tanto de miomas uterinos como de endometriosis dependerá del desarrollo de agentes más eficaces, mejor tolerados y más seguros que los que están disponibles en la actualidad.

Las progestinas esteroideas (es decir, agonistas del receptor de progesterona) se usan comúnmente en el tratamiento de mujeres, tal como en tratamiento de anticoncepción y en hormonal y para el tratamiento de trastornos ginecológicos. Recientes estudios en mujeres y en primates no humanos también indican que los antagonistas de receptor de progesterona pueden tener posibles aplicaciones en anticoncepción y para el tratamiento de trastornos reproductores tales como miomas y endometriosis. Actualmente, todos los agonistas y antagonistas del receptor de progesterona clínicamente disponibles son compuestos esteroideos. Suelen provocar diversos efectos secundarios

debido a sus interacciones funcionales con otros receptores de esteroides o debido a los efectos asociados con sus metabolitos esteroideos {Winneker, Richard C. y col.; Endocrinology and Reproductive Disorders Division, Women's Health Research Institute, Collegeville, PA, Estados Unidos. *Seminars in Reproductive Medicine* (2005), 23(1), 46-57}.

- 5 Los antagonistas de receptor de progesterona [antiprogestinas (AP)], incluyendo miembros fundadores de la clase mifepristona (RU-486; Roussel UCLAF, Romainville, Francia), onapristona (ZK 98 299; Schering AG), ZK 137 316 y ZK-230 211, son compuestos que se unen al receptor de progesterona (PR) y previenen la expresión génica inducida por progesterona {Spitz, I. M. (2003). *Steroids* 68, 981-993}. Actúan sobre el endometrio inducido por estrógenos, la progesterona desempeña una función esencial en la diferenciación y morfogénesis ductal del tejido endometrial, aunque también participa en la inhibición de la contractilidad del miometrio y en polarización de respuestas de leucocitos Th1/Th2 que son críticas para la implantación embrionaria y para mantener el embarazo. Diversos estudios han investigado los efectos beneficiosos potenciales de las antiprogestinas sobre los signos y síntomas de la endometriosis {Grow, D. R., y col. (1996). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1933-1939.; Kettel, L. M., y col. (1996). *Fertility & Sterility* 65, 23-28.; Kettel, L. M., y col. (1998). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 178, 1151-1156} y miomas uterinos {Eisinger, S. H., y col. (2003). *Obstetrics & Gynaecology* 101, 243-250.; Murphy, A. A., y Castellano, P. Z. (1994). *Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology* 6, 269-278.; Murphy, A. A., y col. (1995). *Fertility & Sterility* 63, 761-766.; Steinauer, J., Pritts y col. (2004). *Obstetrics & Gynaecology* 103, 1331-1336.; Yang, Y., y col. (1996). *Chinese. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynaecology]* 31, 624-626}. A diferencia de los análogos de GnRH, y otros enfoques farmacológicos convencionales, parece que las antiprogestinas, en especial mifepristona, pueden reducir la lesión o volumen de mioma, manteniendo al mismo tiempo un nivel tónico de la secreción de estrógenos en el ovario. Tales antiprogestinas inducen amenorrea y compactación endometrial, y también parece que protegen lo suficiente contra la rápida pérdida de hueso dependiente de estrógenos {Grow, D. R., y col. (1996). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1933-1939.}. Por el contrario, los análogos de GnRH provocan una rápida pérdida en la densidad mineral de los huesos, una característica clínica que limita la duración de su tratamiento a seis meses. Aunque la mifepristona es una antiprogestina potente, también tiene actividad igual de potente antiglucocorticoides. Fuera de un tratamiento paliativo del hipercortisolismo para el síndrome de Cushing {Chu, J. W., y col. (2001). *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3568-3573.; Sartor, O., y Cutler, G. B., Jr. (1996). *Clin Obstet Gynaecol* 39, 506-510.; Spitz, I. M. (2003). *Steroids* 68, 981-993.; Van Look, P. F., y von Hertzen, H. (1995). *Human Reproduction Update* 1, 19-34}, la actividad antiglucocorticoides es una característica no deseada de la mifepristona y potencialmente de muchas de las clases esteroideas de antiprogestinas.

- También se ha descrito otra clase de compuestos esteroideos y no esteroideos, denominada moduladores del receptor de progesterona (PRM, o mesoprogestinas), que incluyen asoprisnil (J867, benzaldehído, 4-[(11 β , 17 β)-17-metoxi-17(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11-il]-1-oxima; Jenpharm, TAP), J912, J956, J1042. Además de su potencial utilidad en la reposición de hormonas y como anticonceptivos, podría considerarse que estas clases de compuestos tienen utilidad en el tratamiento de la endometriosis y del leiomioma uterino {Chwalisz, K., y col. (2004). *Semin Reprod Med* 22, 113-119.; Chwalisz, K., y col. (2002). *Annals of the New York Academy of Sciences* 955, 373-388; discussion 389-393.; DeManno, D., y col. (2003). *Steroids* 68, 1019-1032}. Asoprisnil y PRM estructuralmente relacionados difieren de las antiprogestinas y progestinas en modelos animales, mostrando actividad progestogénica parcial en el endometrio de conejos (ensayo de McPhail {McPhail, M. K. (1934). *Journal of physiology* 83, 145-156}) y en la vagina de cobayas, por ejemplo. Estudios preclínicos con asoprisnil en primates han indicado que los PRM suprimen el crecimiento endometrial y, a diferencia de los efectos de las progestinas, no se reprime la expresión de ER y PR endometrial {Chwalisz, K., y col. (2000). *Steroids* 65, 741-751.; DeManno, D., y col. (2003). *Steroids* 68, 1019-1032.; Elger, W., y col. (2000). *Steroids* 65, 713-723}.

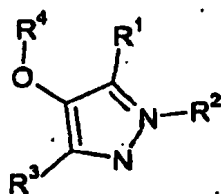
- 45 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas útiles. Pueden usarse para tratar la endometriosis, miomas uterinos (liomiomas) y menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico, pubertad precoz, maduración cervical, anticoncepción (urgencias), carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de endometrio, carcinoma de próstata, carcinoma pulmonar, carcinoma de testículos, carcinoma gástrico, meningioma, ansiedad, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, abuso y recompensa de alcohol o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Son de particular interés las siguientes enfermedades o trastornos: endometriosis, miomas uterinos (liomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), y síndrome de dolor pélvico crónico.

- 55 En particular, los compuestos y derivados de la presente invención muestran actividad como antagonistas de receptor de progesterona y pueden ser útiles para el tratamiento cuando esté indicado un efecto antagonista de receptor de progesterona.

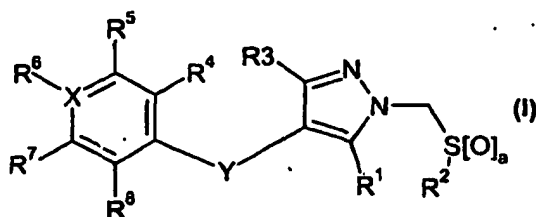
Más particularmente, los compuestos y derivados de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la endometriosis y/o miomas uterinos (liomiomas).

- 60 La Solicitud de Patente Internacional WO 02/085860 describe derivados de pirazol de fórmula:



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento, que son moduladores de la transcriptasa inversa del VIH.

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



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 y R^3 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o halógeno;

R^2 representa alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo;

a representa 1 o 2;

10 R^4 , R^5 , R^7 y R^8 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , CN o halógeno, o R^4 y R^5 , o R^7 y R^8 , junto con el anillo al que están unidos forman arilo o un sistema de anillo condensado heterocíclico;

X representa C o N;

Y representa CH_2 o O; y

R^6 representa H, CN o halo, pero cuando X representa N entonces R^6 no está presente.

15 En las definiciones anteriores los grupos alquilo que contienen el número requerido de átomos de carbono, excepto cuando se indique, pueden ser de cadena no ramificada o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

20 Los anillos arilo incluidos dentro de la definición de arilo son fenilo y naftilo.

Los heterociclos incluidos dentro de la definición de anillo heterocíclico pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo y quinoxalinilo, junto con versiones parcial o totalmente saturadas de los mismos así como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperazino, oxazepano y morfolino.

25

En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .

En otra realización de la invención R^2 representa alquilo C_{1-6} .

Aun en otra realización de la invención R^3 representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .

En otra realización de la invención R^4 representa H.

30 Aun en otra realización de la invención R^5 representa H, alquilo C_{1-6} , o halógeno.

En otra realización de la invención R^4 y R^6 juntos representan un anillo fenilo o piridinilo condensado con el anillo al cual están unidos. Preferentemente R^4 y R^5 juntos representan un anillo fenilo condensado con el anillo al cual están unidos.

En otra realización de la invención R^8 representa CN.

35 En otra realización de la invención R^7 representa H, alquilo C_{1-6} , o halógeno.

Aun en otra realización de la invención R⁸ representa H.

En otra realización de la invención R⁷ y R⁸ juntos representan un anillo fenilo o piridinilo condensado con el anillo al cual están unidos. Preferentemente R⁷ y R⁸ juntos representan un anillo fenilo condensado con el anillo al cual están unidos.

5 Aun en otra realización de la invención Y representa O.

En otra realización de la invención halógeno representa fluoro o cloro.

Son compuestos preferentes de acuerdo con la presente invención:

- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
- 10 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 2-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-fluoro-benzonitrilo;
- 3-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-fluoro-benzonitrilo;
- 15 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-metoxi-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-naftalen-1-carbonitrilo;
- 5-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolina-8-carbonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolina;
- 4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-3,5-diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol;
- 20 3,5-Diciclopropil-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol;
- 3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-4-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
- 3,5-Diciclopropil-4-(3,5-difluoro-fenoxi)-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol;
- 3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-4-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
- 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
- 25 4-(5-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
- 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 4-(5-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 4-(1-Metanosulfonilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 30 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Di-terc-butil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3-terc-Butil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(5-terc-Butil-1-metanosulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3-Cloro-5-ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 35 4-(5-Cloro-3-ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
- 4-(5-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;

- 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-trifluorometanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-etanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-[3,5-Diciclopropil-1-(propano-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo;
 5 4-[3,5-Diciclopropil-1-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo;
 4-(1-Bencenosulfonilmetil-3,5-diciclopropil-1 H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;

y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 Las realizaciones descritas antes de la invención se pueden combinar con una o más realizaciones adicionales tal que se proporcionen otras realizaciones en las que dos o más variables se definen de forma más específica en combinación. Por ejemplo, dentro del alcance de la invención, es otra realización aquella en la que las variables R1, R2 y L tienen todas las definiciones más limitadas asignadas a las mismas en las realizaciones más específicas descritas antes. Tales combinaciones de las realizaciones más específicas descritas y definidas antes están dentro
 15 del alcance de la invención.

- Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula **(I)** de acuerdo con la invención incluyen sales, solvatos, complejos, polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas tautoméricas y variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula **(I)**. De preferencia, los
 20 derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula **(I)** comprenden sales, solvatos, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula **(I)**. De forma más preferente, son derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula **(I)** sales y solvatos.

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

- Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos
 25 incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato,
 30 tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

- 35 Para una revisión sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula **I** pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **(I)** con el ácido o base deseado;
 40 (ii) retirando un grupo protector lábil a ácidos o a bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula **(I)** o mediante la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o
 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula **(I)** en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.
 45 Las tres reacciones se llevan a cabo de forma típica en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en una continuidad de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de

- largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. De forma típica, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después del calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, de forma típica de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, aunque el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, de forma típica de primer orden ("punto de fusión").
- 10 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.
- 15 Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con iones metálicos - véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de red donde se encuentran cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ión metálico.
- 20 Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.
- 25 Dentro del alcance de la invención también se incluyen complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente más están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen de forma típica como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes conjuntamente - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para un análisis general de complejos multi-componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).
- 30 Los compuestos de la invención también pueden presentarse en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es un estado intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y constan de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).
- 35 En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula **(I)** incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sales de los mismos.
- 45 Como se ha indicado anteriormente, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula **(I)** también están dentro del alcance de la invención. De esta manera, ciertos derivados de los compuestos de fórmula **(I)**, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden convertirse en compuestos de fórmula **I** que tienen la actividad deseada, por ejemplo por escisión hidrolítica, cuando se administran en, o sobre, el cuerpo. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).
- 50 Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula **(I)** con ciertos restos conocidos para los expertos en la técnica como "prorrestos" que se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).
- 55 Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen
- (i) cuando el compuesto de fórmula **(I)** contiene una funcionalidad de alcohol ($-\text{OH}$), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto de fórmula **(I)** se reemplaza por alcanoil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-oximetilo; y

- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH_2 o -NHR donde $\text{R} \neq \text{H}$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) se reemplaza(n) por alcanóilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$).

- 5 En las referencias indicadas anteriormente pueden encontrarse otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos.

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

- 10 También están incluidos dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Así, dentro del alcance de la invención se prevén los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) cuando se forman *in vivo*.

- Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alqueniilo, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protones en los compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

- 25 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado, ópticamente puro, o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

- Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros pueden convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

- Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, de forma típica HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consta de un hidrocarburo, de forma típica heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, de forma típica del 2 al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, de forma típica dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) indicado anteriormente en el que se produce una forma homogénea del cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero.

- Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados, farmacéuticamente aceptables, de fórmula (I) en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

- Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S .

- Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejidos sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, y por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias.

- 5 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

- 10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse con respecto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH), permeabilidad, etc, para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

- 15 Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos cortos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Puede usarse secado por frecuencia de microondas o radiofrecuencia para este propósito.

- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos).

- 25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con inhibidores de COX. De esta manera, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más inhibidores de COX en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los inhibidores de COX útiles para combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos:

- 30 (i) ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, prapoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofen, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, diclofenaco, fenclufeneco, alclofenaco, ibufenaco, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, ácido acetilsalicílico, indometacina, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, cetorolaco, azapropazona, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, diflunisal, derivados de podofilotoxina, acemetacina, droxicam, floctafenina, oxifenbutazona, fenilbutazona, proglumetacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxipinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolaco, piroprofeno, ácido salicílico, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato, benorilato, fentiazaco, clopinaco, fepazona, isoxicam y 4-(nitrooxi)butil éster del ácido 2-fluoro- α -metil[1,1'-bifenil]-4-acético, (véase Wenk, y col., *Europ. J. Pharmacol.* 453: 319-324 (2002));

- 40 (ii) meloxicam, (número de registro CAS 71125-38-7; descrito en la patente de Estados Unidos N° 4 233 299) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) celecoxib (patente de Estados Unidos N° 5 466 823), valdecoxib (patente de Estados Unidos N° 5 633 272), deracoxib (patente de Estados Unidos N° 5 521 207), rofecoxib (patente de Estados Unidos N° 5 474 995), etoricoxib (Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 98/03484), JTE-522 (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa N° 9052882) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;

- 45 (iv) parecoxib (descrito en la patente de Estados Unidos N° 5 932 598), que es un profármaco terapéuticamente eficaz del inhibidor selectivo de Cox-2 tricíclico valdecoxib (descrito en la patente de Estados Unidos N° 5 633 272), en particular parecoxib sódico;

(v) ABT-963 (descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/24719)

- 50 (vi) nimesulida (descrita en la patente de Estados Unidos N° 3 840 597), flosulida (analizada en J. Carter, Exp. Opin. Ther. Patents, 8 (1), 21-29 (1997)), NS-398 (descrito en la patente de Estados Unidos N° 4 885 367), SD 8381 (descrito en la patente de Estados Unidos N° 6 034 256), BMS-347070 (descrito en la patente de Estados Unidos N° 6 180 651), S-2474 (descrito en la publicación de patente europea N° 595546) y MK-966 (descrito en la patente de Estados Unidos N° 5 968 974);

(vii) darbufelona (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 8381 (Farmacia, descrito en la patente de Estados Unidos Nº 6,034,256), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb, descrito en la patente de Estados Unidos Nº 6 180 651), MK-966 (Merck), L-783003 (Merck), T-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), ácido 6-dioxo-9H-purin-8-il-cinámico (Glaxo Wellcome) y S-2474 (Shionogi).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de PDE5. De esta manera, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más inhibidores de PDEV en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los inhibidores de PDEV útiles para combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos:

(i) preferentemente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-*n*-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil, por ejemplo comercializado como Viagra®) también conocida como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756); 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-*n*-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-*n*-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 98/49166); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333); (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-((1R)-2-metoxi-1-metiletiloxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 1-[6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil]-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 8); 5-[2-*iso*-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 15); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 66); 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 124); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafil, IC-351, Cialis®), es decir el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8; 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil, LEVITRA®) también conocido como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO99/24433; el compuesto del ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO93/07124 (EISAI); compuestos 3 y 14 de Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257; 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; N-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidin propanamida ["DA-8159" (Ejemplo 68 del documento WO00/27848)]; y 7,8-dihidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina y 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (TA-1790); 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida (DA 8159) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(ii) 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3(2H)piridazinona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolínil]-4-piperidin-carboxílico, sal monosódica; (+)-*cis*-5,6a,7,9,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazlocilina; *cis*-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi)-3(2H)piridazinona; 1-metil-5(5-morfolinoacetil-2-*n*-propoxifenil)-3-*n*-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolínil]-4-piperidincarboxílico, sal monosódica; Pharmaprojects Nº 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects Nº 5051 (Bayer); Pharmaprojects Nº 5064 (Kyowa Hakko; véase el documento WO 96/26940); Pharmaprojects Nº 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 y 38-9456 (Bayer); documentos FR229934 y FR226807 (Fujisawa); y Sch-51866.

Preferiblemente, el inhibidor de PDEV se selecciona entre sildenafil, tadalafil, vardenafil, DA-8159 y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona. Más preferentemente, el inhibidor de PDE5 es sildenafil y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La sal preferida es citrato de sildenafil.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de V1a. Así, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más antagonistas de V1a en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

5 Un antagonista del receptor de vasopresina V1a adecuado es, por ejemplo, (4-[4-bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo), que es el Ejemplo 26 en el documento WO 2004/37809. Otro ejemplo de un antagonista del receptor de vasopresina V1a adecuado es 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazo-benzo[e]azuleno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es el Ejemplo 5 en el documento WO 04/074291.

10 Otros ejemplos de antagonistas del receptor de vasopresina V1a para uso en la invención son: SR49049 (Relcovaptán), atosibán (Tractocile®), conivaptán (YM-087), VPA-985, CL-385004, Vasotocina y OPC21268. Además, los antagonistas del receptor de V1a descritos en el documento WO 01/58880 son adecuados para uso en la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor alfa adrenérgico (también conocido como bloqueante del α -adrenoceptor, bloqueante de receptores α o bloqueante α). De esta manera, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más antagonistas del receptor alfa adrenérgico en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los antagonistas del receptor α_1 -adrenérgico útiles para la presente invención incluyen, pero sin limitación, terazosina (patente de Estados Unidos Nº 4 026 894), doxazosina (patente de Estados Unidos Nº 4 188 390), prazosina (patente de Estados Unidos Nº 3 511 836), bunazosina (patente de Estados Unidos Nº 3 920 636), alfuzosina (patente de Estados Unidos Nº 4 315 007), naftopidil (patente de Estados Unidos Nº 3 997 666), tamsulosina (patente de Estados Unidos Nº 4 703 063), silodosina (patente de Estados Unidos Nº 5 387 603), fentolamina y mesilato de fentolamina (patente de Estados Unidos Nº 2 503 059), trazodona (patente de Estados Unidos Nº 3 381 009), indoramina (patente de Estados Unidos Nº 3 527 761), fenoxibenzamina (patente de Estados Unidos Nº 2 599 000), alcaloides de rauwolfia (producto natural de shrub Rauwolfia serpentina), Recordati 15/2739 (documento WO 93/17007), SNAP 1069 (documento WO 94/08040 por ejemplo 3, compuesto 9, página 77 y tabla 3, página 86), SNAP 5089 (documento WO 94/10989), RS17053 (documento US-5 436 264), SL 89,0591 (documento EP 435749) y abanoquil (documento EP 100200); los compuestos descritos en la Publicación de Solicitud Internacional Nº WO 03/076427 en particular 5-ciclopropil-7-metoxi-2-(2-morfolin-4-ilmetil-7,8-dihidro[1,6]-naftiridin-6(5H)-il)-4(3H)-quinazolinona (ejemplo 11), y los compuestos descritos en la publicación de solicitud internacional nº WO 98/30560 en particular 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina (ejemplo 19); y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Son antagonistas del receptor α -adrenérgico preferentes doxazosina, 5-ciclopropil-7-metoxi-2-(2-morfolin-4-ilmetil-7,8-dihidro[1,6]-naftiridin-6(5H)-il)-4(3H)-quinazolinona y 4-Amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. La sal mesilato de 4-Amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina es de particular interés (véase el documento WO 01/64672).

Los antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico adecuados para la presente invención incluyen dibenamina (documento DE 824208), tolazolina (patente de Estados Unidos Nº 2 161 938), trimazosina (patente de Estados Unidos Nº 3 669 968), efroxano (documento EP 71368), yohimbina (MR Goldberg y col., Pharmacol Rev 35, 143-180 (1987)), idazoxano (documento EP 33655) y clonidina (patente de Estados Unidos Nº 3 202 660);

Los agonistas del receptor α -adrenérgico no selectivos adecuados para la presente invención incluyen dapiprazol (patente de Estados Unidos Nº 4 252 721);

45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de 5-alfa reductasa. De esta manera, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más inhibidores de 5-alfa reductasa en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los inhibidores de 5-alfa reductasa incluyen inhibidores de la isoenzima 2 de la 5-alfa reductasa. Son compuestos adecuados para uso en la presente invención PROSCAR® (también conocido como finasterida, patentes de Estados Unidos 4 377 584 y 4 760 071) y compuestos descritos en los documentos WO 93/23420, EP0572166, WO 93/23050, WO 93/23038, WO 93/23048, WO 93/23041, WO 93/23040, WO 93/23039, WO 93/23376, WO 93/23419, EP0572165 y WO 93/23051.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente que disminuya los niveles de estrógenos o que antagonice el receptor de estrógenos. De esta manera, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más agentes que disminuyen los niveles de estrógenos o que antagonizan el receptor de estrógenos, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los agentes que disminuyen los niveles de estrógenos incluyen los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), antagonistas de GnRH e inhibidores de la síntesis de estrógenos. Los agentes que antagonizan el receptor de estrógenos, es decir, antagonistas del receptor de estrógenos, incluyen antiestrógenos.

- 5 Los antagonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen leuprorelina (Prostap - Wyeth), buserelina (Suprefact - Shire), goserelina (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelina (De-caeptilo - Ipsen), nafarelina (Synarel - Searle), deslorelina (Somagard - Shire) e histrelina/suprelina (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).

Los antagonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen teverelix (también conocido como antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetrotrelis (Cetrotide - ASTA Medica) y ganirelix (Orgalutran - Organon).

- 10 Los anti-estrógenos adecuados para la presente invención incluyen tamoxifeno, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifeno (Véase Coombes y col. (1995) Cancer Res. 55, 1070-1074), raloxifeno o EM-652 (Labrie, F y col., (2001) J steroid Biochem Mol Biol, 79, 213).

- 15 Los inhibidores de la síntesis de estrógenos adecuados para la presente invención incluyen inhibidores de aromatasa. Los ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen Formestano (4-OH androstendiona), Exemestano, Anastrozol (Arimidex) y Letroxol.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un ligando alfa-2-delta. De esta manera, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más ligandos alfa-2-delta, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

- 20 Los ejemplos de ligandos alfa-2-delta para uso en la presente invención son aquellos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, descritos general o específicamente en el documento US4024175, particularmente gabapentina, documento EP641330, particularmente pregabalina, documentos US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, particularmente ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, documento WO-A-99/31075, particularmente 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, documento 25 WO-A-99/21824, particularmente ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, documentos WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, particularmente ácido (1*α*,3*α*,5*α*)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, documentos EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularmente ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metil-octanoico, documento WO-A-03/082807, particularmente ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, documento WO-A-2004/039367, particularmente ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico, ácido (2*S*,4*S*)-4-(2,3-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina, documentos EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881, WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 y WO-A-02/28881, todos incorporados en el 35 presente documento como referencia.

- Los ligandos alfa-2-delta preferentes para uso en la combinación de la presente invención incluyen: gabapentina, pregabalina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1*α*,3*α*,5*α*)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Otros ligandos alfa-2-delta preferentes para uso en la combinación de la presente invención son ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y 45 ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ligandos alfa-2-delta particularmente preferentes para uso en la combinación de la presente invención se seleccionan de gabapentina, pregabalina, ácido (1*α*,3*α*,5*α*)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de oxitocina. De este modo, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más antagonistas de oxitocina, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Ejemplos de antagonistas del receptor de oxitocina adecuados para la presente invención son atosibán (Ferring AB), barusibán (Ferring AB), TT-235 (Northwestern University) y AS-602305 (Serono SA).

- 55 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con uno cualquiera o más de los siguientes.

- (i) inhibidor de aromatasa;
- (ii) agonista del receptor de estrógenos;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- 5 (v) inhibidor de cinasa;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil transferasa;
- (vii) modulador del receptor de andrógenos;
- (viii) agonistas del receptor de andrógenos;
- (ix) antagonistas del receptor de andrógenos;
- 10 (x) agonista del receptor de prostanoides;
- (xi) antagonista del receptor de prostanoides;
- (xi) inhibidor de la prostaglandina sintetasa,
- (xii) bioflavanoide;
- (xiii) agente de alquilación;
- 15 (xiv) modulador de microtúbulos, por ejemplo, estabilizador de microtúbulos;
- (xv) inhibidor de topoisomerasa I;
- (xvi) inhibidor de metaloproteinasas; o
- (xvii) modulador de progesterona.

De este modo, en un aspecto más de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno cualquiera o más de los siguientes:

- (i) inhibidor de aromatasa;
- (ii) agonista del receptor de estrógenos;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- 25 (v) inhibidor de cinasa;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil transferasa;
- (vii) modulador del receptor de andrógenos;
- (viii) agonistas del receptor de andrógenos;
- (ix) antagonistas del receptor de andrógenos;
- 30 (x) agonista del receptor de prostanoides;
- (xi) antagonista del receptor de prostanoides;
- (xi) inhibidor de la prostaglandina sintetasa,
- (xii) bioflavanoide;
- (xiii) agente de alquilación;
- 35 (xiv) modulador de microtúbulos, por ejemplo, estabilizador de microtúbulos;
- (xv) inhibidor de topoisomerasa I;
- (xvi) inhibidor de metaloproteinasas; o

(xvii) modulador de progesterona.

como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

En general, los compuestos de la invención se administrarán como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto entra directamente en el torrente circulatorio desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanoparticulados, líquidos, o polvos; grageas (incluyendo las llenas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas (hechas, por ejemplo, de gelatina o de hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden de forma típica un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir a partir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más de forma típica del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades de cohesión a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen por lo general lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente un 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el

85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden, de forma alternativa, granularse por vía húmeda, seca o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o extrudirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, de H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles son, de forma típica, formas de dosificación de película fina flexibles solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivas y comprenden de forma típica un compuesto de fórmula (I), un polímero que forma películas, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente que modifica la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El polímero que forma películas puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y de forma típica está presente en el intervalo del 0,01% al 99% en peso, más de forma típica en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes que estimulan la salivación, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes que enmascaran el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan de forma típica por secado evaporativo de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, de forma típica un secador de recubridor combinado, o por liofilización o a vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos Nº 6 106 864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encontrarán en Verma y col., "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col (2001). El uso de la goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son de forma típica soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución estéril no acuosa o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica. La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. De este modo, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*DL*-láctico-coglicólico) cargadas de fármaco (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica, o transdérmica a la piel o a la mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras,

vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10) 955-958 de Finnin and Morgan (octubre de 1999).

- 5 Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

- 10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, de forma típica en forma de polvo seco (bien solo, en forma de mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como un pulverizador en aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

- 20 El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o ampliar la liberación del agente activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 25 Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto del fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (de forma típica menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

- 30 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 35 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención deseadas para administración inhalada/intranasal.

- 40 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para su liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

- 45 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

- 50 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

- 55 Se ha encontrado que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las

ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En caso de que sea necesario administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o estado patológico particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase blíster habitual usado para el envasado de comprimidos, capsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas una frente a la otra. Para conseguir una conformidad, el kit comprende de forma típica instrucciones para la administración y puede proporcionarse con lo que se denomina recordatorio de memoria.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención esta de forma típica en el intervalo de <1 mg a 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de <1 mg a 1000 mg mientras que una la dosificación intravenosa puede requerir únicamente de <1 mg a 500 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, según el juicio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tal como niños y ancianos.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar", significan aliviar síntomas, eliminar la causa en una base temporal o permanente, o evitar o reducir la aparición de los síntomas. El término "tratamientos" incluye alivio, eliminación de la causa (en una base temporal o permanente) de, o prevención de síntomas y trastornos asociados con endometriosis y/o leiomioma uterino. El tratamiento puede ser un tratamiento previo así como un tratamiento al comienzo de los síntomas.

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en los ensayos que se indican a continuación:

1.0 Ensayo funcional *in vitro* del efecto antagonista del receptor de progesterona (PR)

El ensayo del efecto antagonista de PR aprovecha la modulación ampliamente documentada de la expresión de la fosfatasa alcalina (AP) en células de carcinoma de mamífero T47D de mama de ser humano {Beck y col., D. P. (1993)}. El antagonista de progesterona RU486 adquiere actividad agonista tras la estimulación de rutas de señalización por AMPc. Proc Natl Acad Sci USA 90, 4441-4445; Fensome y col. (2002). New progesterone receptor antagonists: 3,3-disubstituted-5-aryloxindoles. Bioorg Med Chem Lett 12, 3487-3490; Zhang y col., (2002a). 6-Aryl-1,4-dihydro-benzo d 1,3 oxazin-2-ones: a novel class of potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor antagonists. Journal of Medicinal Chemistry 45, 4379-4382; Zhang y col., (2003). Novel 6-aryl-1,4-dihydrobenzo d oxazine-2-thiones as potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13, 1313-1316; Zhang y col., (2002b). Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12, 787-790; Zhang, Z. y col. (2000). In vitro characterization of trimegestone: a new potent and selective progestin. Steroids 65, 637-643}. En presencia de progesterona, la expresión endógena de AP se induce en células T47D y se inhibe mediante compuestos que poseen actividad antagonista de PR. En ausencia de progesterona, también puede observarse cualquier actividad agonista como una inducción de la actividad de AP. Realizando el ensayo en dos formatos (+/- progesterona (P4)), pueden identificarse compuestos que actúan como antagonistas, agonistas o parciales de PR.

Los materiales requeridos para cultivar células T47D y realizar el ensayo de AP inducido por progesterona se indican en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Reactivo	Proveedor	Número de catalogo
Células de carcinoma de mamífero humanas T47D	American tissue culture collections; http://www.atcc.org/	HTB-133
Dimetil sulfóxido (DMSO)	Sigma	D2650
Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)	Gibco	21969-035
DMEM sin rojo fenol	Gibco	31053-028
L-Glutamax, 200 mM	Gibco	35050-038
Suero de ternero fetal purificado con carbón (CS-FCS)	Globepharm	
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	Gibco	14190-094
Suero bovino fetal (FBS)	Sigma	F-7524
Kit de detección de quimioluminiscencia BD Great EscAPe SEAP	Fisher	K2041-1
Progesterona (P4)	Sigma	P-6149
F127 plurónico	Molecular Probes	P6867
RU486 (Mifepristona)	Sigma	M-8046

Medio de ensayo (formato de agonista): DMEM sin rojo fenol + CS-FCS al 5% + Glutamax 2mM.

Medio de ensayo (formato de antagonista): DMEM sin rojo fenol + CS-FCS al 5% + Glutamax 2mM + P4 10 nM.

- 5 En resumen, las células T47D se cultivan mediante propagación en DMEM + FBS al 10% + Glutamax 2 mM a 37°C/CO₂ al 5%. A una confluencia del 80-90%, el medio se cambia por DMEM sin rojo fenol + CS-FCS al 5% (medio de ensayo) y se cultiva durante 24 horas más a 37°C/CO₂ al 5%. Después, las células T47D se cultivan en placas a 2,5 x 10⁴ células/pocillo en 100 µl de medio de ensayo en placas de 96 pocillos suficientes para el ensayo, por triplicado para cada condición. Por ejemplo, para una curva de CI₅₀ de 5 puntos en un compuesto, esto equivale a 36 pocillos (2 x 18 pocillos, ± P4). Después, estas placas se cultivan durante 24 horas a 37°C/CO₂ al 5%, dejando los pocillos externos como blanco mediante la adición de 200 µl de PBS.

- 15 Se prepara una solución madre 10 mM de compuestos en DMSO (almacenada a -20°C en alícuotas de 10 µl). Se usa una solución madre 10 mM en DMSO de RU486 como antagonista de PR puro convencional. Los compuestos en investigación se añaden al medio de ensayo, o a una mezcla de ácido plurónico al 0,05% en PBS, ± P4 10 nM para dar una concentración final de 20 µM (es decir, 10 µl de la solución madre 10 mM por 5 µl de medio de ensayo ± P4 10 nM). Las muestras se mezclan minuciosamente y se preparan diluciones en serie de compuestos de 10 µM a 0,1 nM en una placa de 96 pocillos como se indica a continuación:

- 20 Los pocillos externos se dejan como blanco. El medio de ensayo (225 µl) se añade a la mitad de la placa (- P4), filas 3-8, y a la otra mitad de la placa, medio de ensayo + P4 10 nM. A la fila 2, se añaden 250 µl de la concentración máxima de compuesto (20 µM ± P4 10 nM). Se retiran 25 µl de la solución madre 20 mM de la fila 2 y se añaden a 225 µl de medio de ensayo ± P4 10 nM en la fila 3 y se mezcla bien. Este proceso se repite hacia abajo de la placa hasta la fila 7 para conseguir diluciones en serie. El control de vehículo se ajusta para contener DMSO al 0,1% (es decir, de 20 µl a 10 ml de medio de ensayo ± P4 10 nM para dar una concentración de DMSO al 0,2%, añadir 250 µl a la fila 8).

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		20 μ M ~ P4			20 nM ~ P4			
3		2 μ M			2 nM			
4		200 nM			200 nM			
5		20 nM			20 nM			
6		2 nM			2 nM			
7		0.2 nM			0.2 nM			
8		Vehículo 0 nM			Vehículo 0 nM			
9								

Se transfieren 100 μ l de reactivo de las placas de dilución en los correspondientes pocillos que contienen células T47D en 100 μ l de medio de ensayo, dando una concentración final de 10 μ M a 0,1 nM de compuesto (formato de antagonista P4 5 nM). Las células se mantienen durante 20 horas a 37°C/CO₂ al 5%, después se retira el medio, las células se lavan con PBS (200 μ l) y se lisan colocando las células a -80°C durante 15 minutos y descongelándolas a temperatura ambiente. Se repite la lisis de congelación descongelación, después se añade PBS (50 μ l) a cada pocillo. Después de 5 minutos, se añaden a cada pocillo 30 μ l de solución de sustrato quimioluminiscente CSPD (final 0,06125 mM, dilución de solución de sustrato 1,25 mM x 20 con un potenciador quimioluminiscente, kit de detección de quimioluminiscencia Great EscAPE SEAP) y se mezcla. Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente y se mide la luminiscencia en un luminómetro (VICTOR, Wallac).

El ensayo se lleva a cabo por triplicado, en el formato de agonista (P4 no exógena), el ajuste sigmoideo de los resultados se expresa como inducción de fosfatasa alcalina (luminiscencia, unidades arbitrarias o % con respuesta de progesterona máxima como el 100%) por los compuestos de ensayo. En este formato, el valor de CE₅₀ se define como la concentración de fármaco requerida para producir una inducción del 50% de la actividad de AP comparada con 5 nM solo. Los compuestos con agonismo, o agonismo parcial, que es una inducción de la actividad de AP que es sub-máxima a la inducida por P4, se desecha de esta forma. En el formato de antagonista (P4 5 nM), el ajuste de curva de los resultados se expresa como inhibición de la fosfatasa alcalina mediante los compuestos de ensayo. En este formato, el valor de CI₅₀ se define como la concentración de fármaco requerida para producir una inhibición del 50% de la actividad de AP comparada con 5 nM solo. Para los propósitos de los compuestos ilustrados en el presente documento, los valores de CI₅₀ son inferiores a 5 μ M. En una realización preferida, el valor de CI₅₀ es inferior a 500 nM. En una realización más preferida, el valor de CI₅₀ es inferior a 50 nM.

2.0 Ensayo funcional *in vitro* de la actividad glucocorticoide (GR)

Se usa una línea celular SW 1353 transfectada de forma estable con una construcción GR de longitud completa y el virus del tumor mamario de ratón (MMTV)-informador de luciferasa (Luc) para realizar el ensayo funcional *in vitro* para evaluar la actividad glucocorticoide en este ensayo. Los materiales requeridos para cultivar células SW1353-MMTV-GR-Luc y para realizar el ensayo se indican a continuación, o se enumeran en la **Tabla 1**.

Las células SW1353-MMTV-GR-Luc, cultivadas en DMEM que contiene FBS al 10%, glutamax 2 mM y G418 (0,5 mg/ml, número de catálogo de Gibco 10131-027) se colocan en placas a 0,5 x 10⁴ células/pocillo (placas de fondo transparente de cultivo tisular negras de 384 pocillos (número de catálogo de Greiner 781091)) en 30 μ l usando un dispositivo Multidrop micro y se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante una noche. En medio del cultivo se reemplaza con medio de ensayo (30 μ l; DMEM-rojo fenol que contiene 1 mg/l de insulina, 2 g/l de hidrolizado de lactalbúmina y ascorbato (0,5 mg/l), añadido justo antes de su uso) durante al menos 4 horas antes de la dosificación. El ensayo se realiza en dos formatos, un formato de antagonista en el que los compuestos de ensayo se evalúan con respecto a su capacidad para bloquear el efecto de la dexametasona 20 nM sobre la actividad de luciferasa, y un formato de agonista. Se usa una placa de 384 pocillos separada para evaluar los compuestos en ambos formatos.

Se usa un robot Genesis para diluir y finalizar las respuestas a la dosis en unidades semilogarítmicas (11 puntos) (comenzando a 1 μ M final; 16 compuestos/placas de 384 pocillos) a partir de una placa de 96 pocillos que contiene concentraciones de la disolución madre 4 mM de compuestos a ensayar. Los compuestos en investigación se diluyen en un medio de ensayo + DMSO al 3,75%, o una mezcla de ácido plurónico al 0,05% en PBS. Se prepara un control positivo de dexametasona y RU-486 (1 μ M final) a partir de soluciones madre concentradas. Se usa un MATRIX Platemate para transferir 10 μ l de compuestos diluidos a placas y 10 μ l de medios o patrones, de forma que el volumen final del ensayo sea de 50 μ l. Las células y compuestos se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante una noche. Después, el reactivo Glo LuciLite estable (cat. de promega N° E2520) se reconstituye y se añaden 30 μ l por

pocillo, se deja en oscuridad durante 5 minutos y después la placa se lee sobre un contador de luminiscencia Wallac. Todos los puntos de datos se miden por duplicado.

En el formato de agonista, se consigue el ajuste sigmoideo de los resultados, expresado como inducción de luciferasa (% de la respuesta máxima a dexametasona) por los compuestos de ensayo y se determina el valor de CE_{50} . En el formato de antagonista, los resultados se expresan con inhibición de luciferasa por los compuestos de ensayo y se determina un valor de CI_{50} .

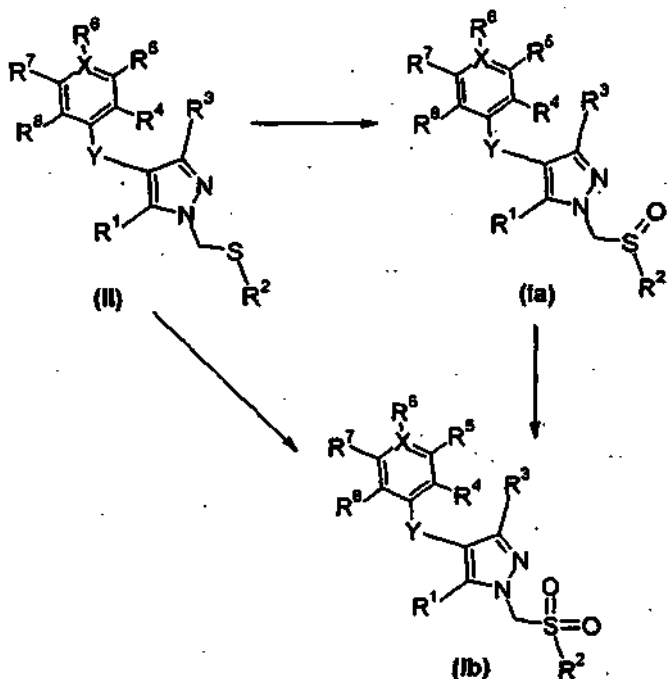
3.0 Evaluación *in vivo* del efecto antagonista del receptor de progesterona usando el ensayo de McPhail

La evaluación cuantitativa clásica de la actividad progestogénica es el ensayo de McPhail, realizado en conejos inmaduros (McPhail, 1934).

- 10 Todos los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar por rutas convencionales tales como los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación, o por los procedimientos específicos descritos en la sección de Ejemplos, o por procedimientos similares a los mismos.

En los siguientes procedimientos generales, R^1 a R^8 , X, Y y a son como se han definido antes para un compuesto de fórmula (I), a no ser que se indique de otro modo.

- 15 En el **Esquema 1** siguiente, se pueden preparar compuestos de fórmula (I) mediante la oxidación de un compuesto de fórmula (II). La oxidación transcurre a través del sulfóxido (Ia) (a = 1) a través de la sulfona (Ib) (a = 2):

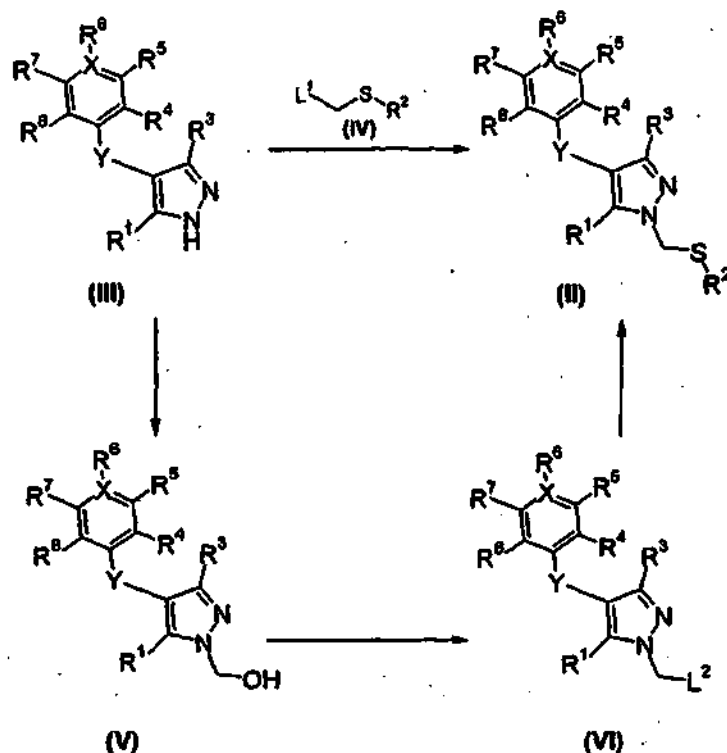


Esquema 1

- 20 Están disponibles muchos oxidantes y condiciones de oxidación adecuados en la literatura científica para convertir sulfuros a sulfóxidos y sulfonas. En particular, un procedimiento preferente es la reacción con Oxone® en una mezcla disolvente tal como metanol y agua, a temperaturas desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

En el **Esquema 2** siguiente, se pueden preparar sulfuros de fórmula (II) mediante alquilación de pirazoles, de fórmula (III), con compuestos de fórmula (IV) (en la que L^1 es un grupo lábil, tal como cloro), y una base adecuada, tal como *terc*-butóxido potásico, en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano, a temperaturas desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

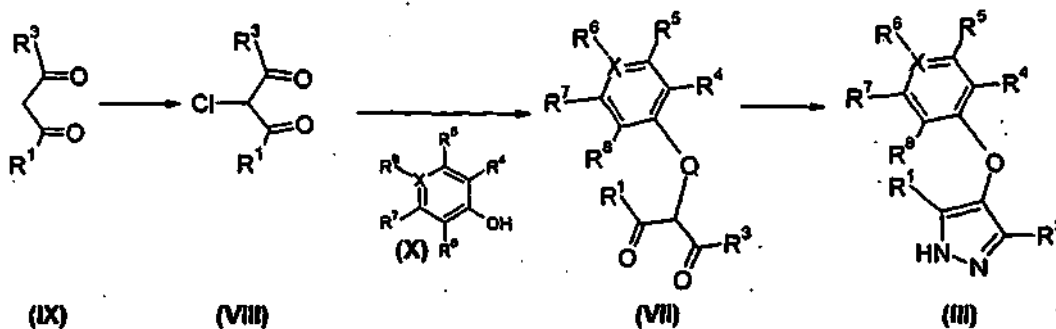
- 25



Esquema 2

De forma alternativa, se pueden preparar sulfuros de fórmula (II) a partir de compuestos de fórmula (VI), en la que L^2 es un grupo lábil tal como cloro, mediante reacción con una sal tiolato de fórmula R^2SM^+ , en la que M^+ es un catión tal como Na^+ , K^+ o Cu^+ , en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, dimetilformamida o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por activación del grupo hidroxilo de compuestos de fórmula (V), formando un grupo lábil L^2 . De preferencia, cuando L^2 es cloro esto se puede conseguir con cloruro de tionilo en diclorometano. Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (III) con una fuente de formaldehído, tal como formaldehído acuoso. Cuando $R^1 \neq R^3$ en compuestos de fórmula (III) entonces los compuestos resultantes de fórmula (II), (V) y (VI) pueden existir como regioisómeros opcionalmente separables con R^1 y R^3 transpuestos.

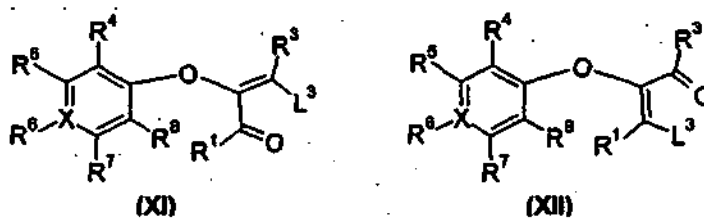
En el Esquema 3 siguiente, se pueden preparar compuestos de fórmula (III), en la que Y es O, por la condensación de un compuesto de fórmula (VII) con hidrazina o una sal o hidrato de la misma, opcionalmente en presencia de un ácido o una base. La base es preferentemente una base de amina terciaria, tal como trietilamina. El ácido es preferentemente ácido acético. En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, tal como etanol, con hidrazina, o la sal o hidrato de la misma y, si se usa, el ácido o base apropiado, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferente, la mezcla de reacción en etanol y ácido acético se calienta hasta reflujo.



Esquema 3

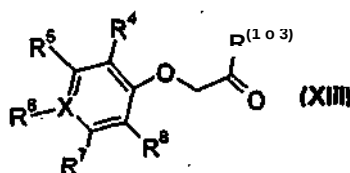
Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (X) y una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente tal como acetona. Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un reactivo de cloración. En un procedimiento típico, se trata primero una solución del compuesto de fórmula (IV), en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, con bromuro de tetrabutilamonio y clorotrimetilsilano, y luego con dimetilsulfóxido seco.

También se usan en esta reacción equivalentes funcionales de compuestos de fórmula (VII). Esto incluye compuestos de fórmula (XI) o (XII) siguientes, en los que L^3 es un grupo lábil adecuado; preferentemente -N(alquilo C_1-C_6)₂, más preferentemente -N(CH₃)₂.

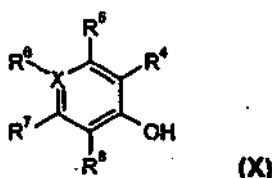


Así, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) mediante la condensación de un compuesto de (XI) o (XII), con hidrazina o una sal o hidrato de la misma, opcionalmente en presencia de un ácido o una base (siendo preferentemente la base una base de amina terciaria, tal como trietilamina, y siendo el ácido preferentemente ácido acético). En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (XI) o (XII), en un disolvente adecuado (tal como etanol) con hidrazina o una sal o hidrato de la misma y, si se usa, el ácido o base apropiado, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Los compuestos de fórmula (XI) o (XII) son particularmente apropiados para la síntesis de compuestos de fórmula (I), en la que R^1 o R^3 , respectivamente, representa H.

Los compuestos de fórmula (XI) en la que R^1 es H, y los compuestos de fórmula (XII) en la que R^3 es H, y L^3 es dimetilamino, se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (XIII), siguiente, con dimetilacetal de dimetilformamida a una temperatura elevada, preferentemente a aproximadamente 100 °C.

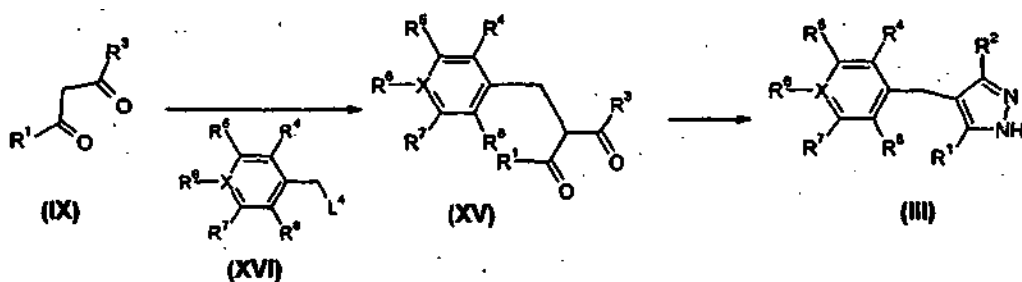


Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), con un fenol de fórmula (X):



En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (XIV), en un disolvente adecuado, tal como acetona, con una base adecuada tal como carbonato de cesio, y el compuesto de fórmula (X). En un procedimiento preferente, la mezcla de reacción se calienta, por ejemplo, a reflujo. Opcionalmente, se puede añadir un catalizador nucleófilo, tal como yoduro sódico o yoduro de tetrabutilamonio.

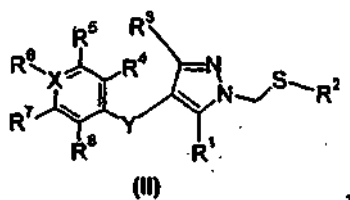
En el Esquema 4 siguiente, se pueden preparar compuestos de fórmula (III), en la que Y representa CH₂, en un procedimiento similar al que se describe en el Esquema 3, mediante la condensación de un compuesto de fórmula (XV) con hidrazina. Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por alquilación de compuestos de (IX) con compuestos de fórmula (XVI), en la que L^4 es un grupo lábil tal como cloro, bromo o yodo, con una base adecuada tal como hidruro sódico o terc-butoxido potásico, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 2-butanona a temperaturas desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.



Esquema 4

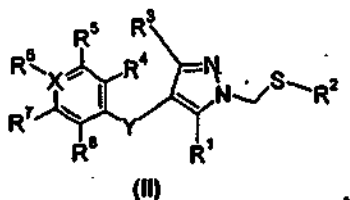
Los expertos en la técnica apreciarán que, en muchos casos, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) por transformaciones de grupo funcionales.

- 5 Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que $a=1$, que comprende oxidar un compuesto de fórmula (II):



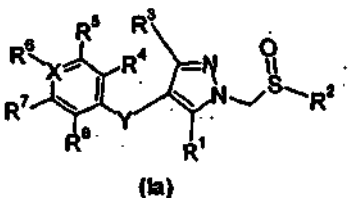
en la que R^1-R^8 , X e Y son como se han definido antes.

- 10 Por otro lado, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que $a=2$, que comprende oxidar un compuesto de fórmula (II):



en la que R^1-R^8 , X e Y son como se han definido antes.

Por otro lado, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que $a=2$, que comprende oxidar un compuesto de fórmula (Ia):



- 15 en la que R^1-R^8 , X e Y son como se han definido antes.

La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y hábitos cristalinos de los mismos.

- 20 Cuando se preparan compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el experto en la técnica puede seleccionar de forma rutinaria la forma del compuesto de fórmula (II), que proporcione la mejor combinación de características para este fin. Tales características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en aislamiento.

- 25 Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de ser más potentes, tener una duración de acción más larga, tener un intervalo de actividad más amplio, ser más estables, tener menos efectos secundarios o ser más selectivos, o tener otras propiedades más útiles que los compuestos de la técnica anterior.

De este modo, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 5 (iii) un compuesto de fórmula (I) o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento;
- (iv) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de un derivado farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la endometriosis, miomas uterinos (liomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de
- 10 dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico;
- (v) uso como en (iv) donde la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o miomas uterinos (liomiomas);
- (vi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar endometriosis, miomas uterinos (liomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico incluyendo tratar a dicho mamífero con
- 15 una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con un derivado farmacéuticamente aceptable o composición del mismo;
- (vii) un procedimiento como en (vi) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o miomas uterinos (liomiomas);

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I).

- 20 En todos los casos, los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón de campo bajo el de tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho.

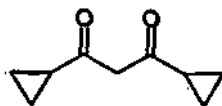
Se han usado las siguientes abreviaturas:

- 25 EMAR espectrometría de masas de alta resolución;
- EMBR espectrometría de masas de baja resolución;
- hplc cromatografía líquida de alta resolución;
- nOe efecto nuclear Overhauser;
- p.f. punto de fusión;
- 30 CDCl_3 deuterocloroformo;
- $\text{D}_6\text{-DMSO}$ deuterodimetilsulfóxido;
- CD_3OD deuterometanol

- Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la invención. Todos los materiales de partida están disponibles de forma comercial o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas se dan en $^{\circ}\text{C}$. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice Merck 60 (9385). La cromatografía en capa fina (TLC) se
- 35 llevó a cabo en placas de gel de sílice Merck 60 (5729). "R_f" representa la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el disolvente delante de una placa de TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir. La RMN se llevó a cabo usando un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova a 400MHz o un espectrómetro de RMN Varian Mercury a 400MHz. La
- 40 espectroscopía de masas se llevó a cabo usando un espectrómetro de masas de electropulverización Finnigan Navigator single de cuatro polos o un espectrómetro de masas IQPA Finnigan aQa.

- Cuando se indica que los compuestos se prepararon del modo descrito para una Preparación o Ejemplo anterior, el experto en la técnica apreciará que los tiempos de reacción, número de equivalentes de reactivos y temperaturas de
- 45 reacción se pueden modificar para cada reacción específica y que, no obstante, puede ser necesario o deseable emplear diferentes condiciones de procesamiento o purificación.

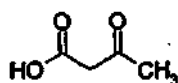
Preparación 1: 1,3-Diciclopropil-propano-1,3-diona



Se añadió ciclopropanocarboxilato de metilo (20,2 ml, 286,3 mmol) a una solución agitada de 1-ciclopropiletanona (9 ml, 152,4 mmol) en dimetilsulfóxido (25 ml). Se añadió metóxido sódico en polvo (10,8 g, 200 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con tolueno, se neutralizó con ácido clorhídrico 6M, y luego se extrajo con tolueno. Los extractos reunidos se lavaron con carbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (14,9 g, 78%) como una mezcla 2:1 de las formas enol: cetona.

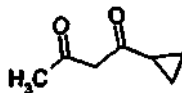
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0,79-0,87 (m, 4H), 0,98-1,01 (m, 4H), 1,46-1,51 (m, 2H-enol), 1,93-1,97 (m, 2H-ceto), 3,70 (s, 2H-ceto), 5,65 (s, 1H-enol); EMBR: IQPA $^+$: m/z 153 [MH^+]; APCI $^-$ m/z 151 [M-H^-].

10 Preparación 2: Ácido 3-oxobutanoico



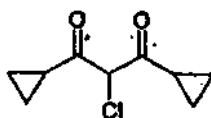
Se disolvió hidróxido sódico (37,9 g, 947 mmol) en agua (770 ml) y se añadió a una solución de éster metílico del ácido 3-oxobutanoico (100 g, 861 mmol), a temperatura ambiente, durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, después de lo cual se inactivó con sulfato amónico (700 g) y se acidificó lentamente con una solución de ácido clorhídrico concentrado (21,5 ml) en agua (250 ml), con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo entonces con éter dietílico (6 x 200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (58,2 g, 60%) como un aceite amarillo pálido, que era una mezcla de tautómeros ceto:enol. RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 2,00 (s, 3H-enol), 2,30 (s, 3H-ceto), 3,51 (s, 2H-ceto), 5,02 (s, 1 H-enol).

20 Preparación 3: 1-Ciclopropil-1,3-butanodiona



Se calentaron a reflujo bajo nitrógeno durante una hora virutas de magnesio (3,04 g, 125 mmol), suspendidas en metanol (145 ml), luego se enfriaron hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota el β -ceto ácido de la Preparación 2 (25,5 g, 250 mmol) disuelto en metanol (25 ml), con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a temperatura ambiente, y luego se eliminó el disolvente a presión reducida dando la sal de magnesio del ácido. Entre tanto, se disolvió ácido ciclopropano-carboxílico (9,91 ml, 125 mmol) en dimetilformamida (200 ml). Se añadió entonces gota a gota carbonildimidazol (22,4 g, 138 mmol), bajo nitrógeno, a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, y luego se añadió la sal de magnesio anterior en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 92 horas, y luego se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2M (85 ml), seguido por dilución con agua (170 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (6 x 200 ml), y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 200ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano: éter dietílico (100:0 luego 90:10 luego 80:20, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe (7,39 g, 24%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,83-0,95 (m, 2H), 1,06-1,10 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 1H), 2,00 (s, 3H); EMBR (electropulverización): m/z 149 [MNa^+].

Preparación 4: 2-Cloro-1,3-diciclopropil-1,3-propanodiona



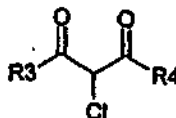
Se añadió clorotrimetilsilano (36 ml, 296 mmol) gota a gota a una solución agitada de bromuro de tetrabutilamonio (1,54 g, 5 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió en hielo y se añadió la dicetona de la Preparación 1 (15 g, 98,7 mmol), como una solución en acetonitrilo (30 ml), gota a gota, seguido por dimetilsulfóxido seco (20 ml, 296 mmol). Se dejó calentar la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se siluyó con agua, se agitó durante 10 minutos luego se extrajo con éter dietílico (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a presión

reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:éter dietílico (20:1, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una mezcla 2:7 de tautómeros ceto:enol (12,1g, 66%).

5 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,01-1,07 (m, 4H), 1,16-1,21 (m, 4H), 2,23-2,28 (m, 2H-ceto), 2,39-2,44 (m, 2H-enol), 5,07 (s, 1H-ceto); EMBR: IQPA^+ : m/z 187 [MH^+]; IQPA^- m/z 185 [M-H^-]

Preparaciones 5 a 8

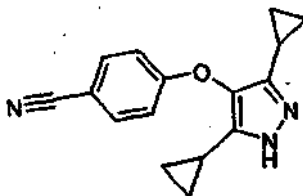
Los compuestos de las siguientes preparaciones que tienen la fórmula general:



10 se prepararon por un procedimiento similar al de la **Preparación 4**, usando la dicetona apropiada como material de partida.

Prep nº	R3, R4	Datos analíticos
5	Me, cPr	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,01-1,04 (m, 2H), 1,14-1,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (m, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 161 [MH^+]; IQPA^- m/z 159 [M-H^-]; (62% de rendimiento).
6	Et, Et	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 6H), 2,59 (q, 4H), 4,77 (s, 0,2H, dicetona), 15,50 (s, 0,8H, enol); EMBR (termopulverización): m/z 180 [MNH_4^+]; (15% de rendimiento).
7	tBu, tBu	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (s ancho, 18H), 5,65 (s, 1H); EMBR IQPA^- m/z 217 [M-H^-]; (95% de rendimiento).
8	Me, tBu	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (s ancho, 9H), 2,25 (s, 3H), 5,65 (s, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 177 [MH^+]; IQPA^- m/z 159 [M-H^-]; (70% de rendimiento).

Preparación 9: 4-(3,5-Diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo

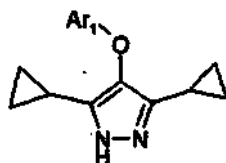


15 **Etap 1:** Se calentó a reflujo durante 4 horas una mezcla de clordicetona de la **Preparación 4** (48,2 g, 258 mmol), 4-cianofenol (37 g, 310 mmol), carbonato de cesio (101 g, 310 mmol) y acetona (1200 ml). El disolvente se evaporó a continuación a presión reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico (1000 ml) y agua (300 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano en una relación de 1:1 hasta que el producto comenzó a eluir y luego en una relación de 1:2 hasta elución completa. El disolvente se evaporó proporcionando el intermedio 4-(1-ciclopropano-carbonil-2-ciclopropil-2-oxo-etoxi)-benzonitrilo como un sólido (44,1 g). [NB - Este intermedio se puede purificar opcionalmente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo:pentano o llevando a la Etapa 2 como dicetona bruta].

25 **Etap 2:** Se disolvió el 4-(1-ciclopropanocarbonil-2-ciclopropil-2-oxo-etoxi)-benzonitrilo (44 g, 162 mmol) en ácido acético (500 ml). Se añadió entonces una solución de hidrato de hidrazina (8,7 ml, 179 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante aproximadamente 3 horas. Seguidamente se evaporaron los disolventes a presión reducida y los residuos se repartieron entre éter dietílico (600 ml) e hidróxido amónico acuoso diluido (25 ml de hidróxido amónico concentrado en 500 ml de agua), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (3 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido se suspendió en éter diisopropílico (50 ml), se filtró y se aclaró con éter diisopropílico (2 x 30 ml) y pentano (2 x 100 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe (39,5 g, 58%) como un sólido incoloro.

30 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,76-0,81 (m, 8H), 1,59-1,65 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); EMBR: IQPA^+ : m/z 266 [MH^+]; IQPA^- : m/z 264 [M-H^-].

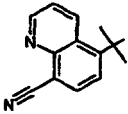
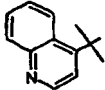
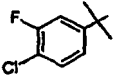
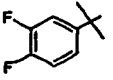
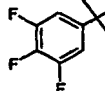
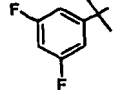
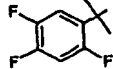
Preparaciones 10 a 24



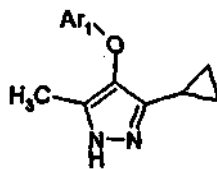
5 Los compuestos de la fórmula general anterior se prepararon usando un procedimiento similar al de la **Preparación 9** usando la clorodietona de la **Preparación 4**, y el fenol apropiado (Ar_1OH disponible de forma comercial, o de las **Preparaciones 42 o 45**) como materiales de partida.

Prep n°	Ar_1^-	Datos analíticos
10		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,75-0,86 (m, 8H), 1,59-1,66 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,52 (d, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 280 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 278 $[\text{M-H}]^-$ (45% de rendimiento)
11		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,75-0,81 (m, 8H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 6,67 (s, 2H); EMBR: IQPA^+ : m/z 294 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 292 $[\text{M-H}]^-$. (55% de rendimiento)
12		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,76-0,79 (m, 4H), 0,82-0,85 (m, 4H), 1,59-1,64 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 300 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 298 $[\text{M-H}]^-$. (50% de rendimiento)
13		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,76-0,87 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 284 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 282 $[\text{M-H}]^-$. (48% de rendimiento)
14		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,76-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 300 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 298 $[\text{M-H}]^-$. (35% de rendimiento)
15		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 284 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 282 $[\text{M-H}]^-$. (38% de rendimiento)
16		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,77-0,81 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,20 (m, 2H); EMBR: IQPA^+ : m/z 296 $[\text{MH}^+]$. (25% de rendimiento)
17		RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,73-0,79 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,76 (dd, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,50 (d, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 316 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 314 $[\text{M-H}]^-$. (25% de rendimiento)

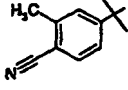
(continuación)

Prep n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
18	 APCI ⁺ :	RMN de ¹ H (400MHz, d-6 acetona): δ = 0,72-0,80 (m, 8H), 1,69 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,93 (dd, 1,76 Hz, 1H), 9,13 (dd, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 317 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 315 [M-H] ⁻ . (22% de rendimiento)
19		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,77 (d, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,72 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 292 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 290 [M-H] ⁻ . (35% de rendimiento)
20		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 2H), 7,30 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 293 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 291 [M-H] ⁻ . (43% de rendimiento)
21		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,07 (m, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 277 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 275 [M-H] ⁻ . (46% de rendimiento)
22		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,75-0,86 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 8,96 (s, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 295 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 293 [M-H] ⁻ . (40% de rendimiento)
23		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,48 (m, 3H), 7,4 (s ancho, 1H) EMBR: IQPA ⁺ : m/z 277 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 275 [M-H] ⁻ . (41% de rendimiento)
24		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,75-0,86 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,02 (m, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 295 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 293 [M-H] ⁻ . (41% yield)

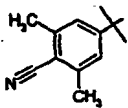
Preparaciones 25 a 26

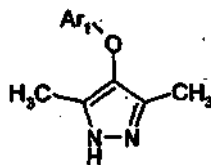


5 Los compuestos de la fórmula general anterior se prepararon usando un procedimiento similar al de la **Preparación 9** usando la clorodietona de la **Preparación 5**, y el fenol apropiado (Ar₁OH disponible de forma comercial, o de las **Preparación 42**) como materiales de partida.

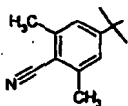
Prep n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
25		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,77-0,81 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,52 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 254 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 252 [M-H] ⁻ ; (71 % de rendimiento)

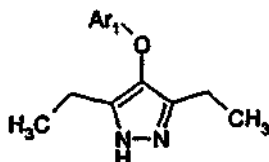
(continuación)

Prep n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
26		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,76-0,82 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 6,64 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 268 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 266 [M-H] ⁻ ; (62% de rendimiento)

Preparación 27

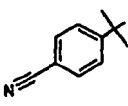
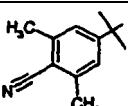
- 5 Los compuestos de la fórmula general anterior se prepararon por un procedimiento similar al de la **Preparación 9** usando 3-cloro-2,4-pentanodiona comercial y el fenol apropiado (Ar₁OH) como materiales de partida.

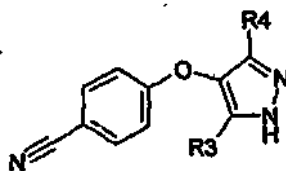
Prep n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
27		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,12 (s, 6H), 2,47 (s, 6H), 6,62 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 242 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 240 [M-H] ⁻ . (55% de rendimiento)

Preparaciones 28 a 29

10

Los compuestos de la fórmula general anterior se prepararon por un procedimiento similar al de la **Preparación 9** usando la clordicetona de la **Preparación 6** y el fenol apropiado (Ar₁OH) como materiales de partida.

Prep n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
28		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 (t, 6H), 2,48 (q, 4H), 6,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 10,31 (s ancho, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 242 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 240 [M-H] ⁻ ; (45% de rendimiento)
29		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 (t, 6H), 2,47-2,50 (m, 10H), 6,62 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 270 [MH ⁺]; IQPA ⁻ : m/z 268 [M-H] ⁻ (49% de rendimiento)

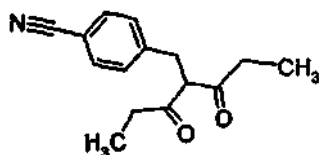
Preparaciones 30 a 31

15

Los compuestos de la fórmula general anterior se prepararon por un procedimiento similar al que se describe para la **Preparación 9** usando 4-cianofenol y las clorodicetonas apropiadas descritas en las **Preparaciones 6 y 7** como materiales de partida.

Prep n°	R3, R4	Datos analíticos
30	tBu, tBu	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,2 (s, 18H), 6,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 10,0 (s ancho, 1H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 298 [MH^+]; IQPA $^-$: m/z 296 [M-H]; (37% de rendimiento)
31	Me, tBu	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (s, 9H), 2,0 (s, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,0 (s ancho, 1H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 256 [MH^+]; IQPA $^-$: m/z 254 [M-H]; (44% de rendimiento)

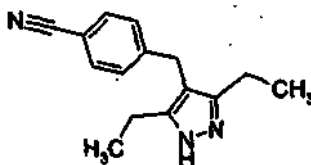
5 Preparación 32: 4-(3-Oxo-2-propionilpentil)benzonitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 3,43 g, 86 mmol) a una solución de 3,5-heptanediona (10 g, 78 mmol), en 2-butanona (200 ml), bajo nitrógeno. Se observó una ligera exotermia durante la generación de gas. Se añadió entonces yoduro sódico (11,7 g, 78 mmol), seguido de bromuro de 4-cianobencilo (15,29 g, 78 mmol) en 2-butanona (20 ml) y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Se filtró seguidamente para separar el precipitado y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en diclorometano (100 ml) y se separó por filtración el bromuro sódico. El filtrado de diclorometano se lavó entonces con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida dando un sólido naranja. Este se suspendió en éter dietílico y se separó por filtración proporcionando el compuesto del epígrafe (11,01 g, 58%) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,98 (t, 6H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,97 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,56 (d, 2H); EMBR: IQPA $^-$: m/z 242 [M-H].

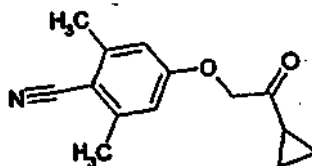
Preparación 33: 4-[(3,5-Dietil-1H-pirazol-il)metil]benzonitrilo



El compuesto del epígrafe (4,9 g, 45%) se preparó por un procedimiento similar al de la Etapa 2 de la Preparación 9 usando la dicetona de la Preparación 32 e hidrazina como materiales de partida.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 6H), 2,51 (q, 4H), 3,82 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (d, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 240 [MH^+].

Preparación 34: 4-(2-Ciclopropil-2-oxoetoxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo

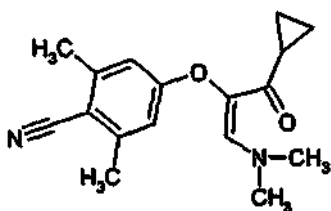


Se añadió bromo (12,84 ml, 250 mmol) gota a gota durante 10 minutos, a una solución enfriada en hielo de ciclopropilmetilcetona (21 g, 250 mmol), en metanol (150 ml), bajo nitrógeno. Se dejó transcurrir la reacción, siendo la temperatura mínima interna inferior a 10 °C, hasta que se observó decoloración. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se añadió agua (75 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (225 ml) y se extrajo 4 veces con éter dietílico (4 x 250 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico (250 ml), seguido por agua (250 ml), seguido por salmuera (250 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 2-bromo-1-ciclopropiletanona.

Se añadió carbonato de cesio (30,7 g, 111,16 mmol) a una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzonitrilo (15,27 g, 101,89 mmol), en acetona (377 ml). Seguidamente se añadió a la suspensión, gota a gota durante 5 minutos 2-bromo-1-ciclopropiletanona (15,1 g, 62,6 mmol), en acetona (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa saturada de carbonato potásico (300 ml) y diclorometano (300 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano (50:50 hasta 80:20, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe (13,5 g, 64%) como un sólido.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,97-1,01 (m, 2H), 1,12-1,15 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 4,71 (s, 2H), 6,61 (s, 2H); EMBR: IQPA^+ : 230 $[\text{MH}^+]$.

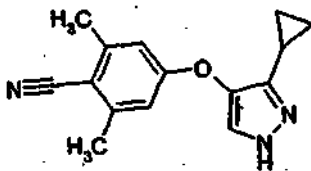
Preparación 35: 4-[(E/Z)-1-(Ciclopropilcarbonil)-2-(dimetilamino)vinil]oxi-2,6-dimetilbenzonitrilo



El benzonitrilo de la **Preparación 34** (11,8 g, 51,46 mmol) y dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (13,7 ml, 102,93 mmol) se calentaron a 105 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano (50:50 luego 80:20 luego 100:0, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe (11,19 g, 76%) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,63 (s ancho, 2H), 0,91 (s ancho, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,96 (s, 6H), 6,69 (s, 2H); EMBR: IQPA^+ : 285 $[\text{MH}^+]$.

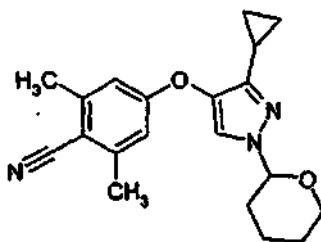
Preparación 36: 4-[(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo



El benzonitrilo de la **Preparación 35** (11,19 g, 39,3 mmol) se disolvió en ácido acético (62 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (2,11 ml, 43,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (150 ml) y éter dietílico (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (9,71 g, 98%) como un sólido.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,82-0,88 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 6,70 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 10,5 (s ancho, 1H); EMBR: IQPA^+ : m/z 254 $[\text{MH}^+]$; IQPA^- : m/z 252 $[\text{M-H}]^-$.

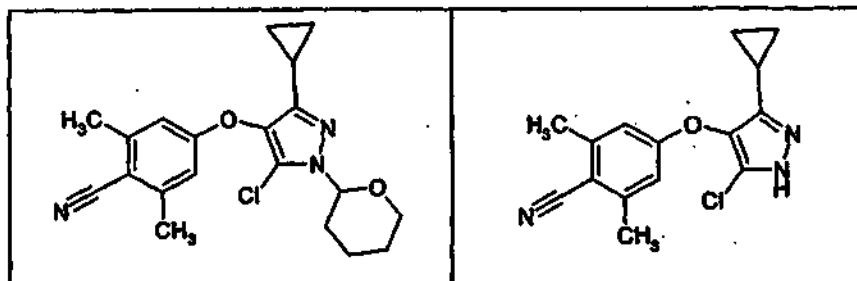
Preparación 37: 4-[(3-Ciclopropil-1-tetrahydro-2H-pirano-2-il-1H-pirazol-4-il)oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo



Se añadió ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0,12 mmol) a una solución del benzonitrilo de la **Preparación 36** (1 g, 3,94 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió entonces, gota a gota a temperatura ambiente 3,4-dihidro-2H-pirano (664 mg, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 15 horas. Esta se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (1,33 g, 100%).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,74-0,79 (m, 2H), 0,83-0,87 (m, 2H), 1,54-1,76 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 3,51 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), contaminado con algo de 3,4-dihidro-2H-pirano; EMBR IQPA $^+$: m/z 338 [MH^+] y m/z 254 [M-THP].

Preparaciones 38 y39: 4-[(5-Cloro-3-ciclopropil-1-tetrahidro-2H-piran-2-il-1H-pirazol-4-il)oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo y 4-[(5-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo



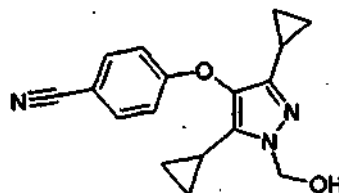
Se añadió N-clorosuccinimida (764 mg, 5,71 mmol) a una solución del pirazol de la **Preparación 37** (1,33 g, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). La mezcla de reacción se calentó entonces a 50 °C durante 15 horas. Esta se evaporó entonces a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (gradiente desde 2: 98 a 30:70, en volumen) proporcionando el compuesto de la **Preparación 38** (388 mg, 18%) que eluyó primero.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,65 (m, 1H), 0,84-0,92 (m, 3H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,48 (s, 7H), 3,67 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,62 (s, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 288 [(M-THP)H $^+$].

Una elución adicional proporcionó el compuesto de la **Preparación 39** (325 mg, 20%).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,80-0,82 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 6,65 (s, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 288 [MH^+]; IQPA $^-$: m/z 286 [M-H].

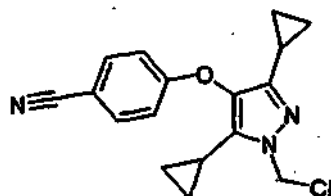
Preparación 40: 4-(3,5-Diciclopropil-1-hidroximetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



Se calentó hasta 60 °C durante 4 horas una mezcla del pirazol de la **Preparación 9** (2,9 g, 10,9 mmol) y formaldehído acuoso (solución al 37 % en peso en agua, 40 ml). La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (50 ml), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con cloruro amónico acuoso saturado (3 x 30 ml) y luego con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del epígrafe como un semisólido (4,6 g, >100% debido a impurezas).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,78-0,82 (m, 8H), 1,6 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 296 [MH^+].

Preparación 41: 4-(1-Clorometil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo

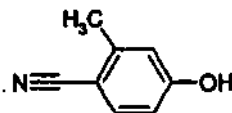


Se añadió cloruro de tionilo (1,14ml, 15,2 mmol) a una solución del hidroximetilpirazol bruto de la **Preparación 40** (aproximadamente 10,9 mmol bruto) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se añadió otra porción de cloruro de tionilo (1,14ml, 15,2 mmol) y se continuó durante otros 90

minutos más. La mezcla se evaporó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 x 30 ml) dando el compuesto del epígrafe bruto como un sólido (3,8 g).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,78-0,82 (m, 8H), 1,55 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 5,9 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

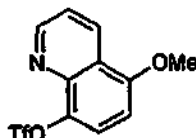
Preparación 42: 4-Hidroxi-2-metilbenzonitrilo



Se añadió gota a gota tricloruro de boro (1M en diclorometano, 747 ml, 747 mmol), a -78°C , a una suspensión del 4-metoxi-2-metil-benzonitrilo disponible de forma comercial (44 g, 298 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (121 g, 327 mmol) en diclorometano (750 ml), bajo nitrógeno, durante 40 minutos. Una vez completada la adición, se calentó la solución amarilla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó entonces mediante la adición gota a gota de agua, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C . La mezcla se filtró a través de ArbocelTM y se separaron las fases. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con diclorometano (250 ml). Las faes orgánicas se reunieron, se lavaron con solución de tiosulfato sódico (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida dando un aceite amarillo espeso. La trituración del aceite en diclorometano, seguida por filtración, proporcionó una primera tanda del compuesto del epígrafe (10,8 g, 27%) como un sólido blanco. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano: acetato de etilo (70:30, en volumen) proporcionando más compuesto del epígrafe como un sólido blanco (14,4 g, 36%).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 2,46 (s, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,45 (d, 1H); EMBR: IQPA⁻: m/z 132 [M-H]⁻.

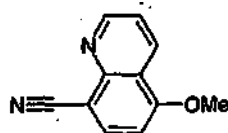
Preparación 43: Éster 5-metoxi-quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (12 ml, 77,0 mmol), durante aproximadamente 5 minutos, a una solución agitada de 5-metoxi-quinolin-8-ol (Synth. Commun. 1997, 27(20), 3573-3579) (1,5 g, 8,6 mmol) y piridina (5,5 ml, 68,5 mmol) en diclorometano (34 ml) a 0°C , bajo nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 horas. La mezcla se repartió entonces entre diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). El extracto orgánico se lavó de nuevo con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando un sólido amarillo bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%, pentano al 95%, proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (2,62 g, 99%).

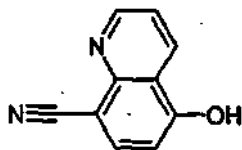
RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 4,02 (s, 3 H) 6,79 (d, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 8,58 (dd, 1 H) 9,03 (dd, 1 H); EMBR: IQPA⁺: m/z 308 [MH⁺].

Preparación 44: 5-Metoxi-quinolina-8-carbonitrilo



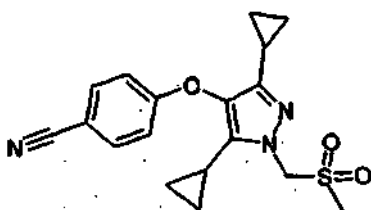
Se mezclaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se llenó con nitrógeno cianuro sódico (835 mg, 17,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (492 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre (I) (162 mg, 0,85 mmol) y el producto de la Preparación 43 (2,62 g, 8,52 mmol). Se añadió acetonitrilo (43 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de ArbocelTM. El filtrado se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (gradiente desde 10:90 a 30:70, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (1290 mg, 82%).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 4,08 (d, 3 H) 6,90 (d, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,62 (dd, 1 H) 9,09 (dd, 1 H); EMBR: IQPA⁺: m/z 185 [MH⁺].

Preparación 45: 5-Hidroxi-quinolina-8-carbonitrilo

A una solución agitada del carbonitrilo de la **Preparación 44** (750 mg, 4,1 mmol) en 1-metilpirrolidinona (20 ml), a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se añadió tioenolato sódico (673 mg, 6,1 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta 200 °C durante 14 horas. La mezcla se repartió entonces entre éter dietílico (100 ml) y NaOH acuoso 1N (50 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1N (~50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), y se secó el extracto orgánico sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (210 mg, 30%).

RMN de ^1H (400MHz, d-6 acetona): δ = 7,15 (d, 1 H), 7,63 (m, 1H) 8,11 (dd, 1 H) 8,70 (d, 1 H) 9,07 (m, 1 H) 9,09 (dd, 1 H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 171 [MH $^+$].

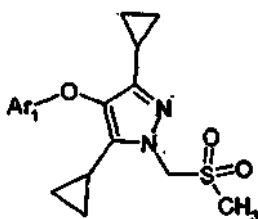
Ejemplo 1: 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo**Etapas 1:**

El pirazol de la **Preparación 9** (10 g, 37,7 mmol) se disolvió en dimetoxietano (200 ml). A esta solución se añadió terc-butoxido potásico (4,65 g, 42 mmol) y luego se calentó la mezcla hasta 60 °C durante 30 minutos. Se añadió clorometil-sulfuro de metilo (4 g, 42 mmol) y la temperatura de reacción se mantuvo a 60 °C durante 2 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción no se había completado de modo que se añadieron más porciones de terc-butoxido potásico (2 g, 18 mmol) y clorometil-sulfuro de metilo (2 g, 21 mmol). Después de otros 90 minutos se enfrió la reacción y se repartió entre éter dietílico (500 ml) e hidróxido sódico acuoso 2N (200 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando un aceite amarillo del intermedio bruto (4-(3,5-diciclopropil-1-metilsulfanilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo). [NB - Este intermedio se puede purificar también por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo:pentano o se lleva a la Etapa 2 como sulfuro bruto].

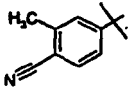
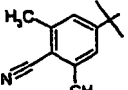
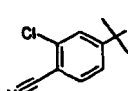
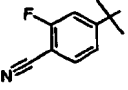
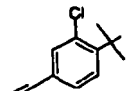
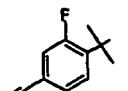
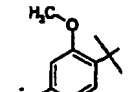
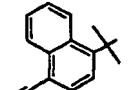
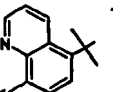
Etapas 2:

Se añadió Oxone® (30 g, 49 mmol) a una solución del intermedio de la **Etapas 1** en metanol (500 ml) y agua (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas y se añadió una porción adicional de Oxone® (10 g, 16 mmol). Después de otras 2 horas a 60 °C la mezcla se repartió entre éter dietílico (800 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (300 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:1) dando el compuesto del epígrafe (7,4 g). Este sólido se cristalizó en etanol dando el compuesto del epígrafe puro (5,4 g, 40%).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl $_3$): δ = 0,71 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,61 (d, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 358 [MH $^+$]; mpt. 141,5-142,5 °C.

Ejemplos 2 a 16

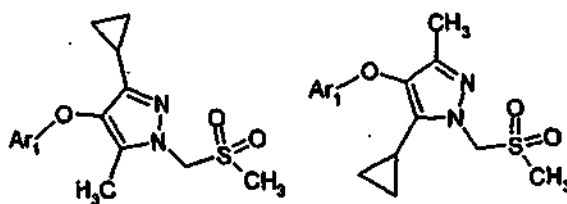
Los compuestos de la fórmula general indicada antes se prepararon usando un procedimiento similar al **Ejemplo 1** usando los pirazoles de las **Preparaciones 10 a 24**.

Ej n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
2		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,72 (m, 2H), 0,78-0,81 (m, 4H), 0,85-0,87 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,54 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 372 [MH ⁺]; Mp=140,7 to 141,3 °C; (72% de rendimiento)
3		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,73 (m, 2H), 0,78-0,81 (m, 4H), 0,83-0,88 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 2,48 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,64 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 386 [MH ⁺]; (75% de rendimiento)
4		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,72 (m, 2H), 0,78-0,83 4H), 0,87-0,90 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,61 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 392 [MH ⁺]; (85% de rendimiento)
5		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,71 (m, 2H), 0,79-0,89 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 7,56 (m, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 376 [MH ⁺]; (88% de rendimiento)
6		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,81 (m, 4 H) 1,60 (m, 1 H) 1,71 (m, 1 H) 3,03 (s, 1 H) 5,26 (s, 1 H) 6,82 (d, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,74 (d, 1 H); EMBR: IQPA ⁺ m/z 392 [MH ⁺]; (75% de rendimiento)
7		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,72-0,89 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,71(m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 376 [MH ⁺]; (85% de rendimiento)
8		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,72-0,85 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (m, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 388 [MH ⁺]; (70% de rendimiento)
9		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 408 [MH ⁺]; (90% de rendimiento)
10	 m/z	RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,72-0,77 (m, 8H), 1,50 (m, 1H), 1,71 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 9,11 (dd, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 409 [MH ⁺]; (85% de rendimiento)

(continuación)

Ej n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
11		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,87 (m, 8H), 1,58 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,72 (d, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 384 [MH ⁺]; (69% de rendimiento)
12		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8 H) 1,59 (m, 1 H) 1,73 (m, 1 H) 3,02 (s, 3H) 5,25 (s, 2H) 6,64 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H); EMBR :IQPA ⁺ : m/z 385/387 [MH ⁺]; (80% de rendimiento)
13		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8 H) 1,59 (m, 1 H) 1,73 (m, 1 H) 3,02 (s, 3H) 5,25 (s, 2 H) 6,60 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,08 (m, 1H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 369 [MH ⁺]; (75% de rendimiento)
14		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,73 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,13 (d, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,55 (dd, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 387 [MH ⁺]; (50% de rendimiento)
15		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,40-6,55 (m, 3H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 369 [MH ⁺]; (77% de rendimiento)
16		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,04 (m, 1H); EMBR :IQPA ⁺ : m/z 387 [MH ⁺]; (78% de rendimiento)

Ejemplos 17 a 20



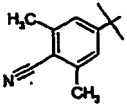
Regioisómero 1

Regioisómero 2

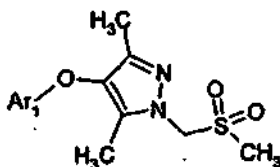
- 5 Los compuestos de las fórmulas generales indicadas antes se prepararon por un procedimiento similar al **Ejemplo 1** usando los pirazoles de las **Preparaciones 25 a 26**. Los regioisómeros se separaron usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo el regioisómero 1 antes que el regioisómero 2.

Ej. n°	Ar ₁ -	Datos analíticos
17, 18		Regioisómero 1: RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ= 0,78-0,82 (m, 4H), 1,60 (m, 1 H), 2,18 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,53 (d, 1 H); EMBR: IQPA⁺: m/z 346 [MH⁺]; (35% de rendimiento) Regioisómero 2: RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ=0,70-0,73 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,53 (d, 1H); EMBR: IQPA⁺: m/z 346 [MH⁺]; (25% de rendimiento)

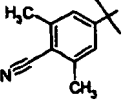
(continuación)

Ej. nº	Ar ₁ -	Datos analíticos
19, 20		Regioisómero 1: RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,80-0,83 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,63 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 360 [MH ⁺]. (30% de rendimiento)
		Regioisómero 2: RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ=0,71-0,73 (m, 2H), 0,85-0,88 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,59 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 360 [MH ⁺]. (22% de rendimiento)

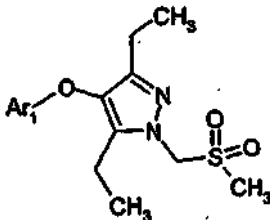
Ejemplo 21



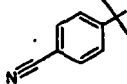
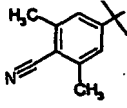
- 5 Los compuestos de la fórmula general indicada antes se prepararon por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 27**.

Ej. nº	Ar ₁ -	Datos analíticos
21		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 2,06 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,60 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 334 [MH ⁺]. (86% de rendimiento)

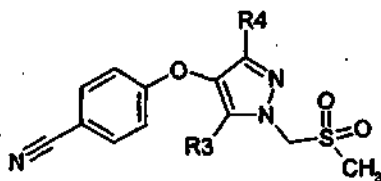
Ejemplos 22 a 23



- 10 Los compuestos de la fórmula general indicada antes se prepararon por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando los pirazoles de las **Preparaciones 28 a 29**.

Ej. nº	Ar ₁ -	Datos analíticos
22		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (t, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,64 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 334 [MH ⁺]. (88% de rendimiento)
23		RMN de ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ= 1,13 (t, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,64 (q, 2H), 3,01 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,61 (s, 2H); EMBR: IQPA ⁺ : m/z 362 [MH ⁺]; (90% de rendimiento)

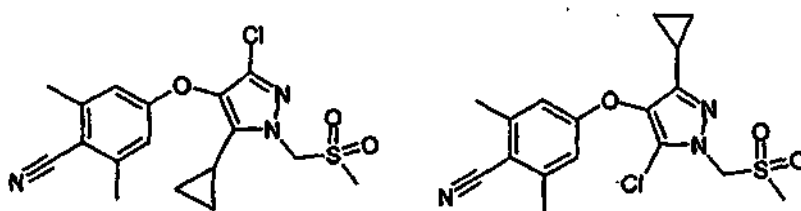
Ejemplos 24 a 26



Los compuestos de la fórmula general indicada antes se prepararon por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando los pirazoles de las **Preparaciones 30 a 31**. Los regioisómeros 25 y 26 se separaron por cromatografía, eluyendo 25 antes que 26.

Ej. nº	R3, R4	Datos analíticos
24	tBu, tBu	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (s, 9H), 1,3 (s, 9H), 3,2 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); EMBR: IQPA^+ :m/z 390 [MH^+]. (50% de rendimiento).
25	Me, tBu	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,2 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); EMBR: IQPA^+ :m/z 348 [MH^+]. (10% de rendimiento).
26	tBu, Me	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,4 (s, 9H), 1,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); EMBR: IQPA^+ :m/z 348 [MH^+]. (5% de rendimiento)

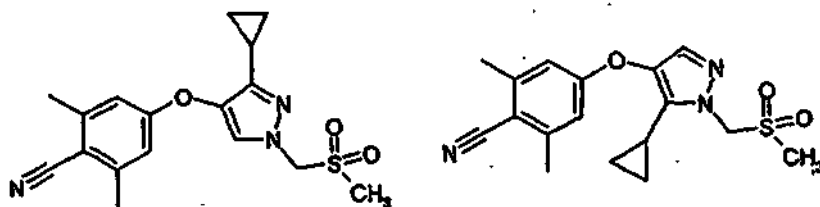
Ejemplos 27 y 28: 4-(3-Cloro-5-ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo y 4-(5-Cloro-3-ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo



Los **Ejemplos 27 y 28** se prepararon por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 39**, pero los regioisómeros se aislaron como una mezcla 40:60.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ =0,78-0,80 (m, 2H, regioisómero A mayoritario), 0,84-0,88 (m, 4H, regioisómero B minoritario), 0,93-0,96 (m, 2H, A), 1,69 (m, 1H, A), 1,79 (m, 1H, B), 2,50 (s, 6H, A+B), 3,04 (s, 3H, B), 3,10 (s, 3H, A), 5,19 (s, 2H, B), 5,31 (s, 2H, A), 6,62 (s, 2H, A), 6,67 (s, 2H, B); EMBR: IQPA^+ : m/z 380 [MH^+].

Ejemplos 29 y 30



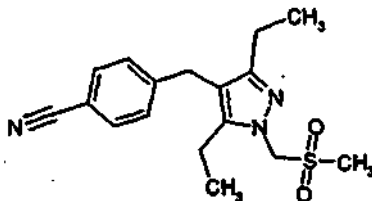
Regioisómero 1

Regioisómero 2

Los compuestos de la fórmula general indicada antes se prepararon por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 36**. Los regioisómeros se separaron usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo el regioisómero 1 antes que el regioisómero 2.

Ej n°	Datos analíticos
29	Regioisómero 1: RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,85 (m, 4 H) 1,66 (m, 1 H) 2,48 (s, 6 H) 2,90 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 6,70 (s, 2 H) 7,48 (s, 1 H); EMBR: IQPA+: m/z 346 $[\text{MH}^+]$; (32% de rendimiento)
30	Regioisómero 2: RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,75 (m, 2 H) 0,91 (m, 2 H) 1,77 (m, 1 H) 2,48 (m, 6 H) 3,05 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,65 (s, 2 H) 7,39 (s, 1 H); EMBR: IQPA+: m/z 346 $[\text{MH}^+]$; (4% de rendimiento)

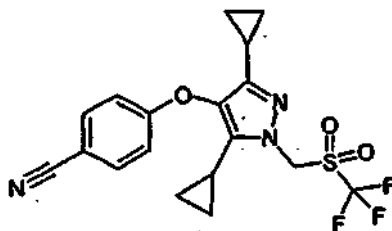
Ejemplo 31: 4-({3,5-Dietil-1-[(metilsulfonil)metil]-1H-pirazol-4-il}-metil)benzonitrilo



5 El compuesto del epígrafe (123 mg, 87%) se preparó por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 33**.

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,04-1,12 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,67 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,56 (d, 2H); EMBR: IQPA+: m/z 332 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 32: 4-(3,5-Diciclopropil-1-trifluorometanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



10 Etapa 1:

Se añadió CuSCF_3 (0,21 g, 1,28 mmol) a una solución del clorometil pirazol de la **Preparación 41** (0,2 g, 0,64 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90) dando el intermedio de sulfuro (75 mg, 31%).

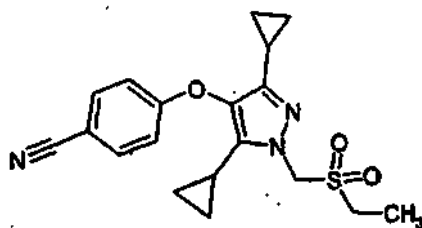
RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,78-0,82 (m, 8H), 1,25 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H). EMBR: IQPA+: m/z 380 $[\text{MH}^+]$.

Etapa 2:

20 Se añadió Oxone® (610 mg, 1 mmol) a una solución del intermedio de sulfuro (75 mg) de la **Etapa 1** anterior en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió otra porción de Oxone® (244 mg, 0,2 mmol). Después de otras 24 horas, la mezcla se repartió entre éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se secaron, se filtraron y se evaporaron dando un residuo marrón. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% de diclorometano en pentano dando el compuesto del epígrafe (16 mg, 20 %).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,65-0,90 (m, 8H), 1,55 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); EMBR: IQPA+: m/z 412 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 33: 4-(3,5-Diciclopropil-1-etanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo

**Etapla 1:**

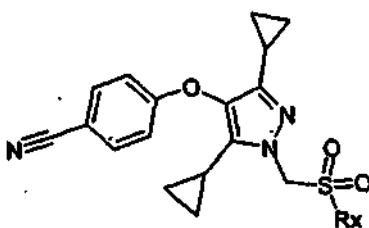
Se añadió etiltiolato sódico (54 mg, 0,64 mmol) a una solución del clorometil pirazol de la **Preparación 41** (0,2 g, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90) dando el intermedio de sulfuro como un sólido (135 mg, 70%).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,65-0,82 (m, 8H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 2,65 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).EMBR: IQPA^+ : m/z 340 $[\text{MH}^+]$.

Etapla 2:

Se añadió Oxone® (732 mg, 12 mmol) a una solución del intermedio de sulfuro (135 mg) de la **Etapla 1** anterior en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se repartió entre éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando un residuo sólido. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% de diclorometano en pentano dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (59 mg, 40 %).

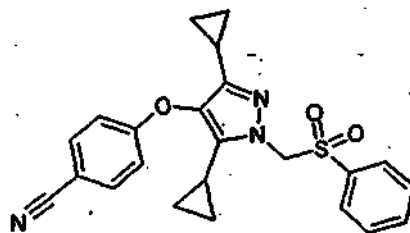
RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,7-0,9 (m, 8H), 1,4 (t, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 3,1 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).EMBR: IQPA^+ : m/z 372 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplos 34 y 35

Los compuestos de la fórmula general indicada antes se prepararon por un procedimiento similar al del **Ejemplo 33** usando el alquiltiolato sódico apropiado, seguido por oxidación con Oxone®.

Ej. nº	Rx-	Datos analíticos
34	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,7-0,9 (m, 8H), 1,4 (d, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); EMBR: IQPA^+ : m/z 386 $[\text{MH}^+]$. (31% de rendimiento total)
35	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,70 (m, 2H), 0,79 (m, 4H), 0,87 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,56 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,6 (d, 1H); EMBR (electropulverización): m/z 422 $[\text{MNa}^+]$. (29% de rendimiento total)

Ejemplo 36: 4-(1-Bencenosulfonilmetil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-iloxi)-benzonitrilo

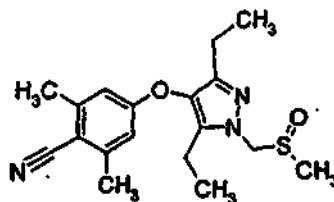


El compuesto del epígrafe (275 mg, 66% de rendimiento) se preparó por un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 9** (265 mg, 1 mmol) y sulfuro de clorometilfenilo en lugar de sulfuro de clorometil metilo en la **Etapa 1**, seguido por oxidación usando Oxone®, por un procedimiento similar al de la **Etapa 2**.

- 5 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 0,45 (m, 2H), 0,60-0,70 (m, 4H), 0,88 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); RMS (electropulverización): m/z 420 $[\text{MH}^+]$. (66% de rendimiento total).

Controlando los equivalentes de Oxone® en la oxidación del sulfuro a sulfona es posible aislar el intermedio de sulfuro. Esto se ilustra por los siguientes **Ejemplos 37 y 38**.

- 10 **Ejemplo 37:** 4-({3,5-Dietil-1-[(metilsulfinil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo

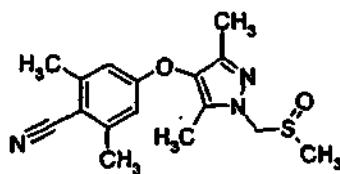


Se añadió Oxone® (0,5 equivalentes; 120 mg, 0,2 mmol) a una solución de una porción del sulfuro formado después de la **Etapa 1** del **Ejemplo 23** (130 mg, 0,39 mmol) en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y luego se evaporaron. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: pentano (1:1, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg, 73%).

- 15 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09-1,14 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,62-2,66 (m, 5H), 5,02 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 6,61 (s, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 346 $[\text{MH}^+]$

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09-1,14 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,62-2,66 (m, 5H), 5,02 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 6,61 (s, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 346 $[\text{MH}^+]$

- 20 **Ejemplo 38:** 4-({3,5-Dimetil-1-[(metilsulfinil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo



El compuesto del epígrafe (145 mg, 63%) se preparó por un procedimiento similar al del **Ejemplo 37** usando una porción del sulfuro formado después de la **Etapa 1** del **Ejemplo 21** y Oxone® (0,5 equivalentes) como materiales de partida.

- 25 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 6,60 (s, 2H); EMBR: IQPA $^+$: m/z 318 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 39

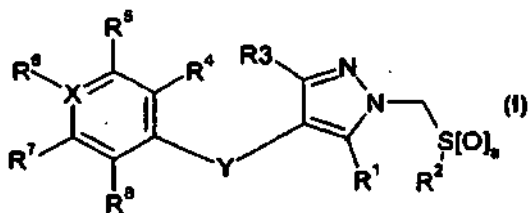
Ejemplos de compuestos específicos, ensayados en el Ensayo 1.0 que se ha descrito antes para determinar el efecto antagonista funcional de la progesterona, se ilustran en la tabla siguiente.

- 30

Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)
3	8
5	44
17	22
19	7
20	15
23	6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R¹ y R³ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o halógeno;
 R² representa alquilo C₁₋₆, CF₃ o arilo;
 a representa 1 o 2;
 R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, CN o halógeno, o R⁴ y R⁵, o R⁷ y R⁸, junto con el anillo al que están unidos forman arilo o un sistema de anillo condensado heterocíclico;
- 10 X representa C o N;
 Y representa CH₂ o O; y
 R⁶ representa H, CN o halo, pero cuando X representa N entonces R⁶ no está presente.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² representa alquilo C₁₋₆.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ representa H.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁵ representa H, alquilo C₁₋₆ o halógeno.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ y R⁵ representan juntos un anillo fenilo o piridinilo condensado con el anillo al que están unidos.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁶ representa CN.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁷ representa H, alquilo C₁₋₆ o halógeno.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁸ representa H.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Y representa O.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 2-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-fluoro-benzonitrilo;
 3-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-fluoro-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-metoxi-benzonitrilo;
- 30
 35

- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-naftaleno-1-carbonitrilo;
 5-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolina-8-carbonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolina;
 4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-3,5-diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol;
 5 3,5-Diciclopropil-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-4-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-4-(3,5-difluoro-fenoxi)-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-1-metanosulfonilmetil-4-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metilbenzonitrilo;
 10 4-(5-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(5-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(1-Metanosulfonilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 15 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Di-terc-butil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3-terc-Butil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(5-terc-Butil-1-metanosulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3-Cloro-5-ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 20 4-(5-Cloro-3-ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(5-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-trifluorometanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 25 4-(3,5-Diciclopropil-1-etanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-[3,5-Diciclopropil-1-(propano-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo;
 4-[3,5-Diciclopropil-1-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo;
 4-(1-Bencenosulfonilmetil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 30 4-(3,5-Dietil-1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 y un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 13.** 4-(3-Ciclopropil-1-metanosulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 14.** Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos (liomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), o síndrome de dolor pélvico crónico.
- 5 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o miomas uterinos (liomiomas).
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos (liomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), o síndrome de dolor pélvico crónico.
- 10 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el uso es en el tratamiento de endometriosis y/o miomas uterinos (liomiomas).