

00 97414

LIC
ITE
NVE

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 0097414 03888888 Folios: 669
Fecha (REC): 2000-12-02 16:35:28
Tramite: 1 002 PATENTES B 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS DIRECCIONES

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACIÓN: 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Organizada bajo las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

D- 51368 Leverkusen,

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4°.

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del inventor (es)

1- Dr. Rüdiger FISCHER
3- Dr. Ulrich BETZ,
5- Dr. Wolfgang BENDER
7- Dr. Gabriele HANDKE
continúa en hoja aparte...

2- Dr. Gerald KLEYMANN
4- Dr. Judith BAUMEISTER
6- Dr. Peter ECKENBERG
8- Dr. Martin HENDRIX

Identificación

1- Christian-Gau-Str. 33, 50933 Köln, Alemania.
2- Untere Bergerheide 37A, 42118 Wuppertal, Alemania.
3- Im Johannisstal 11, 42119 Wuppertal, Alemania.

Dirección

4- Kreuzstr. 46, 42277 Wuppertal, Alemania.
5- Kaulbachstr. 12, 42113 Wuppertal, Alemania.
6- Claudiusweg 5, 42115 Wuppertal, Alemania.
7- Lisgusterweg 60, 42489 Wülfrath, Alemania.

Ciudad

8- Wolfskaul 8, 51061 Köln, Alemania.
Continúa hoja aparte.

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE TIAZOLILAMIDA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE.

23 de diciembre de 1999

199 62 532.8

DE.

11 de Agosto de 2000

100 39 265.2

Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 0698-801-143-0

JJC/mrm-901

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

: AGK 3¹/426, 3¹/145

29 DIC. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a un procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antivíricos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por 1/2 de \$ 600.000.-</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud <i>diploma No 199 62532-8 / 100 39 265-2</i> | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple (2) | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☒ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Continuación inventores

- 9- Kerstin HENNINGER
- 10- Axel JENSEN
- 11- Jörg KELDENICH
- 12- Udo SCHNEIDER
- 13- Olaf WEBER

Continuación Domicilios

- 9- Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal, Alemania.
- 10- Hügelstr. 62, 42553 Velbert, Alemania.
- 11- Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal, Alemania.
- 12- Heymannstr. 38, 51373 Leverkusen, Alemania.
- 13- 400 Morgan Lane, c/o Bayer Corp. West Haven, Estados Unidos de América.

Le A 34 082 Ausland

Derivados de tiazolilamida

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, concretamente a derivados de tiazolilamida, a un procedimiento para su preparación, así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antiviricos.

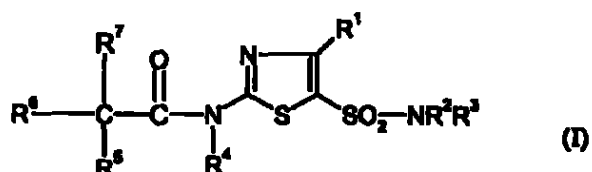
En la publicación C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455 se dan a conocer 2-aminotiazol-5-sulfonamidas. Además, se describen en la publicación para información de solicitud de patente alemana 2101640 N-tiazol-2-il-amidas y N-tiazol-2-il-ureas con acción herbicida.

El documento WO97/24343 se refiere a derivados de feniltiazol con propiedades antiherpesvirus.

El documento WO99/42455 se refiere asimismo a derivados de feniltiazol con propiedades antiherpesvirus.

El documento WO99/47507 se refiere a derivados de 1,3,4-tiadiazol con propiedades antiherpesvirus.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, que corresponden a derivados de tiazolilamida de fórmula general (I):



en la cual

R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi-
($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o halógenoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno,
alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) o
bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), que eventualmente está
sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se
seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo
($\text{C}_3\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halógeno, hidroxilo, amino,
trialquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)sililoxi, restos de fórmulas

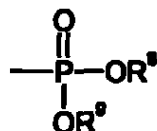


en la que $\text{R}^{2'}$ es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno,

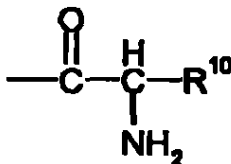
un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C₆-C₁₀), que a su vez puede estar sustituido con hidroxí o alcoxi (C₁-C₆),
o

representan un grupo de fórmula



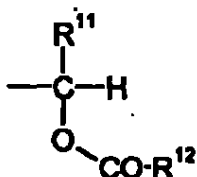
en la que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), o

representa un grupo de fórmula

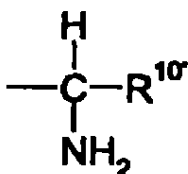


en la que R¹⁰ representa el grupo lateral de un α-aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula

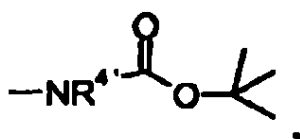


en la que $\text{R}^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenoilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, cicloalquilo (C_3-C_6), acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), carboxilo,



en la que R^4 representa hidrógeno, $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

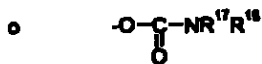
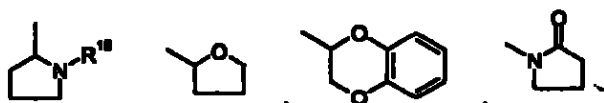
R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S

u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo,

en la que

R^{15} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

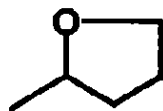
R^{16} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significa hidrógeno alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltío (C_1-C_6), hidroxil, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxil, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, trialquil (C_1-C_6) sililoxil, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C_1-C_6),
- Alcoxi (C_1-C_6) carbonilo,
- Alquiltío (C_1-C_6),
- Hidroxil,
- Carboxilo,
- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, aminocarbonilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N

y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

- alquenilo (C_2-C_6)

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,
- Carbazol, dibenzofurano o dibenzotiofeno,
- Xanteno o 9,10-dihidroacridina,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxí y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de la invención pueden ser por ejemplo sales de las sustancias de la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Como sales se consideran también las sales con las bases habituales, como por ejemplo, las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas del amoníaco u aminas orgánicas, como por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

Los compuestos de la invención pueden existir dependiendo del patrón de substitución en formas estereoisoméricas, que se comportan como imagen e imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los

enantiómeros como a los diastereómeros o sus correspondientes mezclas. Las formas racémicas también se pueden separar según la forma conocida al igual que los diastereómeros en los componentes individuales estereoisómeros.

La invención incluye también en su alcance a compuestos tales que sólo se transforman en los verdaderos principios activos de fórmula (I) cuando entran en el organismo (los llamados profármacos).

Alquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo, cabe citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefiere especialmente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono (alquilo (C₁-C₃)).

Halógenoalquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆), que se puede definir como antes y que tiene como sustituyentes de 1 a 3 átomos de halógeno, es decir F, Cl, Br y/o I, prefiriéndose cloro o flúor. A modo de ejemplo cabe citar trifluorometilo, fluorometilo, etc.

Hidroxialquilo (C_1-C_6) representa convenientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), que se puede definir como antes, y que tiene como sustituyentes de 1 a 3 grupos hidroxilo. A modo de ejemplo cabe citar hidroximetilo, etc.

Alquenilo (C_2-C_6) representa en el ámbito de la invención convenientemente un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe citar: etenilo, n-prop-2-en-1-ilo y n-but-2-en-1-ilo. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono.

Alcoxi (C_1-C_6) representa convenientemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4). A modo de ejemplo cabe citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. Se prefiere especialmente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono (C_1-C_3).

Halógenoalcoxi (C_1-C_6) representa convenientemente alcoxi (C_1-C_6) sustituido una o más veces con halógeno. En cuanto a la fracción alcoxi (C_1-C_6) y a la definición de halógeno, véase la definición anterior. A modo de ejemplo, halógenoalcoxi (C_1-C_6) incluye un alcoxi (C_1-C_6) clorado y/o fluorado o

17 28.

perfluorado parcialmente una o varias veces, como trifluorometoxi, fluorometoxi, clorometoxi, pentafluoroetoxi, trifluorometilmetoxi, etc.

Alcoxi (C₁-C₆) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor representa convenientemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con 1 a 6, preferentemente 1 a 4, aún más preferentemente 1 a 3 átomos de flúor. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de flúor. A modo de ejemplo cabe citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi, cada uno de ellos con 1 a 4 átomos de flúor. Se prefieren especialmente (1,3-difluoroprop-2-il)-oxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

Alquiltio (C₁-C₆) representa convenientemente un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo cabe citar: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio. Se prefiere especialmente un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono alquiltio (C₁-C₃).

Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo representa convenientemente un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo cabe citar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo. Se prefiere especialmente un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄).

Mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo representa convenientemente en el ámbito de la invención un grupo carbamoilo (H₂N-CO-), en el que uno o ambos átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo alquilo (C₁-C₆). En lo relativo a la definición del grupo alquilo (C₁-C₆), véase la descripción anterior de alquilo (C₁-C₆). A modo de ejemplo cabe citar metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etc.

Mono o diacilamino (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención convenientemente un grupo amino (H₂N-) en el que uno o ambos átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo acilo (C₁-C₆). En lo relativo a la definición de grupo acilo (C₁-C₆), véase la descripción anterior de acilo (C₁-C₆). A modo de ejemplo, cabe citar alcanóilo (C₁-C₆), como se cita en la definición de acilo (C₁-C₆).

Alquil (C₁-C₆) sulfoxi representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆)-S(=O), refiriéndose grupo alquilo (C₁-C₆) a la correspondiente definición anterior.

Alquil (C₁-C₆) sulfonilo representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆)-SO₂, refiriéndose grupo alquilo (C₁-C₆) a la correspondiente definición anterior.

Arilo (C₆-C₁₀) representa por lo general un resto aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Los restos arilo preferidos son fenilo y naftilo.

Acilo (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención convenientemente un resto acilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe citar: formilo, acetilo, etanoilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, isobutanoilo y pentanoilo. Se prefiere un resto acilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere especialmente acetilo y etanoilo.

Cicloalquilo (C₃-C₈) representa en el ámbito de la invención ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferentemente cabe citar: ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El significado de

cicloalquilo (C_3-C_6) representa convenientemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

Halógeno representa en el ámbito de la invención por lo general flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefiere flúor, cloro y bromo. Se prefieren especialmente flúor y cloro.

Alcanoílo (C_1-C_6) representa en el ámbito de la invención formilo, así como grupos alquil(C_1-C_5)carbonilo, pudiendo ser alquilo (C_1-C_5) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo.

Un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa por ejemplo piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, N-triazolilo, oxazolilo o imidazolilo. Se prefieren piridilo, furilo, tiazolilo y N-triazolilo.

Un heterociclo aromático benzocondensado de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa por ejemplo bencimidazolilo.

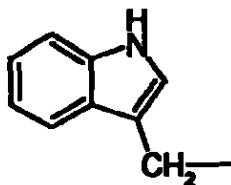
Un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos unido a través de un átomo de nitrógeno que se puede formar a partir de dos

grupos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$, en la que R^{15} se define como se ha citado más arriba, representa por lo general en el ámbito de la invención morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, tiomorfolinilo o pirrolidinilo. Se prefieren especialmente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y tiomorfolinilo.

Un heterociclo no aromático, saturado o insaturado, de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O incluye, por ejemplo, los anteriormente citados heterociclos saturados unidos a través de un átomo de nitrógeno, con 5 a 6 elementos, así como los heterociclos de 3, 7 y 8 elementos, como por ejemplo, aziridina (por ejemplo, 1-azaciclopropan-1-ilo), azetidina (por ejemplo, 1-azaciclobutan-1-ilo) y azepina (por ejemplo, 1-azepan-1-ilo). Los representantes insaturados pueden contener de 1 a 2 dobles enlaces en el anillo.

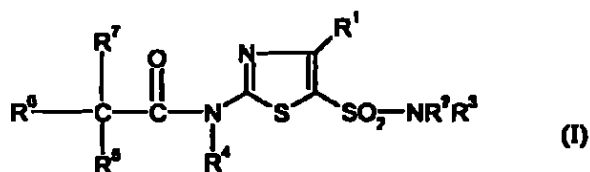
El grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural en el significado de R^{10} incluye por ejemplo: hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), un grupo propan-1,3-diilo, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo

amino (prolina), un grupo 2-hidroxipropan-1,3-diilo, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo amino (hidroxiprolina), un grupo de fórmula



(triptófano), un grupo bencilo (fenilalanina), un grupo metiltioetilo (metionina), hidroximetilo (serina), p-hidroxibencilo (tirosina), 1-hidroxietan-1-ilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), carbamoilmetilo (asparagina), carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina), mercaptoetilo (homocisteína), hidroxietilo (homoserina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), etc.

En otra forma de realización la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1:

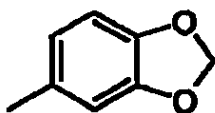


en la cual

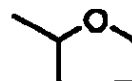
R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi-
(C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6) o halógenoalquilo (C_1-C_6),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno,
alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o
bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está
sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se
seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo
(C_3-C_6), alcóxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxí, amino,
restos de fórmulas



o

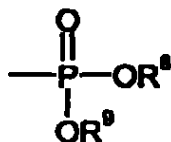


,

un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con
hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,
pudiendo también estar unido a través de un átomo
de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno,
un heterociclo no aromático, saturado o insaturado
de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de

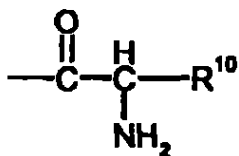
un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C₆-C₁₀), que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₆), o

representan un grupo de fórmula



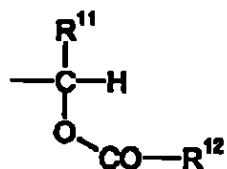
en la que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), o

representa un grupo de fórmula

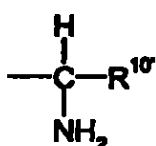


en la que R¹⁰ representa el grupo lateral de un α-aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula

25 ~~26~~

en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula



en la que $R^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se

seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

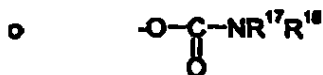
en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo,

en la que R^{15} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través

del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

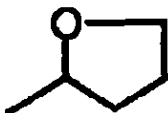
R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltío (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,
- Alquiltío (C₁-C₆),
- Hidroxilo,
- Carboxilo,

- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamóilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

En una forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^2 y R^3 representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación, en la que R^5 representa hidrógeno.

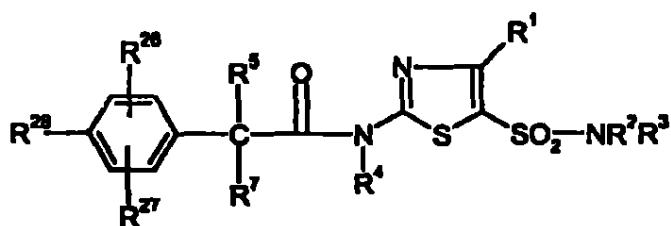
En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,

- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, hidroxilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6), mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino y/o ciano, y
- un heterociclo aromático eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno.

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos que presentan la siguiente fórmula:



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 y son como se ha definido en la reivindicación 1,

R^{26} y R^{27} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6), un grupo de fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$, en las que

R^{19} significa fenilo, que a su vez eventualmente está sustituido con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6), o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{24} representa arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxilo, alquil (C_1-

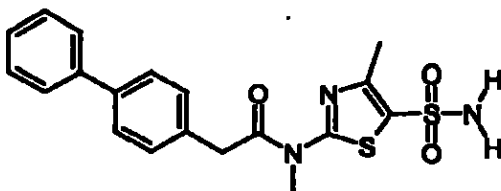
C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, que puede estar sustituido con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano, o

R²⁸

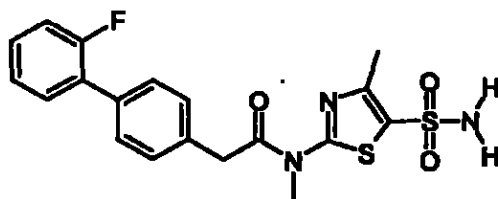
representa un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆), carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano

y sus sales.

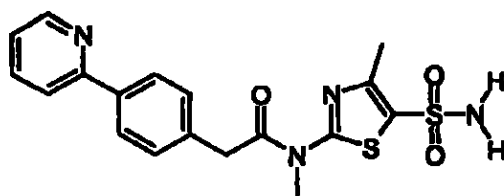
Se prefiere especialmente por ejemplo el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilacetamida de fórmula:



el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida de fórmula:

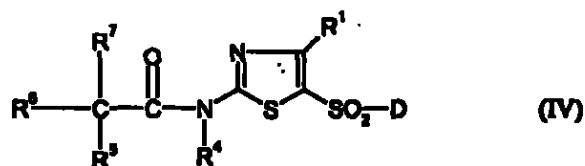


así como el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida de fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula general (IV)

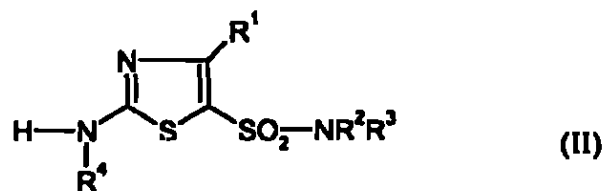


en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado para la fórmula (I) y D es un átomo de halógeno.

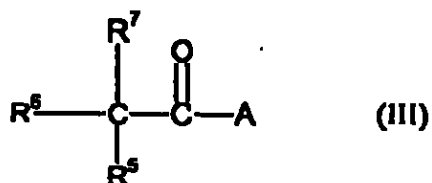
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)



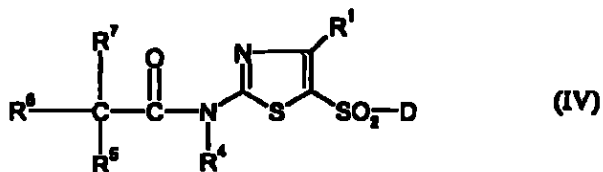
en la cual

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado anteriormente citado, con compuestos de fórmula general (III)



en la cual

A representa un grupo saliente, como por ejemplo, halógeno, preferentemente cloro, o hidroxilo, y R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o un coadyuvante, dando compuestos de fórmula (I),



[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)

en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente citado y D es un átomo de halógeno, preferentemente cloro,

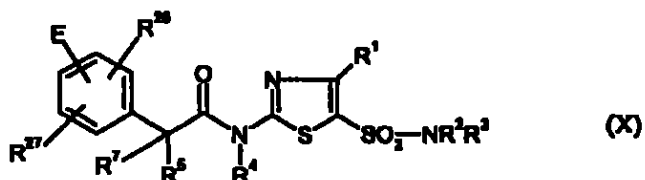
con aminas de fórmula general (V):



en la que

R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado, reaccionan en disolventes inertes dando los compuestos de fórmula (I),

[C] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (X)



en la que

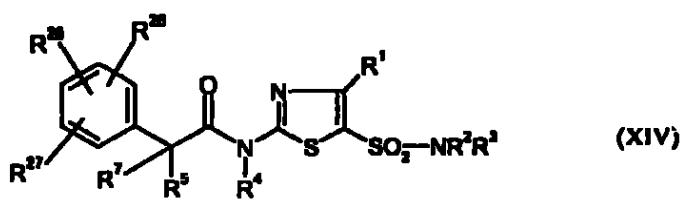
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y E es trifluorometano

sulfonato o halógeno,
preferentemente bromo o
yodo, con ácidos
borónicos o estannanos de
fórmula general (XI):

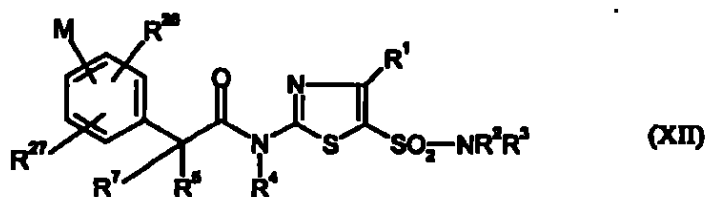


en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y M puede ser por ejemplo un grupo trialquil (C_1-C_6) estannilo, como un grupo trimetilestannilo o un grupo ácido borónico, en disolventes inertes en presencia de catalizadores de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0), eventualmente en presencia de bases, por ejemplo, fosfato potásico a temperaturas desde 50 hasta $140^\circ C$, dando compuestos de fórmula (XIV)



[D] Compuestos de fórmula general (XII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y M tiene el significado citado anteriormente, reaccionan con trifluorometanosulfonatos o halógenuros de fórmula general (XIII):

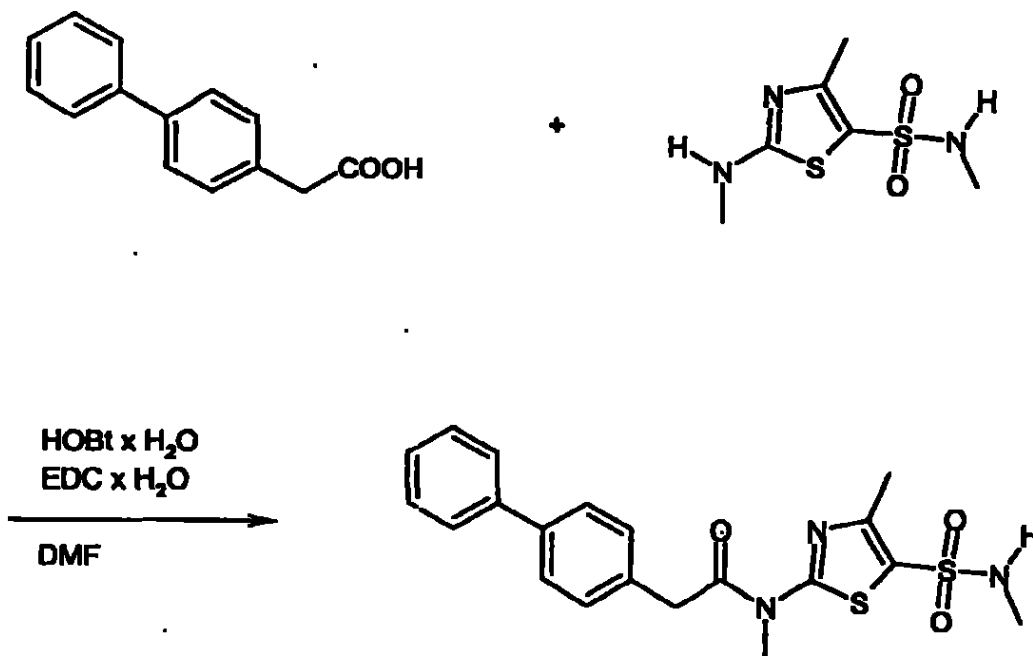


en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y E tiene el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, en presencia de catalizadores de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0), eventualmente en presencia de bases, por ejemplo,

fosfato potásico a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV)

El procedimiento de la invención [A] se puede aclarar mediante



el siguiente esquema de fórmulas:

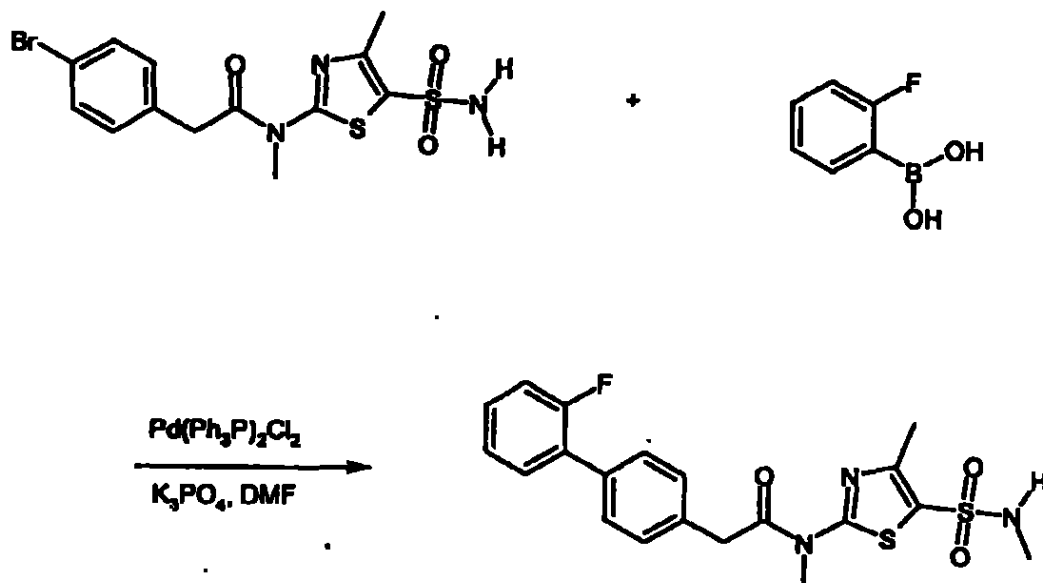
En el que:

HOBT = 1-Hidroxi-1H-benzotriazol

EDC: *N'*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida x HCl

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

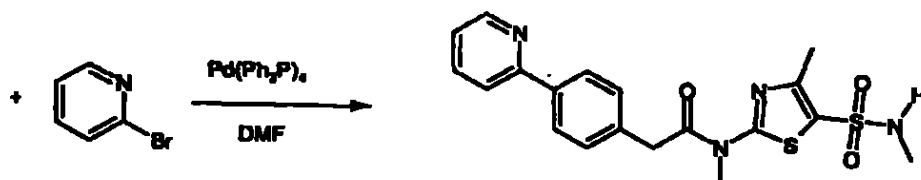
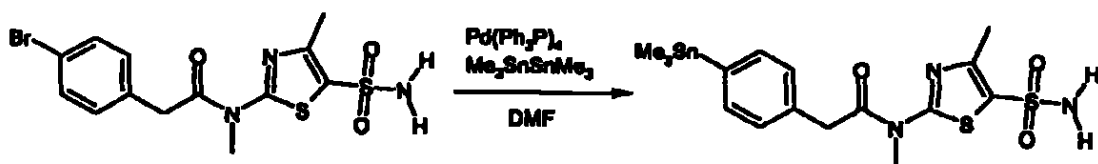
El procedimiento de la invención [C] se puede aclarar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



en el que:

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

El procedimiento de la invención [D] se puede aclarar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En el que:

DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

Como disolventes para los procedimientos [A], [B], [C] y [D] se pueden utilizar los disolventes orgánicos habituales que no se modifican en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción. Entre ellos, preferentemente éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo o hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno o acetato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo. Igualmente también es posible utilizar mezclas de los citados disolventes. Se prefiere DMF.

Como bases para el procedimiento de la invención [A] se pueden utilizar en general bases inorgánicas u orgánicas. Entre ellas, preferentemente aminas orgánicas (trialquil(C₁-C₆)aminas) como trietilamina, o heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, diaminopiridina, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina o morfolina. Se prefiere trietilamina.

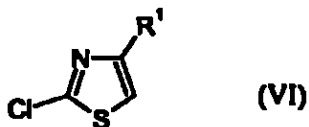
Como coadyuvantes se pueden utilizar los reactivos de deshidratación o de acoplamiento conocidos, como por ejemplo, carbodiimidas, como diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) o compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o compuestos de fósforo como anhídrido propanofosfónico, azida del éster difenílico del ácido fosfórico, hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o compuestos de uronio, como hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o cloruro metanosulfónico, eventualmente en presencia de coadyuvantes como N-hidroxisuccinamida o N-hidroxibenzotriazol.

Por lo general, se utilizan las bases en una cantidad entre 0,05 mol y 10 mol, preferentemente entre 1 mol y 2 mol, referidos a 1 mol del compuesto de fórmula (III).

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo por lo general en un intervalo de temperaturas desde -50°C hasta $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente desde -30°C hasta $+60^{\circ}\text{C}$.

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo por lo general a presión normal, aunque también es posible realizar el procedimiento a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

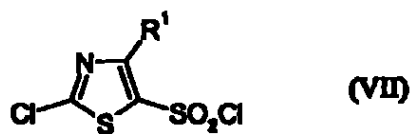
Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar por ejemplo, transformando los compuestos de fórmula general (VI)



en la cual

R^1 tiene el significado anteriormente citado,

por reacción con el sistema ácido clorosulfónico/ SOCl_2 , en los compuestos de fórmula general (VII)



en la cual

R^1 tiene el significado citado anteriormente,

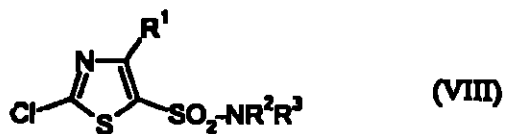
y a continuación con aminas de fórmula general (V)



en la cual

R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

se preparan en disolventes inertes los compuestos de fórmula general (VIII)



en la cual

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

y se hacen reaccionar en un último paso con aminas de fórmula general (IX)



en la cual

$\text{R}^{4'}$ tiene el significado citado anteriormente de R^1 y es igual o diferente a éste, pero sin ser hidrógeno,

en disolventes inertes y en presencia de una base.

La reacción con ácido clorosulfónico/ SO_2Cl se lleva a cabo primeramente a temperatura ambiente y a continuación a temperatura de reflujo del correspondiente éter.

La reacción se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero el procedimiento también se puede realizar a sobrepresión

o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

Como disolventes para la reacción con las aminas de fórmula general (V) se pueden utilizar alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol e isopropanol. Se prefiere metanol.

La reacción con las aminas de fórmula general (V) se realiza primero a temperatura ambiente y a continuación a la temperatura de reflujo del correspondiente éter.

La reacción se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero el procedimiento también se puede realizar a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

La reacción con los compuestos de fórmula general (IX) se realiza en éteres como por ejemplo éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano o glicoldimetiléter. Se prefiere el metanol.

Como bases se pueden utilizar por lo general bases inorgánicas u orgánicas. Entre ellas preferentemente aminas orgánicas (trialquil(C₁-C₆)aminas) como trietilemina, o heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina,

diaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. Se prefiere trietilamina.

Por lo general, la base se utiliza en una cantidad desde 0,05 mol hasta 10 mol, preferentemente desde 1 mol hasta 2 mol, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (VIII).

Los compuestos de fórmula general (VI) son parcialmente conocidos o se pueden preparar según los métodos habituales [véase Hantzsch, Chem. Ber. 1927, 60, 2544].

Los compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) son nuevos y se pueden preparar como se ha descrito más arriba.

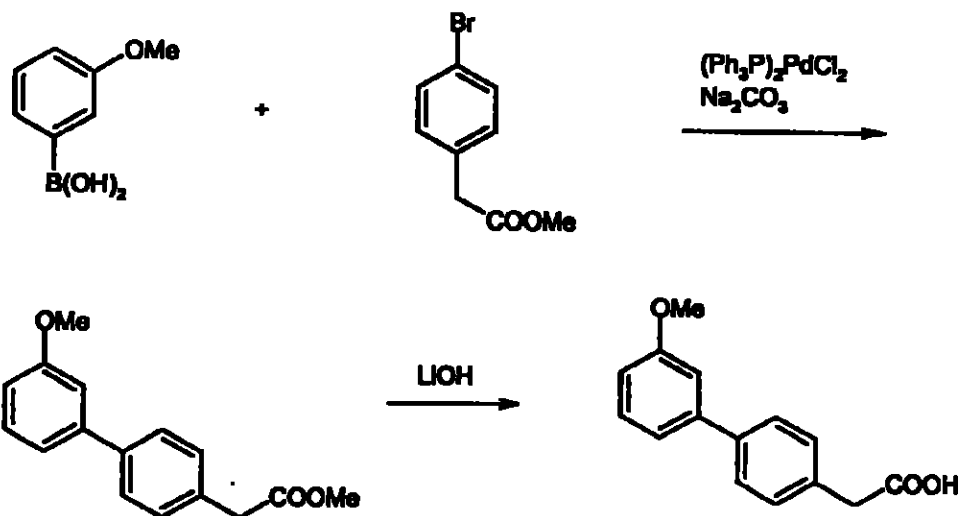
Las aminas de fórmulas generales (V) y (IX) son conocidas.

Los compuestos de fórmulas generales (III) son conocidos o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la bibliografía.

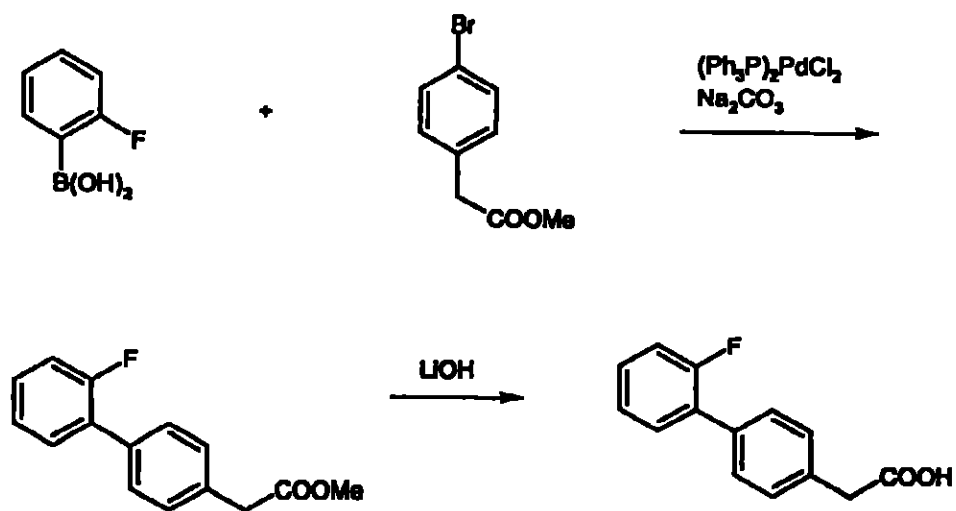
Los ácidos bifenilmetilcarboxílicos o derivados del ácido bifenilacético de fórmula (III) se pueden preparar de forma conocida mediante reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, por ejemplo catalizadas con paladio, como por ejemplo, el acoplamiento de Suzuki o de Stille. Los

derivados del ácido piridilfenilmetilcarboxílico de fórmula (III) son conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, M. Artico et al. en *Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27, 219-228) o se pueden preparar mediante métodos conocidos. Los siguientes esquemas de reacción A, B, C y D ilustran a modo de ejemplo la síntesis de derivados del ácido bifenilacético a partir de los correspondientes ácidos borónicos, así como la síntesis de derivados del ácido piridilfenilacético a partir de los correspondientes compuestos de estannilo:

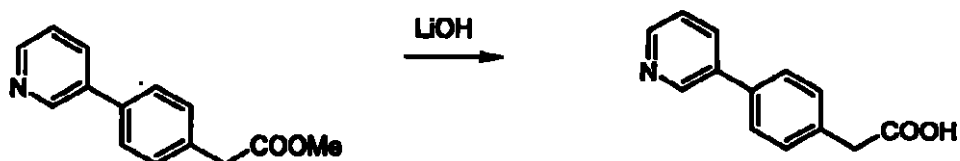
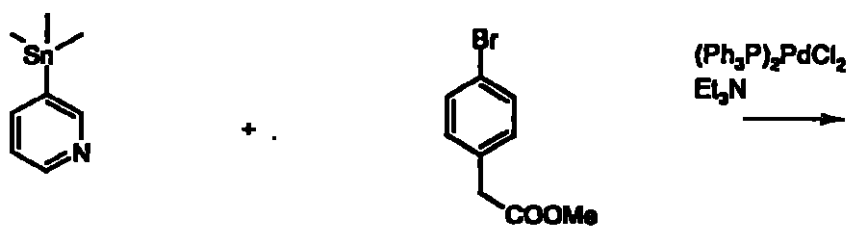
A:



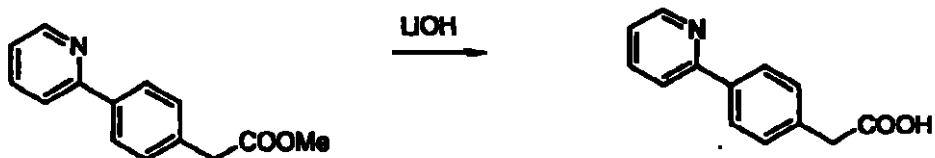
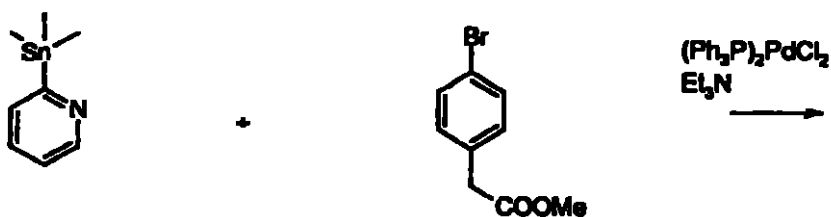
B:



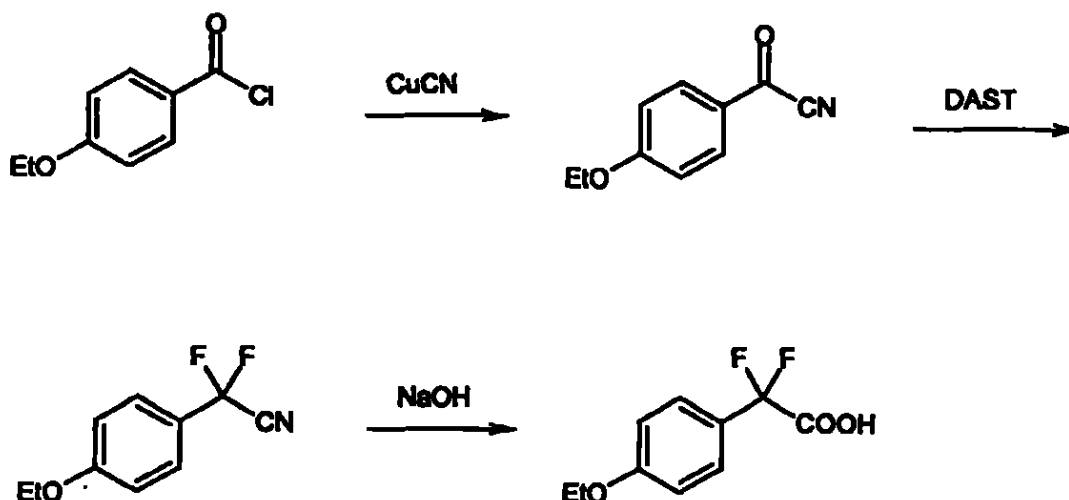
C:



D:



Los compuestos de fórmula (III), en la que R^5 y R^7 es por ejemplo flúor, se pueden preparar según el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de reacción:



La fluoración con DAST (N,N-dietilaminoazufretrifluoruro) se realiza según lo descrito en J. Fluor. Chem. 61, 1993, 117.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) reivindicación 1 para su uso como medicamentos.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que incluye a un compuesto de fórmula general (I) en mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula general (I) para la producción de un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento y/o

prevención de infecciones víricas, como herpesvirus, especialmente del virus herpes simple.

La invención se refiere además al uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, preferentemente derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida, prefiriéndose aún más los derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida para la preparación de medicamentos, especialmente al uso de los citados derivados para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en el hombre o en animales como las producidas por los herpesvirus, especialmente por el virus herpes simple. Por derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida o derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida se entiende en la presente aquellos compuestos que derivan de la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida o en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida.

Los compuestos de la invención de fórmula general (I) presentan un espectro de acción sorprendente no previsible.

Presentan una acción antivírica frente a los representantes del grupo de los herpesvirus, especialmente frente al virus herpes simple (HSV). Son por lo tanto apropiados para el tratamiento y profilaxis de enfermedades producidas por los herpesvirus, especialmente de enfermedades producidas por los virus herpes simple.

Actividad in vitro:

Virus y células:

Se reprodujo el HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F o HSV-2G) en células Vero (ATCC CCL-81) en las siguientes condiciones: las células se cultivaron en medio M199 (suero fetal bovino 5%, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina) en frascos de cultivo celular a 37°C y CO₂ al 5%. Las células se dividieron 1:4 dos veces por semana. Para la infección se extrajo el medio, las células se lavaron con "solución de Hank", se disolvieron con tripsina al 0,05%, EDTA al 0,02% (Seromed L2143) y se incubaron con una densidad de 4×10^5 células por ml en las condiciones anteriormente señaladas durante 24 horas. A continuación se retiró el medio y se añadió la solución vírica con una m.o.i. < 0,05 en un volumen de 2 ml por 175 cm² de superficie. Tras una incubación de una hora en las condiciones citadas se enrasó el medio en un

frasco hasta un volumen de 50 ml por 175 cm². Tres días después de la infección los cultivos presentaron un claro efecto citopático. El virus se liberó congelado (-80°C) y descongelando (37°C) dos veces. Los residuos celulares se separaron por centrifugación (300 g, 10 min 4°C) y el sobrenadante se eliminó por liofilización en alícuotas a -80°C.

El título vírico se determinó mediante un ensayo en placa. Para ello se sembraron células Vero con una densidad de 4×10^5 células por pocillo en placas de 24 pocillos y tras 24 horas de incubación (37°C, CO₂ al 5%) se infectaron con diluciones del cultivo de reserva del virus desde 10^{-2} hasta 10^{-12} (inóculo 100 μ l). Una hora después de la infección se retiró el medio y las células se recubrieron con 1 ml de medio de recubrimiento (metilcelulosa 0,5%, bicarbonato sódico 0,255, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomycin, suero bovino fetal 5% en medio MEM-Eagle con sal de Earl) y se incubaron durante 3 días. A continuación se fijaron las células con formalina al 4% durante 1 hora, se lavaron con agua, se tiñeron con Giemsa (Merck) durante 30 minutos y seguidamente se lavaron y se secaron. Con un visualizador de placa se determinó el título vírico. El título de los cultivos

de reserva víricos utilizados para el experimento era de $1 \times 10^6/\text{ml}$ - $1 \times 10^8/\text{ml}$.

La acción anti-HSV se determinó en un sistema de ensayo de evaluación sistemática en placas de microvaloración de 96 pocillos con la ayuda de diversas líneas celulares de origen neuronal, linfoide y epitelial, como por ejemplo Vero (línea de células renales del macaco verde, MEF (fibroblastos embrionarios murinos), HELF (fibroblastos embrionarios humanos), NT2 (línea celular neuronal humana) o Jurkat (línea celular linfoide T humana). Se determinó la influencia de las sustancias sobre el aumento del efecto citopatógeno en comparación con la sustancia de referencia aciclovir sodio (Zovirax®), un agente quimioterapéutico antiherpes de uso clínico autorizado.

Las sustancias disueltas en DMSO (dimetilsulfóxido) (50 mM) se analizan sobre placas de microvaloración (por ejemplo, MTP de 96 pocillos) a concentraciones finales de 250-0,5 μM (micromolar) en determinaciones dobles (4 sustancias/placa). En el caso de sustancias potentes, las diluciones se hacen en varias placas hasta 0,5 pM (picomolar). También se calculan las acciones tóxicas y citostáticas de la sustancia. Tras las correspondientes diluciones de la sustancia (1:2) sobre la

placa de microvaloración se añade al medio de cada pocillo una suspensión de células (1×10^4 células por pocillo), como por ejemplo, de células Vero en M199 (medio 199) con suero bovino fetal 5%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina o células MEF en EMEM (Medio Esencial Mínimo de Eagle) con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina o células HELF en EMEM con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina o células NT2 y Jurkat en DMEM (4,5 mg/l de glucosa más piridoxina) con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina, infectando las células en los pocillos pertinentes con la correspondiente cantidad de virus (HSV-1 F o HSV-2 G con una m.o.i. (multiplicidad de infección) de 0,0025 para células HELF, Vero y MEF, así como una m.o.i. de 0,1 para células NT2 y Jurkat). A continuación las placas se incuban a 37°C en una incubadora de cultivo de CO₂ (CO₂ al 5%) durante varios días. Tras este tiempo y en los controles de virus sin sustancia, el césped celular de por ejemplo células Vero, partiendo de 25 centros infecciosos, queda totalmente lisado o destruido por el efecto citopatógeno de los virus HSV (CPE 100%). Las placas se

examinan a continuación ópticamente mediante un microscopio y a continuación se analizan con un colorante fluorescente. Para ello se absorbe el sobrenadante del cultivo celular de todos los pocillos de la MTP y se llena con 200 μ l de solución de lavado PBS. El PBS se extrae de nuevo y todos los pocillos se llenan con 200 μ l de una solución de colorante fluorescente (diacetato de fluoresceína, 10 μ g/ml en PBS). Tras un tiempo de incubación de entre 30 y 90 minutos se miden las placas de ensayo en un aparato de medida de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 538 nm.

En la siguiente tabla se resumen los resultados para algunos compuestos.

Tabla

Ejemplo	CI ₅₀ HSV-1 F/Vero	CI ₅₀ HSV-2 G/Vero
14	0,1 μM	0,75 μM
57	<0,01 μM	<0,01 μM
8	0,1 μM	0,1 μM
23	0,03 μM	0,1 μM
38	0,05 μM	0,016 μM
87	<0,01 μM	<0,01 μM
126	0,01 μM	0,1 μM
Zovirax (Aciclovir-sodio)	1 μM	3 μM

CI₅₀ significa aquí la intensidad de fluorescencia semimáxima en referencia a células control no infectadas (valor 100%). El valor CI₅₀ también se puede referir a un control de principio activo apropiado (véase descripción del ensayo: células infectadas en presencia de una sustancia con acción anti-herpes y a la concentración adecuada, como por ejemplo, Zovirax 20 μM). Este control con principio activo alcanza aproximadamente intensidades fluorescentes desde 85 hasta el 95%, relativo al control celular.

Se prefieren los derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida de la invención, cuyas CI_{50} (HSV-1 F/Vero) en el sistema de ensayo de evaluación sistemática in vitro anteriormente descrito son preferentemente menores de 50 μM , más aún preferentemente menores de 25 μM y con muy especial preferencia menores de 10 μM .

Los compuestos de la invención representan así principios activos valiosos para el tratamiento y profilaxis de enfermedades producidas por herpesvirus, especialmente por los virus herpes simple. Como campos de indicación cabe citar a modo de ejemplo:

- 1) Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por herpes, especialmente las infecciones por herpes simple en pacientes con cuadros clínicos como herpes labial, herpes genital y queratitis por HSV, encefalitis, neumonía, hepatitis, etc.
- 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por herpes, especialmente las infecciones con herpes simple en pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, los pacientes con SIDA, pacientes oncológicos, pacientes con

inmunodeficiencias de origen genético y receptores de trasplantes).

- 3) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por herpes, especialmente infecciones por herpes simple asintomático en recién nacidos y niños pequeños.
- 4) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por herpes, especialmente las infecciones con herpes simple, especialmente en pacientes con herpes simple para la represión de la recurrencia (terapia inhibitoria).

Acción in vivo

Animales:

Se adquirieron ratones hembra de 6 semanas, raza BALB/cABom de un criador comercial (Bomholtgard Breeding and Research Centre Ltd.).

Infección:

Los animales se anestesiaron con éter dietílico (Merck) en una campana de vidrio hermética. Se introdujeron 50 μ l de una dilución del cultivo de reserva del virus (dosis de infección 5×10^4 ufp) con una pipeta de Eppendorf en la nariz de los

animales anestesiados. Esta dosis de infección provocó en el 90-100% de los animales una infección generalizada con síntomas respiratorios y del sistema nervioso central importantes y que provocó la muerte como término medio entre 5 y 8 días después.

Tratamiento y valoración:

Seis horas tras la infección los animales se trataron con dosis desde 0,1 hasta 100 mg/kg de masa corporal 3 veces al día, a las 7.00 h, 14.00 h y 19.00 h durante un período de 5 días. Las sustancias se disolvieron previamente en DMSO y se resuspendieron en tilosa/PBS (Hoechst) (concentración final DMSO 1,5%, tilosa 0,5% en PBS).

Tras la última administración, se observó a los animales y se registró el momento de la muerte.

Una comparación de las curvas de supervivencia arrojó para el compuesto del ejemplo 57, por ejemplo una DE_{50} de aproximadamente 0,7 mg/kg para HSV-2, indicando la DE_{50} que con esta dosis el 50% de los animales sobreviven.

Los nuevos principios activos se pueden incorporar según la forma conocida a las formulaciones habituales como

comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando vehículos y disolventes farmacéuticamente apropiados, inertes y no tóxicos. A este respecto, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el margen de dosificación citado.

Las formulaciones se preparan por ejemplo extendiendo el principio activo con disolventes y/o vehículos, eventualmente utilizando emulsionantes y/o dispersantes, para lo que por ejemplo en el caso de que se utilice agua como diluyente, se pueden utilizar eventualmente disolventes orgánicos.

La administración se realiza de modo habitual, y preferentemente por vía oral, parenteral o tópica, especialmente perlingual o intravenosa.

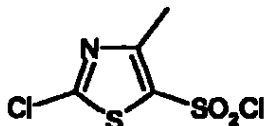
En el caso del uso parenteral, se pueden utilizar disoluciones del principio activo utilizando vehículos líquidos apropiados.

Por lo general, ha mostrado ser ventajoso en el caso de la administración intravenosa, la administración de cantidades de aproximadamente desde 0,001 hasta 20 mg/kg, preferentemente

aproximadamente desde 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal para la obtención de resultados eficaces, siendo la dosificación en el caso de la administración oral, desde aproximadamente 0,01 hasta 30 mg/kg, preferentemente desde 0,1 hasta 20 mg/kg de peso corporal.

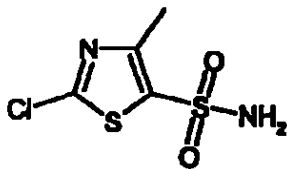
A pesar de ello, eventualmente debe ser necesario desviarse de las citadas cantidades dependiendo del peso corporal o de la vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede bastar con menos de las cantidades mínimas anteriormente citadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar los límites anteriormente citados. En el caso de administración de cantidades más grandes es aconsejable dividir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Eventualmente puede resultar ventajoso combinar los compuestos de la invención con otros principios activos, especialmente principios activos antivíricos.

Compuestos de partidaEjemplo I**Cloruro de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo**

Se añaden gota a gota 150 g (1,12 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol a temperatura ambiente a una solución de 331 g (2,81 mmol) de cloruro de tionilo en 653 g (5,61 mmol) de ácido clorosulfónico. La solución se calienta durante 48 horas a reflujo. A continuación se añade la mezcla a 3 l de agua helada y se extrae con 4 x 400 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 2,5 l de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Tras la destilación del producto bruto se obtienen 233,7 g del producto en forma de aceite. (P.e. 87-96°C, 0,7 mbar, GC 98,1%), rendimiento 89,6%).

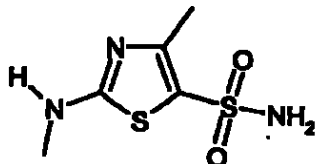
Ejemplo II**2-Cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida**



A una solución de 208 g (al 95%, 0,9 mol) de cloruro de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo en 1000 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 117,7 g (1,8 mol) de una solución acuosa de amoníaco al 26% a -10°C . Se agita 2 horas sin enfriar más y se concentra a continuación la mezcla de reacción en evaporador rotatorio. El producto bruto se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo III

4-Metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida



Se disponen 144 g (0,576 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida a temperatura ambiente en 600 ml de acetonitrilo y se añaden 147 g (1,9 mol) de una solución acuosa de metilamina

70 72

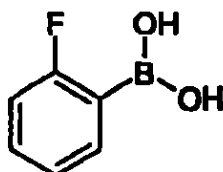
al 40% a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 50°C y a continuación se concentra en evaporador rotatorio. El residuo se mezcla con agua, se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 78 g (66%)

Pf: 194°C

Ejemplo IV

Ácido 2-fluorofenilborónico



Se disponen 155 g (0,86 mol) de 2-fluorobromobenceno, bajo argón, en 732 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla lentamente a -78°C con 600 ml de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano. A continuación, se agita durante 2 horas a -78°C. Seguidamente se añaden gota a gota a -78°C 298 ml (1,28 mol) de éster trimetílico del ácido bórico. Tras 1 hora, se retira la refrigeración y la mezcla de reacción se agita durante la noche y se calienta a temperatura ambiente. Para el procesamiento, a la mezcla se le añaden 346 ml de solución

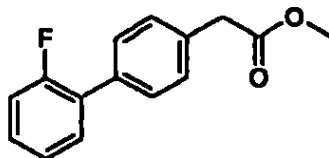
saturada de cloruro amónico a 0°C, ajustando el pH a 6 con HCl 1 N y se extrae la fase acuosa 3 veces con sendos 250 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato de magnesio. Se obtiene el ejemplo IV en forma de sólido beige.

Rendimiento: 60,0 g (48%)

EM (EI, m/z): 140 (80%, [M]⁺), 96 (100%, [C₆H₅F]⁺)

Ejemplo V

Éster metílico del ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



Se disponen 47,6 g (0,21 mol) de éster metílico del ácido 4-bromofenilacético, bajo argón, en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla a temperatura ambiente con 320 ml de una solución de carbonato sódico 1M y 40 g (0,28 mol) de ácido 2-fluorofenilborónico. Tras la adición de 7,0 g (0,01 mol) de cloruro de bis(trifenilfosfan)paladio (II) se calienta 18 horas a reflujo. Tras enfriar, se diluye con 500 ml de agua y se extrae tres veces con sendos 300 ml de acetato de etilo.

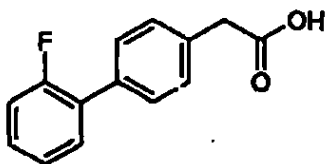
Las fases orgánicas reunidas se lavan con sendos 400 ml de solución saturada de cloruro amónico, de agua y de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se elimina a vacío el disolvente. Se obtiene el ejemplo V tras filtración en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) como aceite incoloro.

Rendimiento: 46,0 g (94%)

RMN- H^1 (500 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm): 3,71 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,18 - 7,46 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 7,56 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz; 2H).

Ejemplo VI

Ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



Se disponen 26,5 g (0,11 mol) de éster metílico del ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético en 50 ml de etanol y se mezclan a temperatura ambiente con una solución de 12,8 g (0,19 mol) de pastillas de hidróxido potásico en 25 ml de agua. A continuación, se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla bruta se concentra a vacío, el residuo

se disuelve en 100 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtra, se lava varias veces con agua y se seca el sólido. Se obtiene el ejemplo VI en forma de cristales blancos.

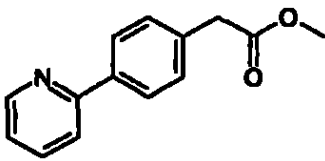
Rendimiento: 22,7 g (91%)

Pf: 102°C

RMN-H¹ (500 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 3,74 (s, 2H), 7,18 - 7,47 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz; 2H), 7,57 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 1,6 Hz; 2H).

Ejemplo VII

Éster metílico del ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



Se disponen 7,85 g (34,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromofenílico, bajo argón, en 95 ml de tolueno y se mezcla a temperatura ambiente con 7,97 g (61,7 mmol) de diisopropiletilamina, 9,50 g (37,7 mmol) de 2-trimetilestannilpiridina y 0,4 g (0,3 mmol) de tetraquis(trifenilfosfan)paladio (0). A continuación se calienta a reflujo durante 18 horas. Tras enfriar se lava con

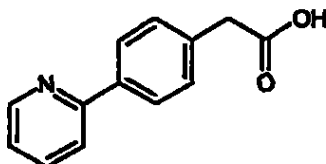
100 ml de ácido clorhídrico 1N y de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se desechó. Las fases acuosas ácida y básica se neutralizaron, se extrajeron cada una de ellas con sendos 100 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtiene el ejemplo VII tras cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo gradiente 5:1 - 1:1) como aceite incoloro.

Rendimiento: 1,6 g (19%)

RMN- ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 3,64 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 8,67 (d, $J = 4,2$ Hz, ancho; 1H).

Ejemplo VIII

Ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



Se disponen 700 mg (3,11 mol) de éster metílico del ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético en 5 ml de tetrahidrofurano y se mezcla a temperatura ambiente con 6,2 ml de una solución de

hidróxido potásico 1 M en agua. A continuación se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, seguidamente el disolvente se elimina a vacío, se extrae el residuo en 10 ml de agua y se ajusta con ácido clorhídrico 2N a un valor de pH de aproximadamente 5. Dos extracciones de la fase acuosa con 10 ml cada una de ellas de diclorometano, dio tras el secado de las fases orgánicas reunidas sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente a vacío, el compuesto del ejemplo VIII en forma de sólido.

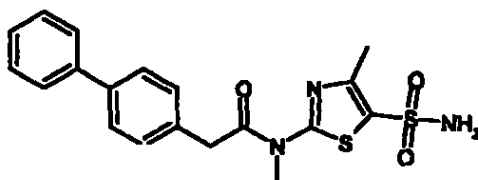
Rendimiento: 300 mg (46%)

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ/ppm): 3,76 (s, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 8,00 (dt, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz; 1H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz; 1H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 8,78 (dt, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz; 1H).

Ejemplos de preparación

Ejemplo 15

N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilacetamida



Se disponen 138,2 mg (0,65 mmol) de ácido 4-bifenilacético y 99,7 mg (0,65 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 150 mg (0,72 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 138,7 mg (0,72 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo cristaliza en 2-propanol. Se obtiene un sólido blanco.

Rendimiento: 240 mg (83,0%)

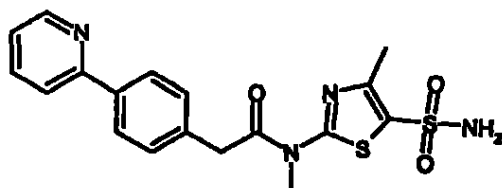
Pf: 191°C

RMN- ^1H (300 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 2,47 (s, 3H; parcialmente bajo la señal del DMSO), 3,71 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,32 - 7,70 (m, 11H).

Ejemplo 38

N-[5-(aminosulfonyl)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida

77 78



Se disponen 300 mg (1,41 mmol) de ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético y 190 mg (1,41 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato en 4 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 307 mg (1,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 284 mg (1,48 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación el disolvente se elimina a vacío, se suspende el residuo en tolueno y el disolvente se elimina de nuevo a vacío. El residuo se agita con 15 ml de agua y 3 ml de metanol, a continuación se filtra y el filtrado se extrae con 20 ml de diclorometano. El sólido y la fase de diclorometano se juntan y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene el compuesto del ejemplo 38 en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 440 mg (74,0%)

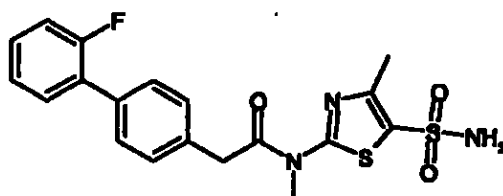
Pf: 188 - 192°C

EM (ESI, m/z): 403 (100%, [M+H]⁺)

RMN-H¹ (400 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 2,38 (s, 3H; bajo la señal del DMSO), 3,64 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz; 2H), 7,58 (s, 2H), 7,82 - 7,96 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz; 2H), 8,61 (m; 1H).

Ejemplo 57

**N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-
flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida**



Se disponen 17,33 g (73,3 mmol) de ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético y 9,9 g (73,3 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato en 600 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añadieron 16,84 g (81,4 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 15,58 g (81,4 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Una gran proporción de la dimetilformamida se elimina a alto vacío a 50°C, el residuo se suspende en 400 ml de diclorometano y a continuación se lava con sendos 350 ml de agua y de solución de ácido cítrico al 10%. Tras el secado sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente a vacío se obtiene el compuesto del ejemplo 57 en forma de sólido blanco.

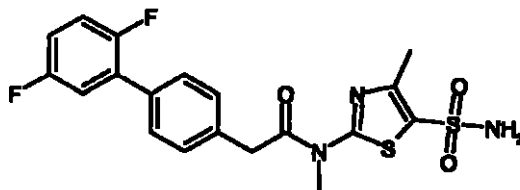
Rendimiento: 23,2 g (76,0%)

Pf: 211°C

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 2,58 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,13 - 7,46 (m, 4H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz; 2H), 7,56 (d, ancho, $J = 8,1$ Hz; 2H).

Ejemplo 87

N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-difluór-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida



Se disponen 1,00 g (4,0 mmol) de ácido (2'5'-difluór[1,1'-bifenil]-4-il)acético y 0,54 g (4,0 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato en 15 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 0,84 g (4,0 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 0,77 g (4,0 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se elimina la mayor parte de la dimetilformamida a alto vacío a 50°C, el residuo se agita 3 veces con sendos 50 ml de agua, se filtra, se mezcla con 50 ml

de isopropanol y se filtra de nuevo. Tras la eliminación del disolvente a vacío se obtiene el compuesto del ejemplo 87 en forma de sólido ligeramente amarillo.

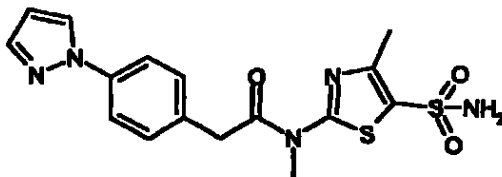
Rendimiento: 0,83 g (47,3%)

Pf: 184°C

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO, δ /ppm): 2,49 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 7,22 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,65 (s, 2H).

Ejemplo 126

N-[5-(Aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida



Se disuelven 0,100 g (0,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida en 10 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan a temperatura ambiente con 0,110 g (0,53 mmol) de ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acético, 0,070 g (0,53 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol y 0,070 g (0,53 mmol) de N,N'-diisopropilcarbodiimida. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se vierte la mezcla

B1 83

sobre agua y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico y se concentran. El producto bruto se somete a una purificación fina con HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente acetonitrilo-agua).

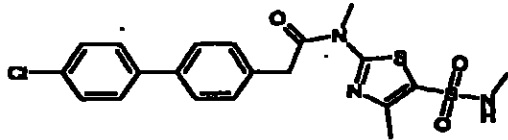
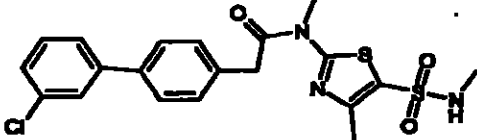
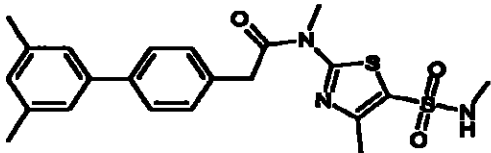
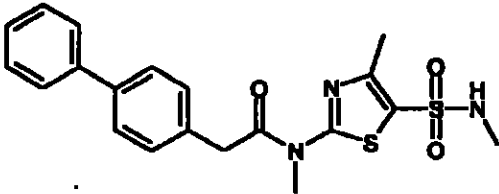
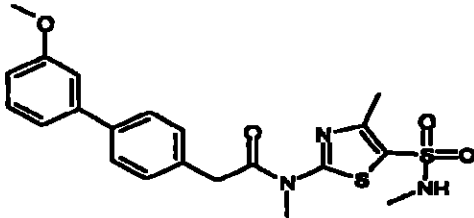
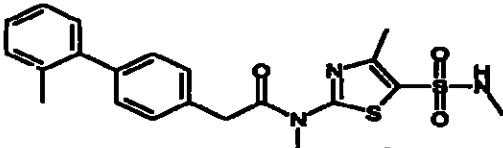
Rendimiento: 0,11 g (59%)

EM-LC (Método: SMKL-N1 Bajo Vol HCl): tiempo de retención: 3,65

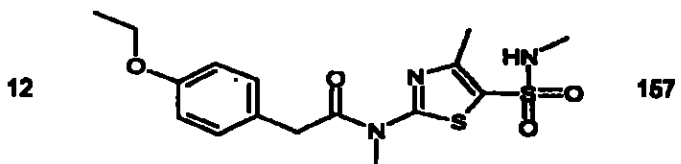
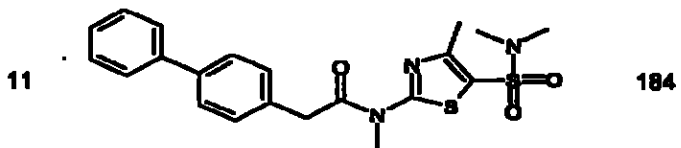
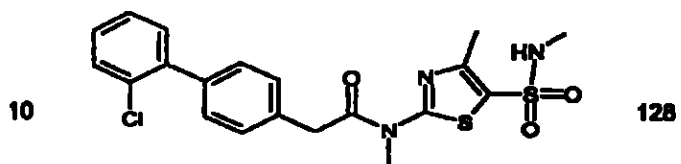
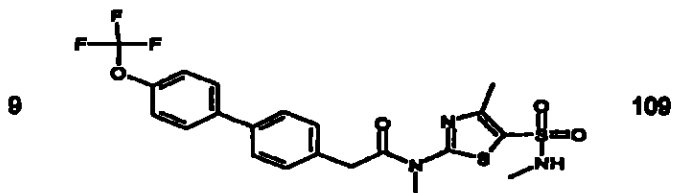
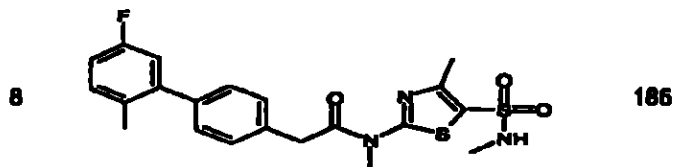
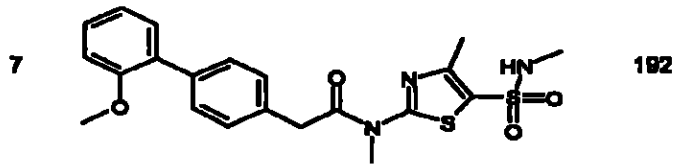
EM(ESI): 783 (2Mz+H), 392 (Mz+H).

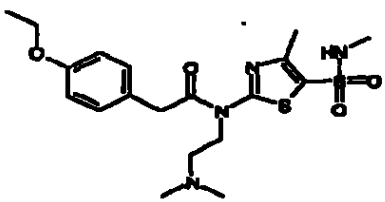
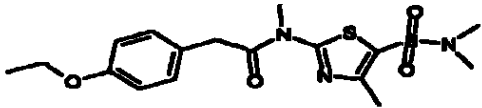
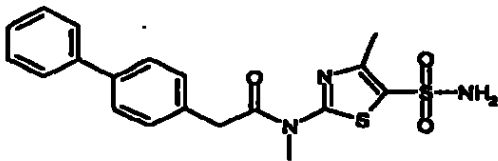
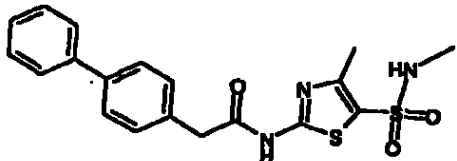
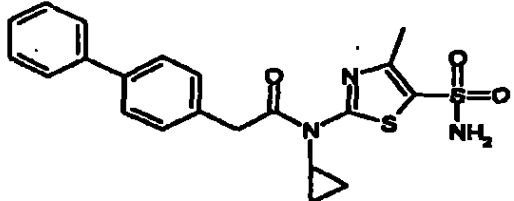
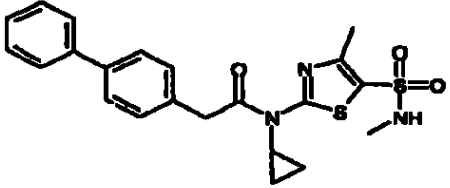
RMN- ^1H (300 MHz, DMSO, δ /ppm): 2,48 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,55 (t, J = 2Hz; 1H), 7,38 (d, J = 7Hz; 2H), 7,65 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2Hz; 1H), 7,82 (d, J = 7Hz; 2H), 8,49 (d, J = 2Hz; 1H).

De forma análoga a las especificaciones anteriores se preparan los compuestos presentados en las siguientes tablas:

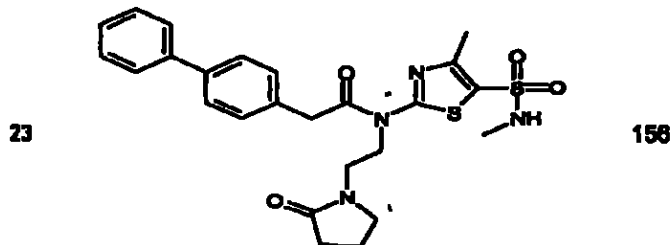
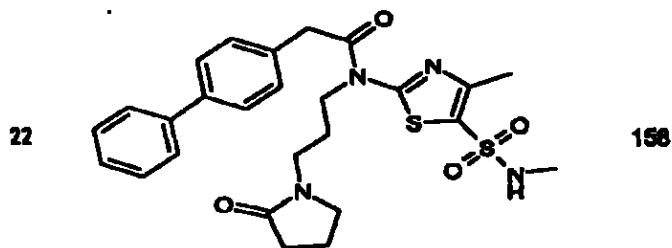
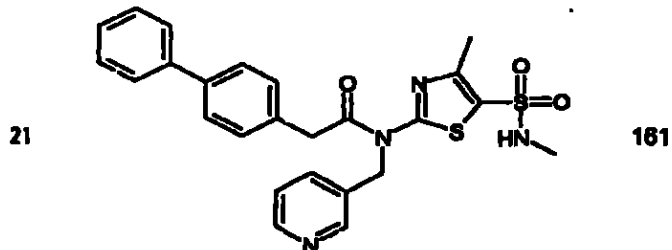
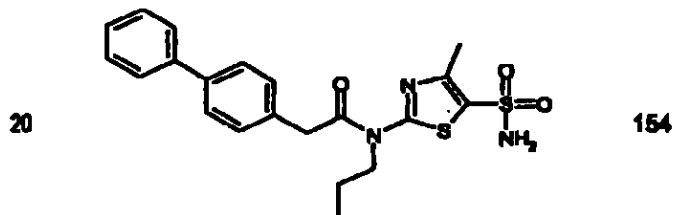
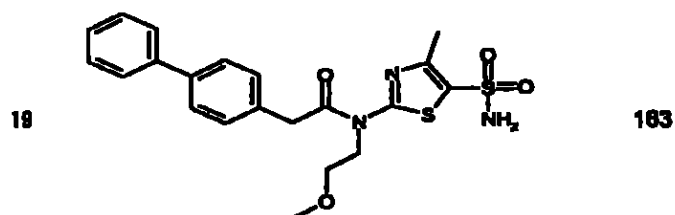
Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
1		186			
2		187			
3		170			
4		180			
5		154			
6		167			

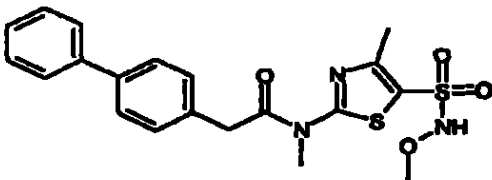
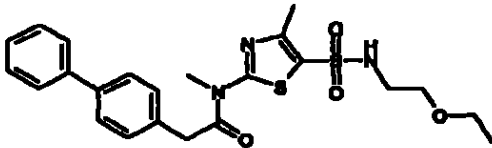
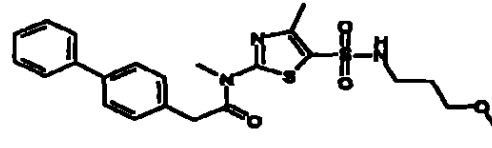
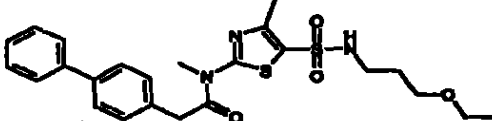
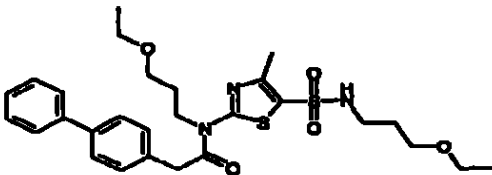
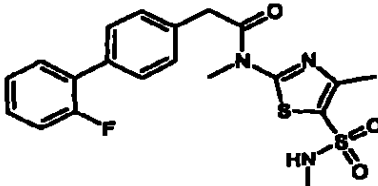
Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
-------	------------	--------	----------	---------	--------



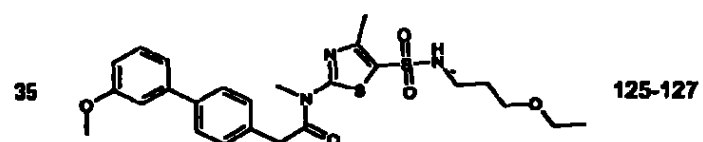
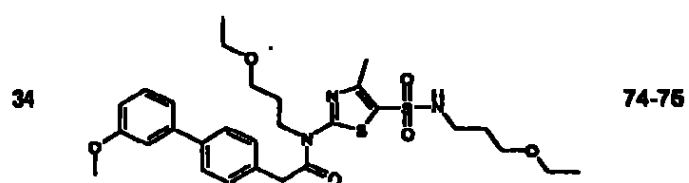
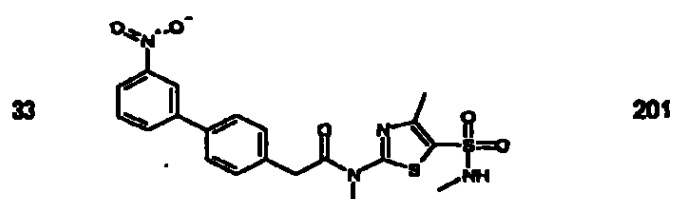
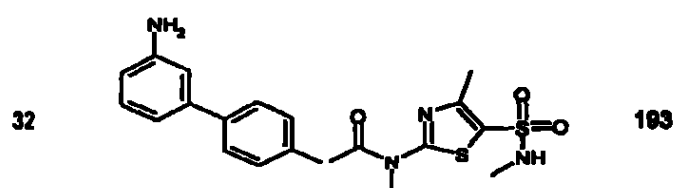
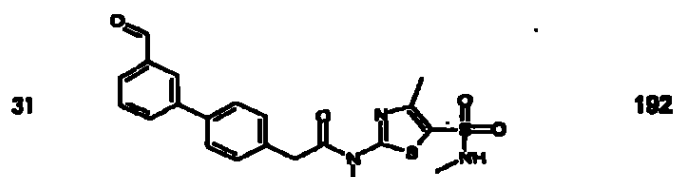
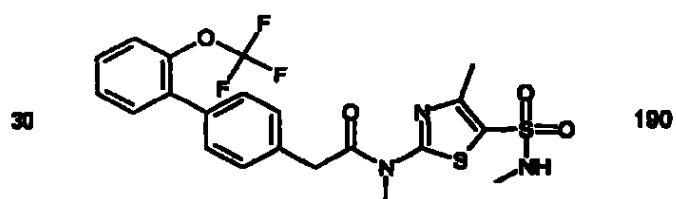
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
13		153			
14		154			
15		191			
16		133			
17		179			
18		202			

Ej.nº Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método

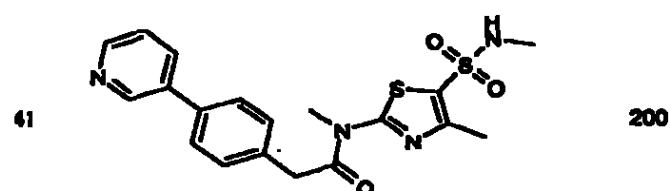
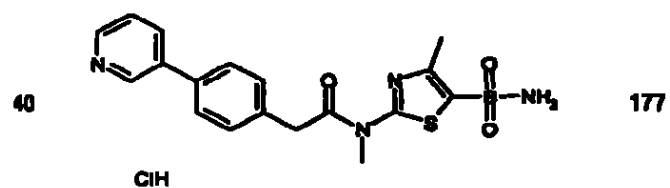
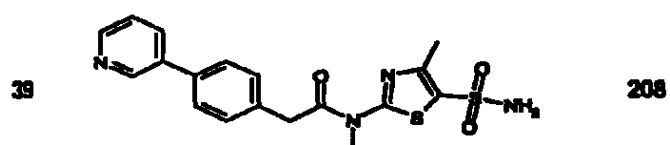
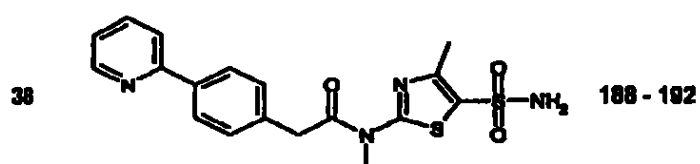
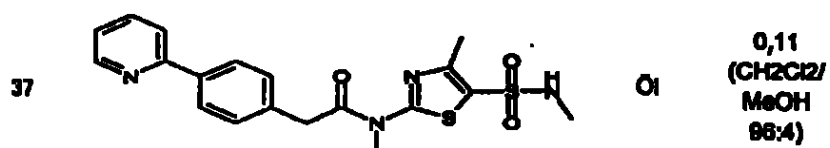
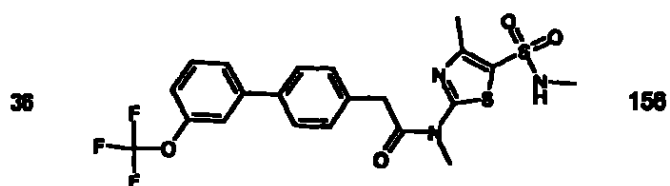


Ej.nº	Estructura	Pf[ºC]	Valor Rf	Rt[min]	Método
24		129			
25		105-108			
26		142-143			
27		139-140			
28		aceite			5,68
29		179			

Ej. n° Estructura PF [°C] Valor Rf Rt [min] Método



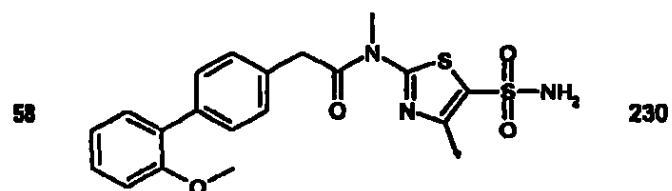
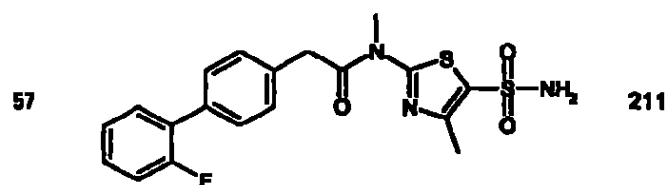
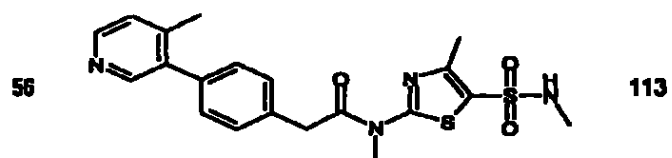
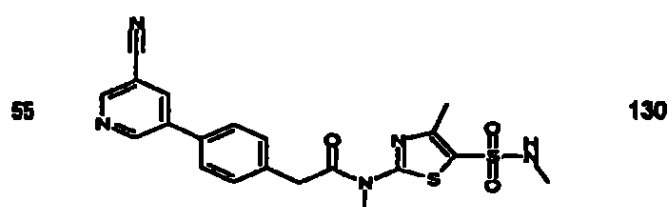
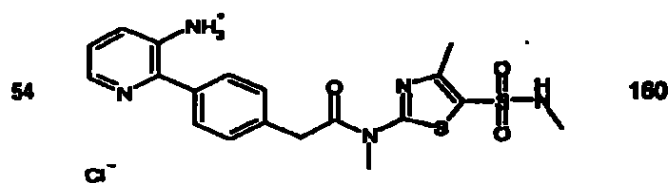
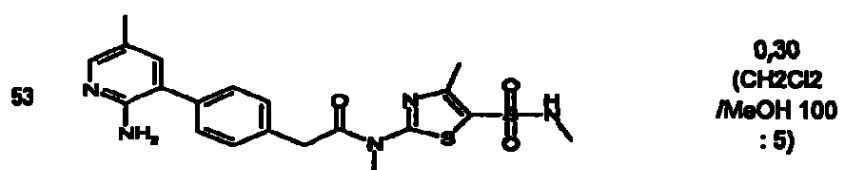
Ej. n° **Estructura** **Pf[°C]** **Valor Rf** **Rt[min]** **Método**



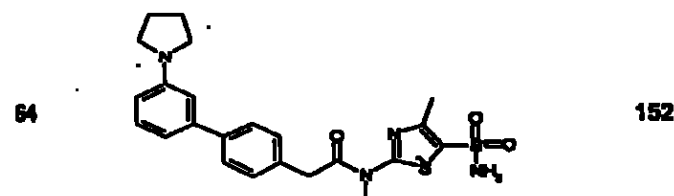
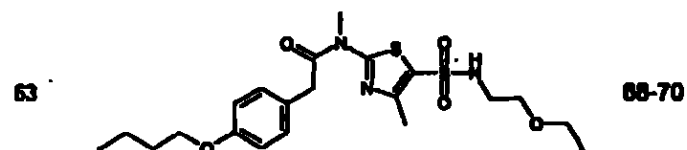
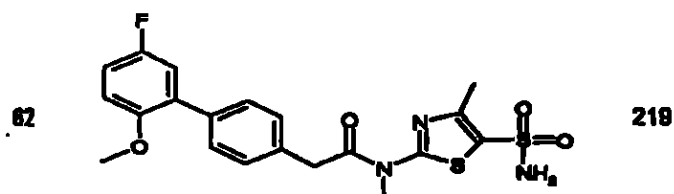
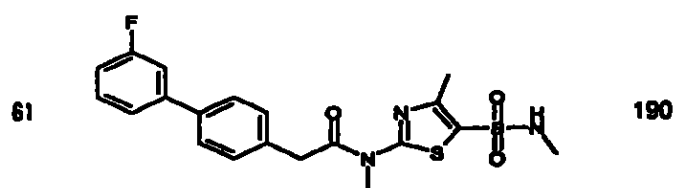
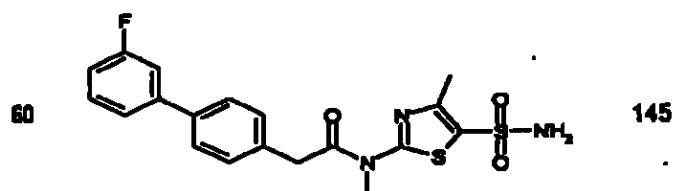
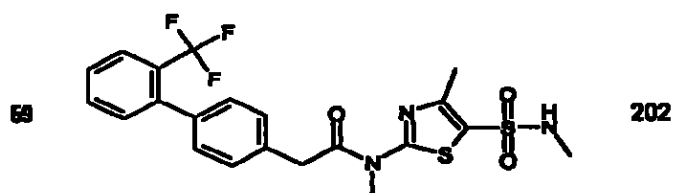
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
48		152			
49		216			
50		108			
51		161			
52		80			

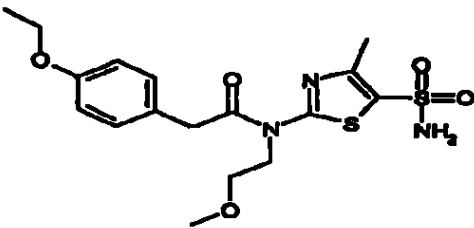
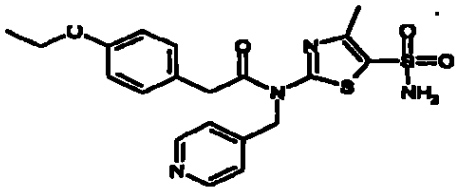
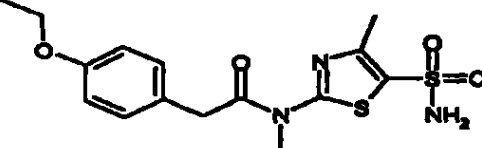
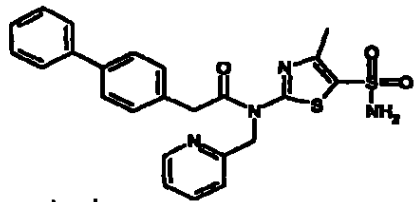
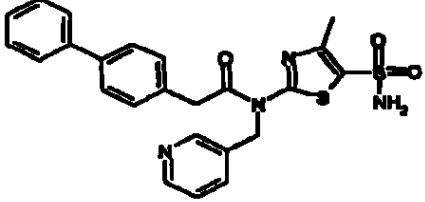
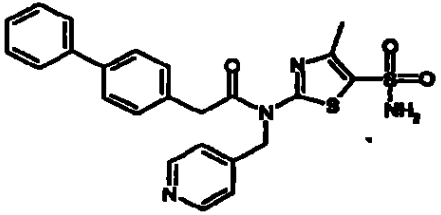
91 / 93

Ej.n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método

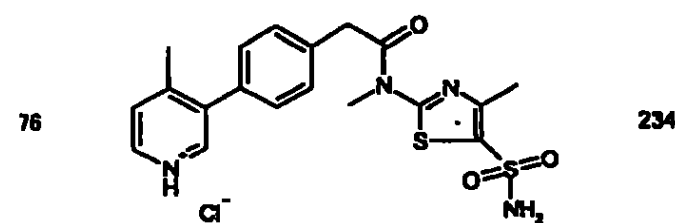
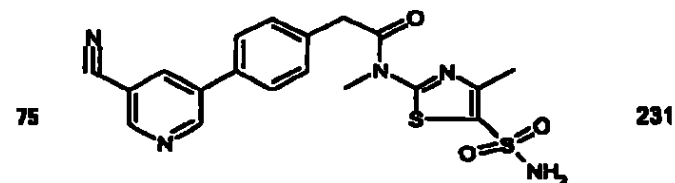
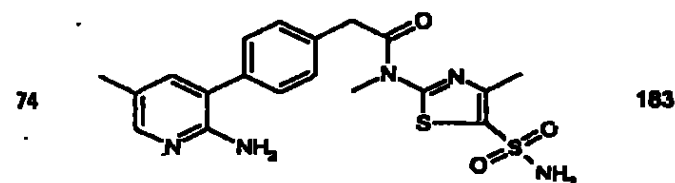
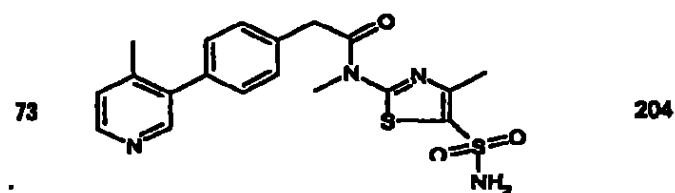
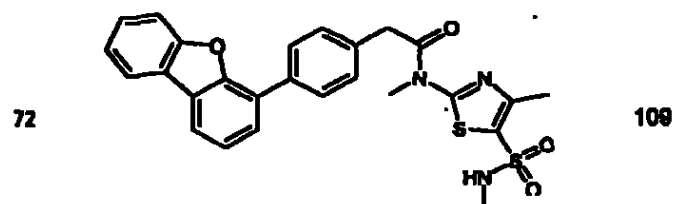
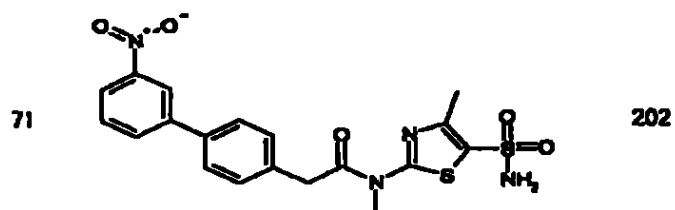


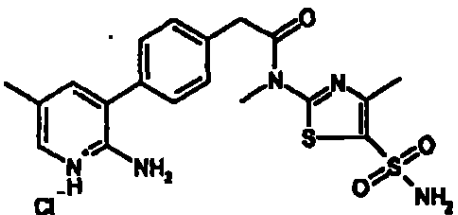
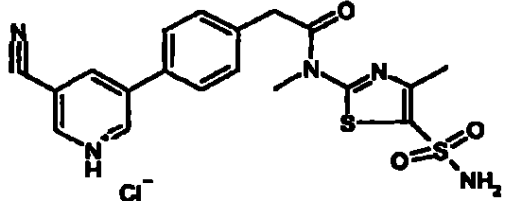
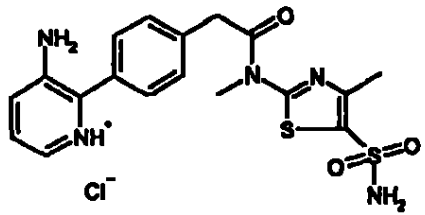
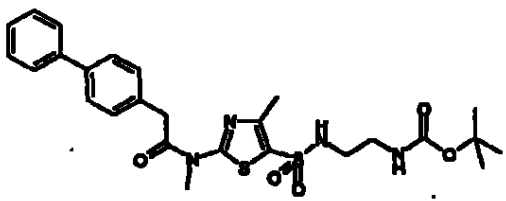
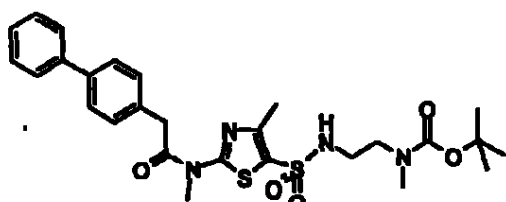
Ej. n° **Estructura** **Pf[°C]** **Valor Rf** **Rt[min]** **Método**



Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
65		165			
66		122			
67		168			
68		205			
69		189			
70		130			

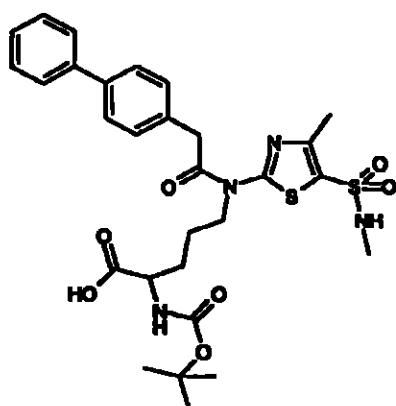
Ej.nº **Estructura** **Pf[°C]** **Valor Rf** **Rt[min]** **Método**



Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
77		230			
78		232			
79		264			
80		150			
81		175			

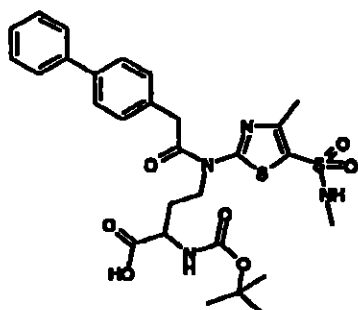
Ej.n° **Estructura** **Pf[°C]** **Valor Rf** **Rt[min]** **Método**

82



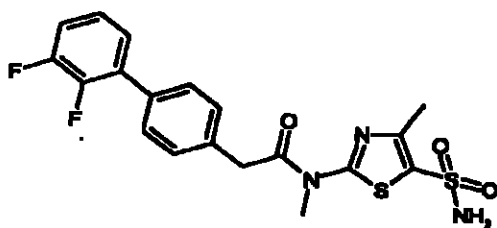
0,13
(CH₂Cl₂/M
eOH/NH₃
10:1:0.1)

83



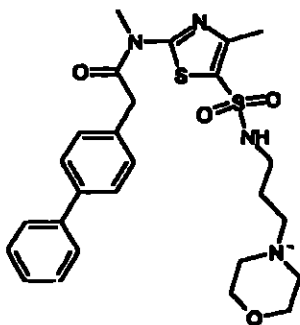
0,10
(CH₂Cl₂/M
eOH/NH₃
10:1:0.1)

84



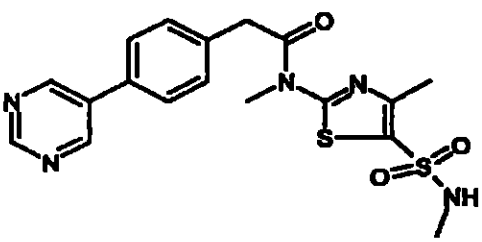
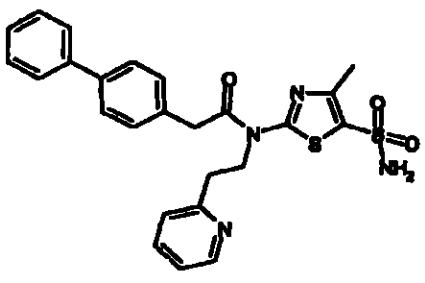
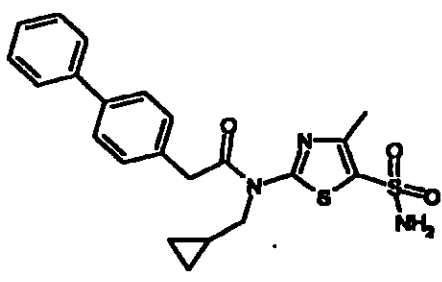
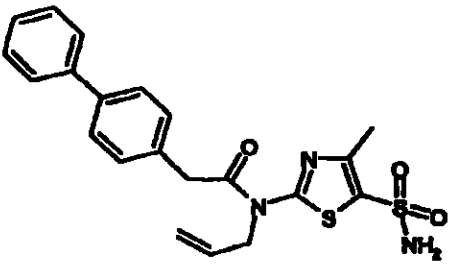
202

85



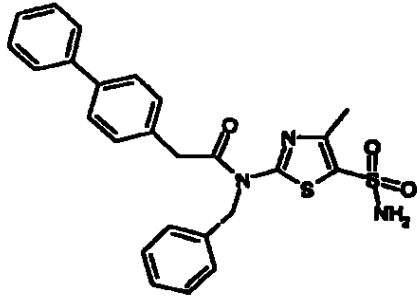
3,38

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
86				3,1	
87		184			
88		215			
89		138			
90		180			

Ej.nº	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
91		193			
92		138			
93		161			
94		117			

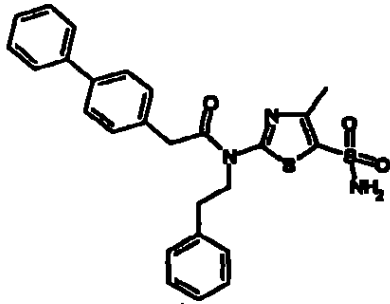
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
--------	------------	---------	----------	----------	--------

95



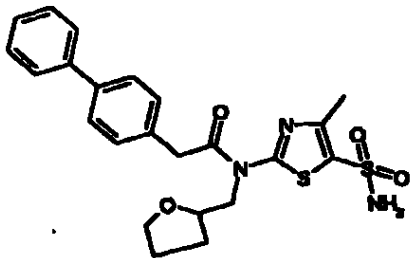
154

96



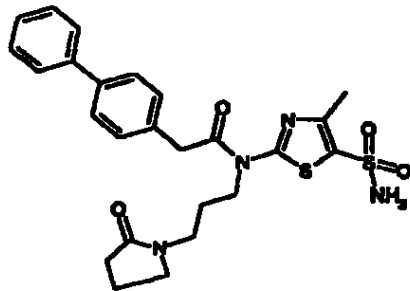
174

97

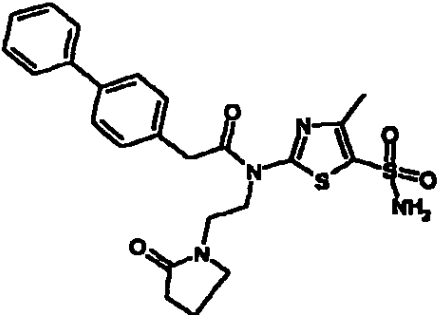
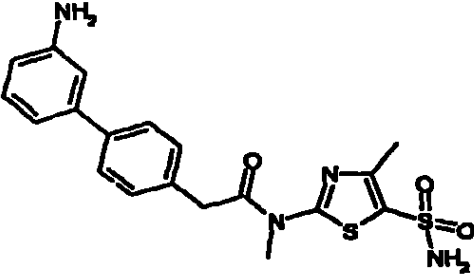
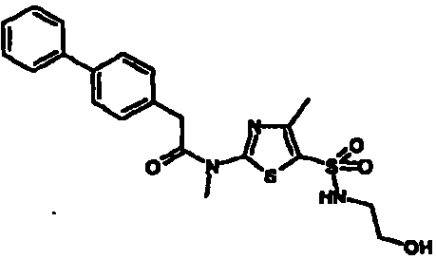
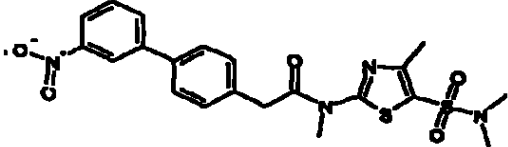


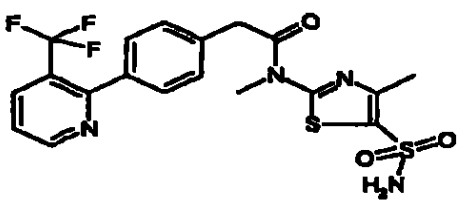
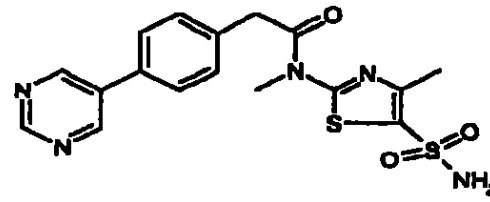
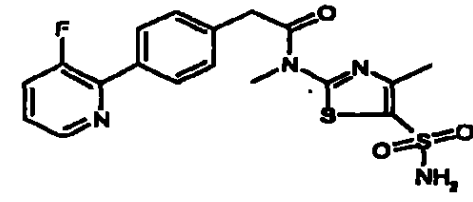
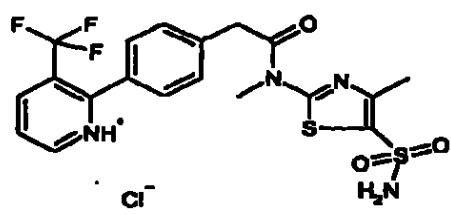
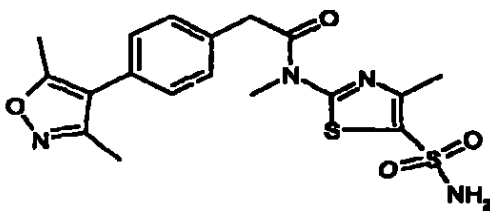
150

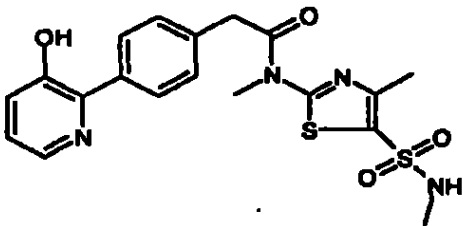
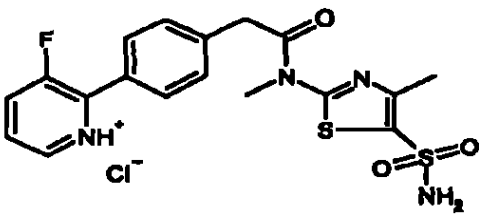
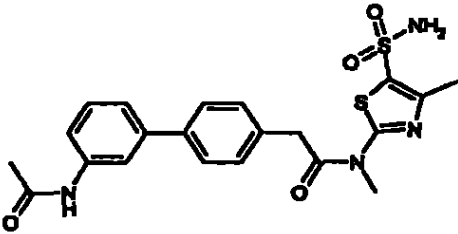
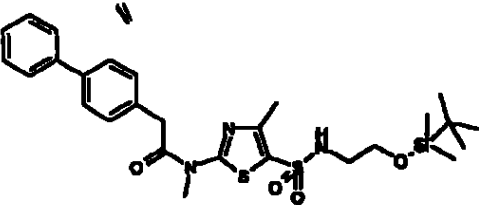
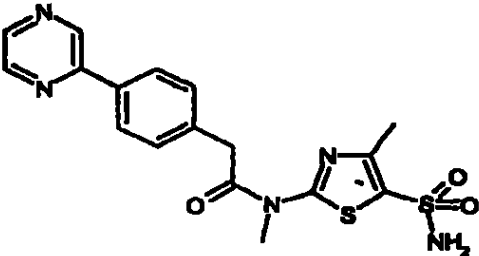
98

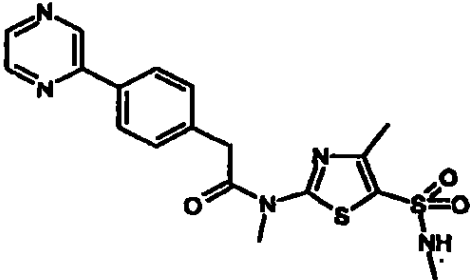
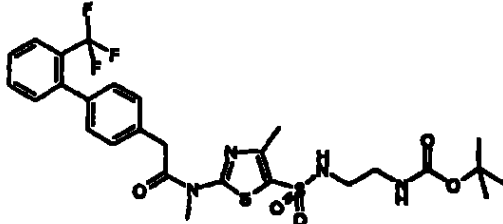
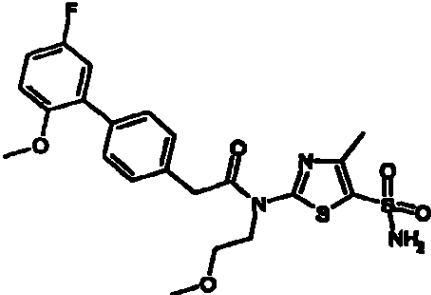
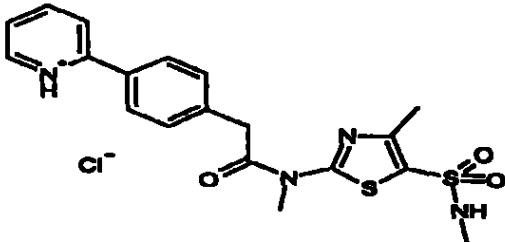


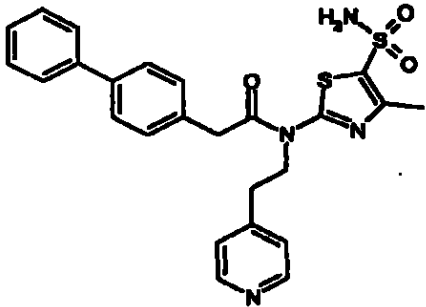
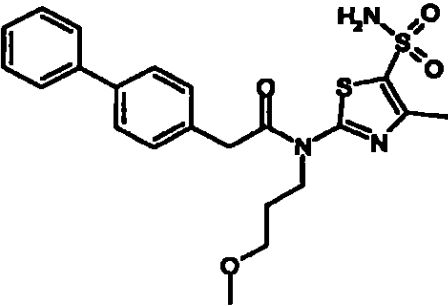
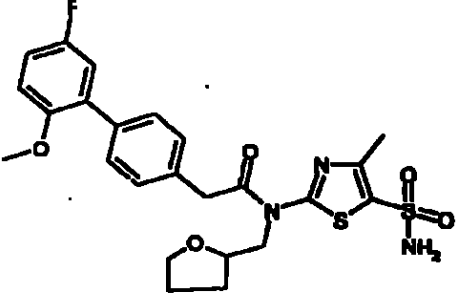
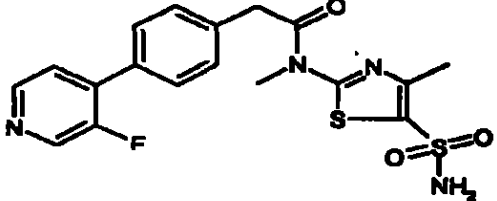
203

Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
99		202			
100		209			
101		167			
102		81			

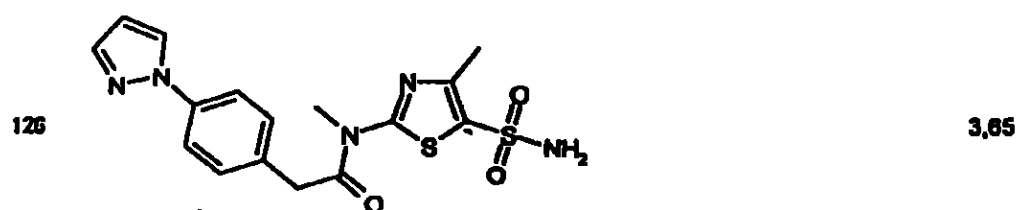
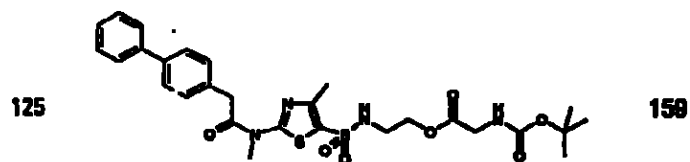
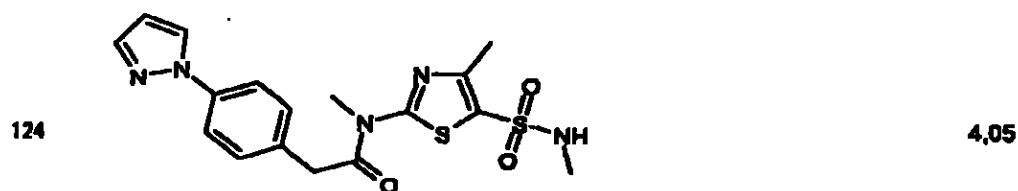
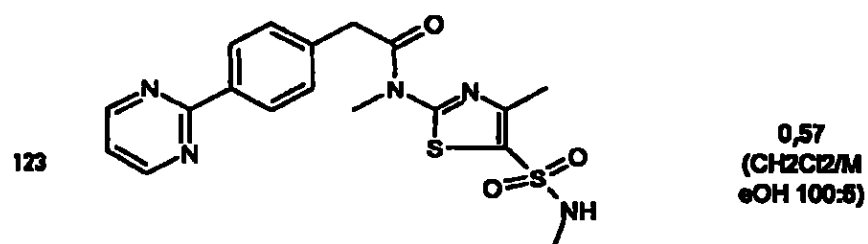
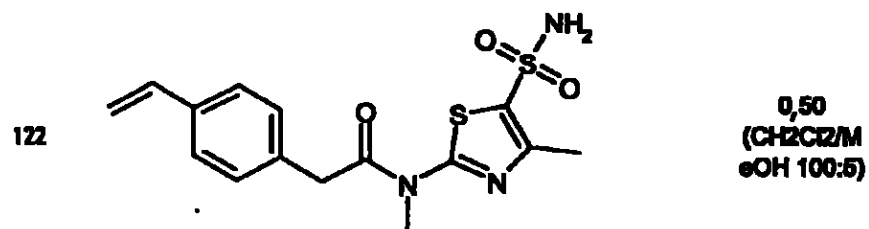
Ej. n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
103		221			
104		234			
105		218			
108		225			
107			0,38 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:3)		

Ej. n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
108		225			
109		208			
110		234			
112		128			
113		217			

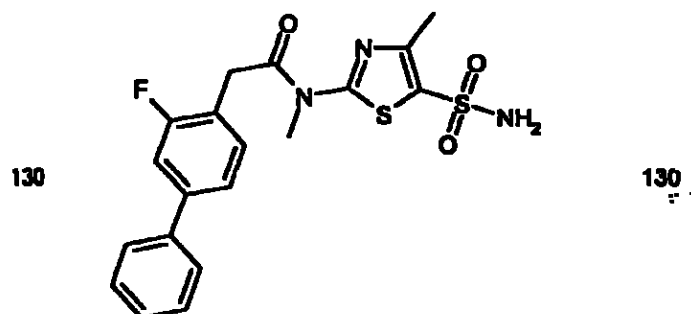
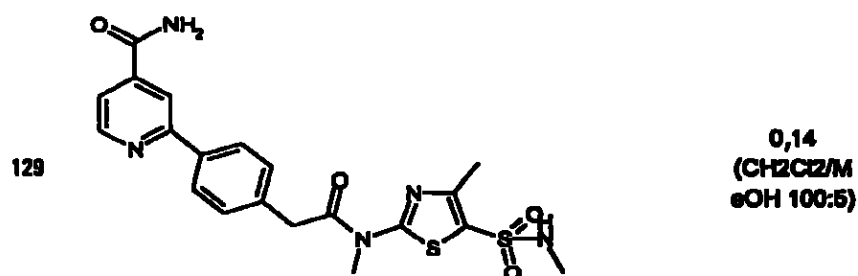
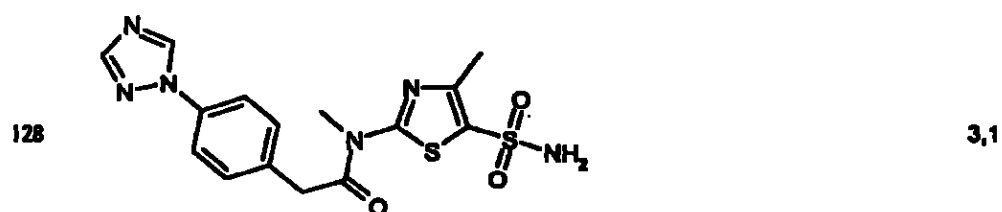
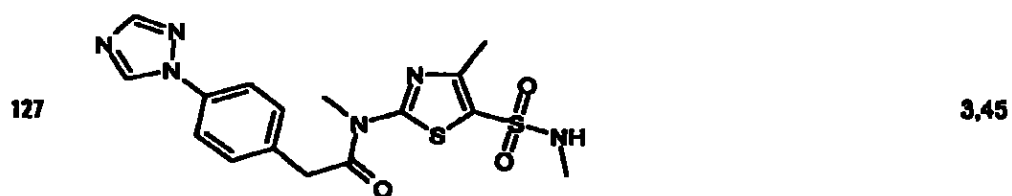
Ej.nº	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
114		187			
115		156			
116		199			
117		237			

Ej. n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
118		204			
119		148			
120		79			
121		223			

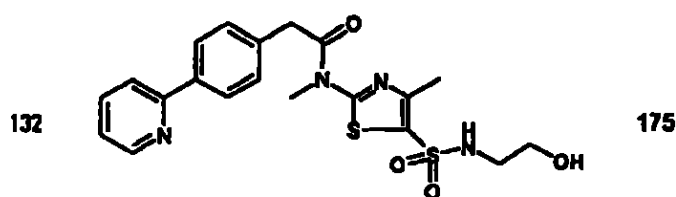
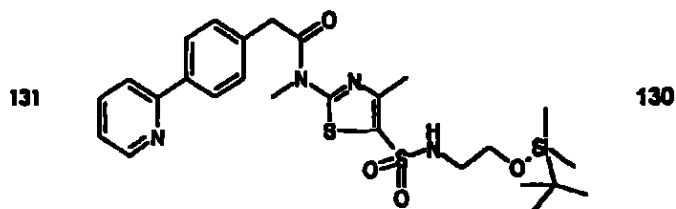
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
--------	------------	---------	----------	----------	--------



Ej. n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método



Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
-------	------------	--------	----------	---------	--------



En las tablas anteriores el valor Rf indica el índice de retención en la cromatografía de capa fina en gel de sílice. SMKLN1-1 hace referencia al siguiente método de EM-LC.

120
108

Método: SMKL-N1

Tipo de aparato EM:	Finnigan MAT 900S
Ionización:	ESI positiva

Tipo de aparato HPLC:	TSP: P4000,AS3000,UV3000HR
Cabeza de la bomba:	Normal

Columna:	Symmetry C 18
	150 mm x 2,1 mm 5 μ m
Firma proveedora:	Waters

Detector UV DAD:	210 nm					
Temperatura de la estufa:	40°C					
Gradiente:	Tiempo	A: %	B: %	C: %	D: %	Flujo
	0	10,0	45	45	--	0,6
	4	90	5	5	--	0,6
	9	90	5	5	--	0,6
	9,5	10,0	45	45	--	0,8
	11,5	10,0	45	45	--	0,8
	12	10,0	45	45	--	0,6

~~111~~
109

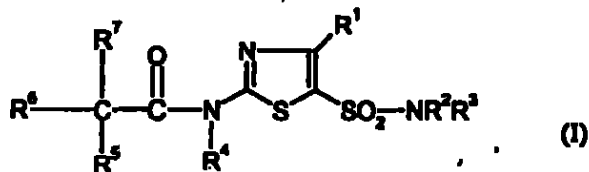
A:	CH ₃ CN
B:	HCl 0,01N
C:	H ₂ O
D:	--

~~112~~
110

Habiendo descrito la presente invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general (I):



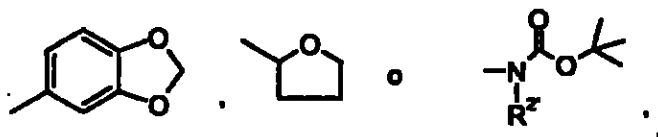
en la cual

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi- (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) o halógenoalquilo (C₁-C₆),

R² y R³ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo (C₁-C₆), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxi, amino, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, restos de fórmulas.

~~113~~
111

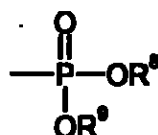


en la que R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno,

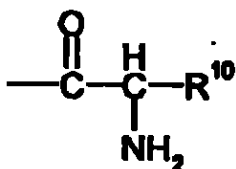
un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6),

R^2 y R^3 representan un grupo de fórmula



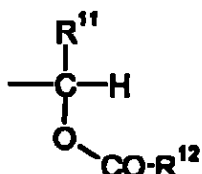
en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa un grupo de fórmula

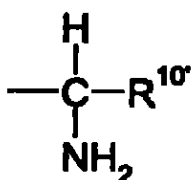


en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula

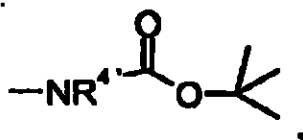


en la que $\text{R}^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, cicloalquilo (C_3-C_8), acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), carboxilo,



en la que R^4 representa hidrógeno, $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono

o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6),
mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo,
arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo,
o

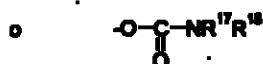
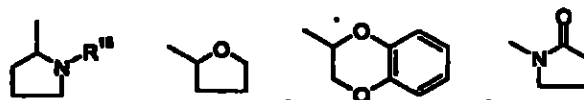
R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno
forman un heterociclo saturado de 5 a 6
elementos, que eventualmente puede
contener otro heteroátomo de la serie S
u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que
puede estar sustituido con oxo,

en la que

R^{15} significa hidrógeno o alquilo (C_1-
 C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está
sustituido con un heterociclo
aromático, eventualmente
benzocondensado, de 5 a 6
elementos, con hasta 3 heteroátomos
de la serie S, N y/o O, pudiendo
estar también unido un heterociclo
con nitrógeno a través del átomo de

nitrógeno, o estar sustituido con
restos de fórmulas,



en las que

R^{16} significa hidrógeno o alquilo
(C_1-C_6),

R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes
y significan hidrógeno,
alquilo (C_1-C_6) o arilo
(C_6-C_{10}), en los que los
anteriormente citados
alquilo (C_1-C_6) y arilo
(C_6-C_{10}) pueden estar
eventualmente
sustituídos con 1 a 3
sustituyentes,
seleccionados del grupo
constituido por hidroxí,
alcoxi (C_1-C_6) y
halógeno,

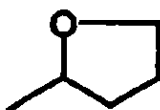
R⁵ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₆) o representa alcanoilamino (C₁-C₆),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanóilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltío (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,

117 ~~119~~

- Alquiltío (C_1-C_6),
- Hidroxi,
- Carboxilo,
- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltío (C_1-C_6), hidroxi, carboxilo, carbamoilo, aminocarbonilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado

o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),
- alqueno (C_2-C_6)

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,
- Carbazol, dibenzofurano o dibenzotiofeno,
- Xanteno o 9,10-dihidroacridina,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

119/121

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxí y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado

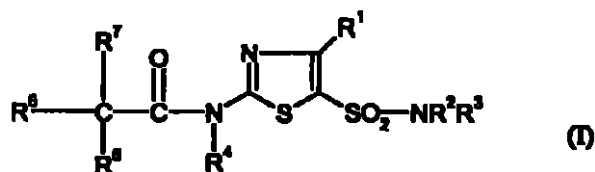
eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

2. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1:

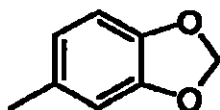


en la cual

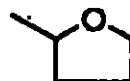
R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi- (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6) o halógenoalquilo (C_1-C_6),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxí, amino, restos de fórmulas



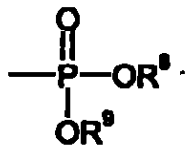
o



,

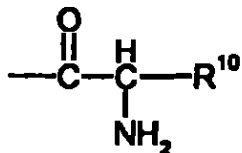
un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno, un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxí o alcoxi (C_1-C_6), o

representan un grupo de fórmula



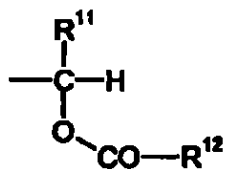
en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o

representa un grupo de fórmula

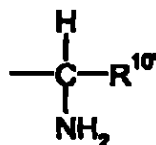


en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula



en la que $R^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

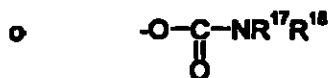
R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo, en la que R^{15} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

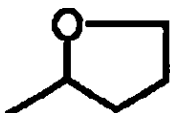
R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltío (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bíciclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,
- Alquiltío (C₁-C₆),
- Hidroxilo,
- Carboxilo,

- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R¹⁹ significa alquilo (C₁-C₆), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxí y/o halógeno,

R²⁰ y R²¹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamóilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, fenilo, acilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆), estando el alquilo (C₁-C₆) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C₁-C₆), acilo (C₁-C₆), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R²² y R²³ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

y R⁷ puede tener el significado de R⁵, pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

3. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

4. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que R^2 y R^3 representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

5. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, ó 4, en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

6. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en la que R^5 representa hidrógeno.

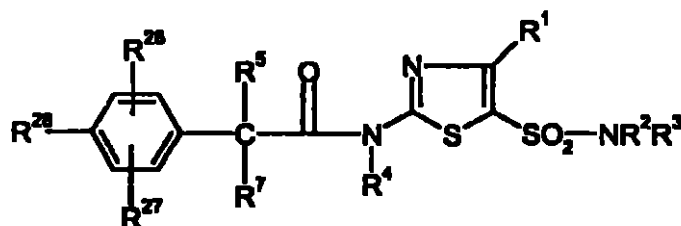
7. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 en la que

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,

- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, hidroxilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6), mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino y/o ciano, y
- Un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O.

8. Compuestos según la reivindicación 1 que presentan la siguiente fórmula:



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1,

R^{26} y R^{27} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)

carbonilo, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6), un grupo de fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$, en las que

R^{19} significa fenilo, que a su vez eventualmente está sustituido con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6), o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de

5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{28} representa arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltío (C_1-C_6), hidroxí, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxí, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, trialquil (C_1-C_6) sililoxí, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y

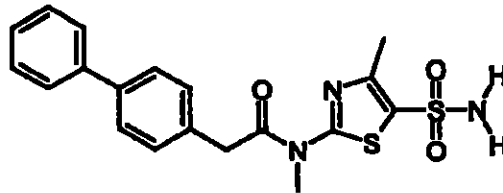
eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano, o

R²⁸

es un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoílo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, tioalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoílo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano

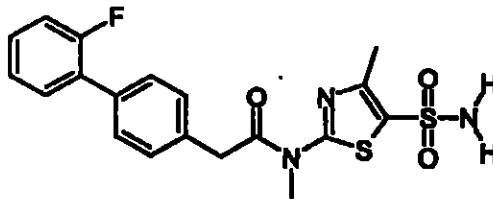
y sus sales.

9. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



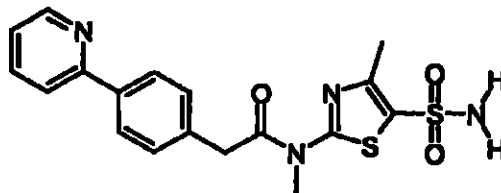
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



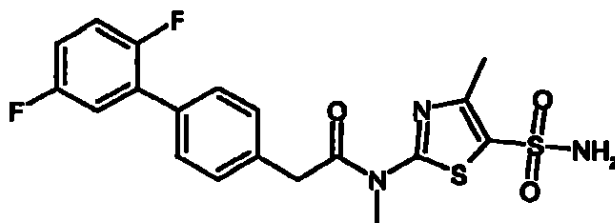
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

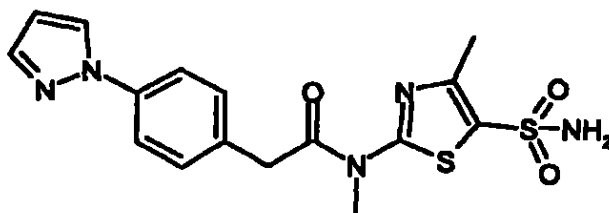


así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

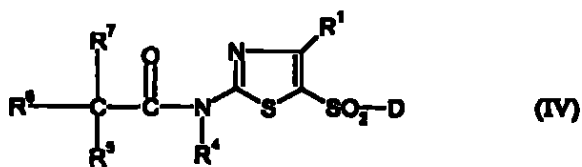
12. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



13. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



14. Compuestos de fórmula general (IV)

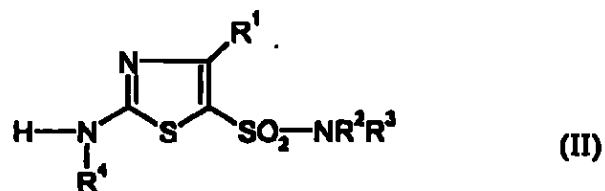


en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1 y D es un átomo de halógeno.

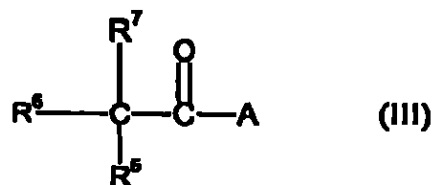
15. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)



en la cual

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado citado en la reivindicación 1, con compuestos de fórmula general (III)



en la cual

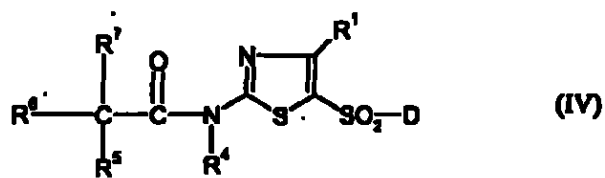
A representa un grupo saliente, y

R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1,

en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o un coadyuvante,

o

[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1 y D es un átomo de halógeno, preferentemente cloro,

con aminas de fórmula general (V):

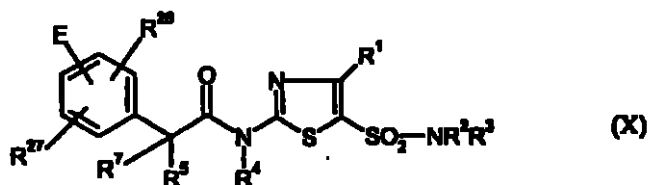


en la que

R^2 y R^3 tienen el significado citado en la reivindicación 1,

en disolventes inertes,

[C] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (X)



en la que

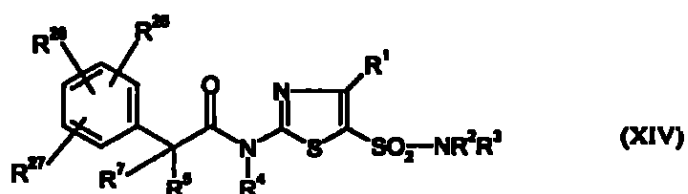
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y E es trifluorometanosulfonato o halógeno, con ácido borónicos o estannanos de fórmula general (XI):



en la que

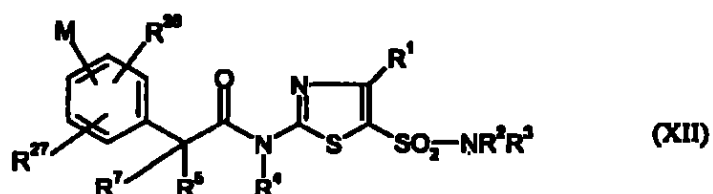
R^{28} tiene el significado anteriormente citado y M puede ser por ejemplo un grupo trialquil (C_1-C_6) estannilo, o un grupo ácido borónico, en disolventes inertes en presencia de catalizadores de paladio, eventualmente en presencia de bases, a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV)

140/182



y

[D] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (XII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y M tiene el significado citado anteriormente, con trifluorometanosulfonatos o halogenuros de fórmula general (XIII):



en la que R^{28} tiene el significado anteriormente citado y E tiene el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, en presencia de catalizadores de paladio,

eventualmente en presencia de bases, a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV).

16. Compuestos según la reivindicación 1 para su uso como medicamentos.

17. Composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento.

19. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas.

20. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas por herpesvirus.

21. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas por virus herpes simple.

22. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida para la producción de medicamentos.

23. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida para la producción de medicamentos.

24. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida para la producción de medicamentos.

25. Uso según la reivindicación 22, 23 ó 24 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en el hombre o en animales.

26. Uso según la reivindicación 22, 23 ó 24 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas por herpesvirus en el hombre o en animales.

27. Uso según la reivindicación 22, 23 ó 24 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas por herpes simple en el hombre o en animales.

Derivados de tiazolilamida

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a un procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antiviricos.

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICACION

N . 145

Bonn, 8 de agosto de 1996

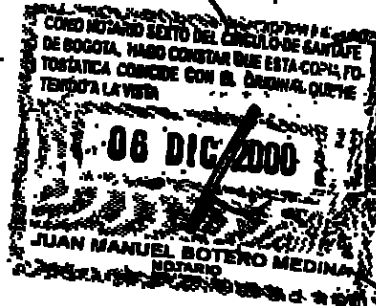
El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autenticó la firma de los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercían en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.

Valor US\$106,00 = DM\$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 AGO 23 A 11:56

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CUYA FIRMA ALMUELLE EN LAS
DOCUMENTO DESMENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

198692

EXTERIORES

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

REPRESENTACION Y PODER

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

of / domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,
GERMANY.

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y en el caso de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; or their renewal; assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, granting or refusing the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may, substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

31st July 1996

In/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

Signature

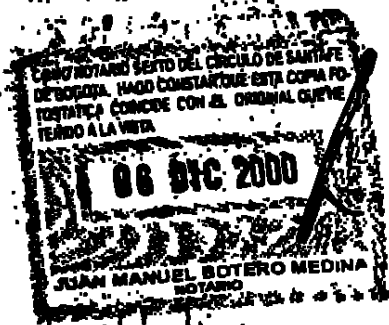
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto las solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate on the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who grant Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

46 / 48.

JURNr 1799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren

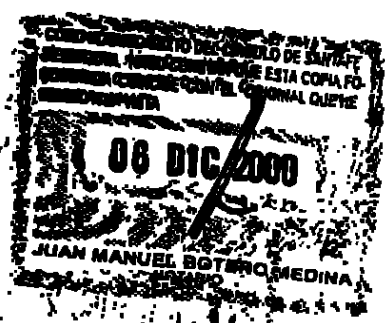
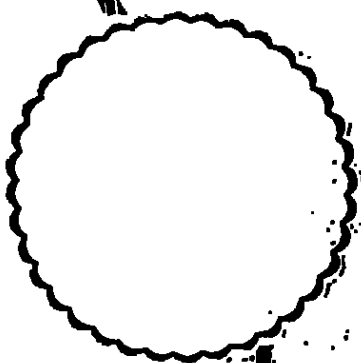
1. Dr. Wolf Braun, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

H. Linn
Notar

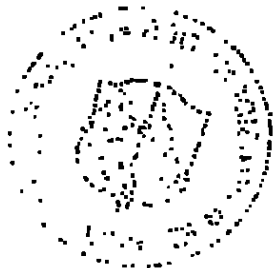
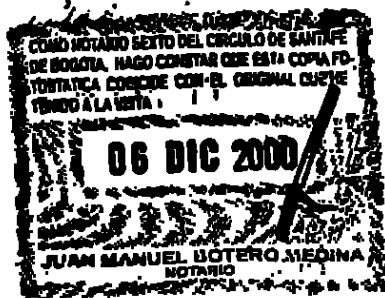
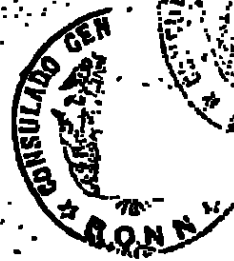


Die Echtheit der vorstehenden Unterschriften des Notars *Dirk Schickelhoff* in Leverkusen sowie die Echtheit des beigefügten Dienstempells - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996
Der Präsident des Landgerichts

H. Wöhrenich
H. Wöhrenich





47-149

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

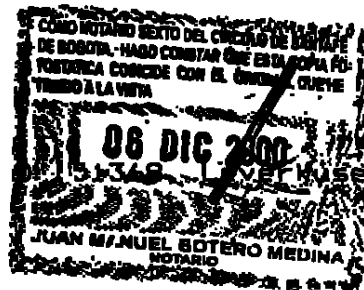
de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
 2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona.-



148 180

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1976

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1976

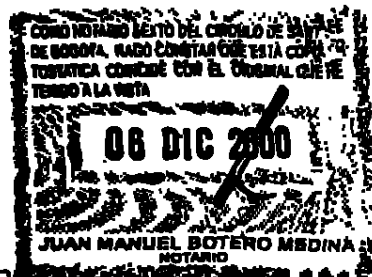
El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia



149/51

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Firma manuscrita]

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA.

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

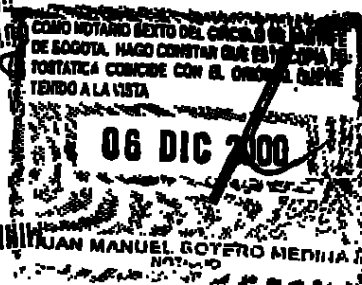
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

9 SET 1996

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
205398
29 SET 96



[Firma manuscrita]

150/52

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 41, No 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 2358880
CABLES CAVELEYES
TELEX 45479

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

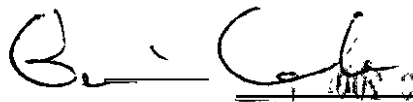
Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

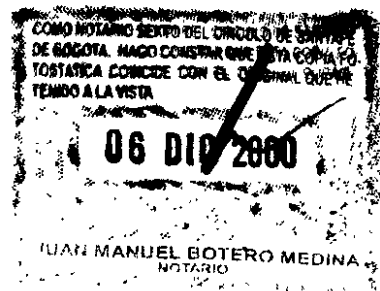
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. **06 SET 1996**

Ante Mí **JUAN MANUEL NOTERO MEDINA**
 NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(en) personalmente, *[Firma]*

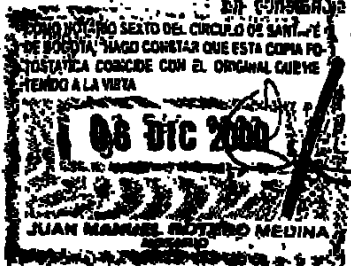
[Firma]

quien(es) exhibió(en) la(s) C. C. *478010*

y la(s) Libreta(s) milita. (es). *2877924*

77852 7787929

domiciliad(a) en Bogotá D. C. y (señalar) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es (son) la(s) suya(s), y que el contenido es verdadero y correcto.



[Firma]

NOTA: Se retiraron los folios 163-166 cuyos pendientes al extracto para la publicación y una copia del Anteproyecto de Ley (FOLIO 167).
 202046.
 15-X.-2002.



*Targ. Prop folio 153
 Targ. temat folios 154 a 162
 G3*



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Procesamiento de Documentos Digitales

Expediente No		No de Folio
000 97414		137
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Arto Lino.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 62 532.8

Anmeldetag: 23. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Thiazolylamid-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Oktober 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Joost

Thiazolylamid-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, nämlich Thiazolylamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

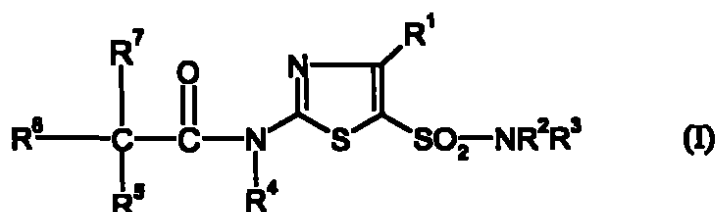
Aus der Publikation C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455 sind 2-Aminothiazol-5-sulfonamide bekannt. Außerdem werden in der deutschen Offenlegungsschrift 21 01 640 N-Thiazol-2-yl-amide und -harnstoffe mit einer herbiziden Wirkung beschrieben.

Die WO 97/24343 betrifft Phenylthiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die WO 99/42455 betrifft ebenfalls Phenylthiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die WO 99/47507 betrifft 1,3,4-Thiadiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, bei denen es sich um Thiazolylamid-Derivate der allgemeinen Formel (I) handelt:

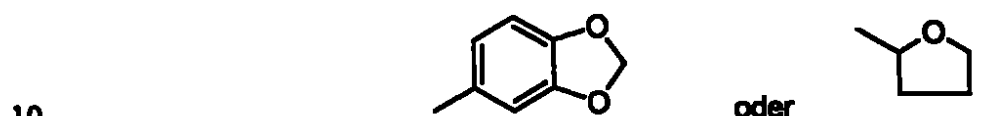


in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Amino (C_1-C_6) alkyl oder Halogen (C_1-C_6) alkyl steht,

5 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder Biphenylaminocarbonyl stehen, oder

für (C_1-C_6) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Resten der Formel

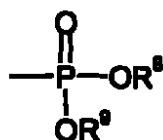


einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann,

15 einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nichtaromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und

(C_6-C_{10}) -Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

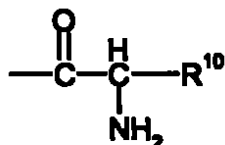
20 für eine Gruppe der Formel



stehen, worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden voneinander sind und für Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl stehen, oder

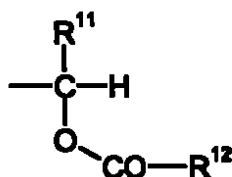
25

für eine Gruppe der Formel



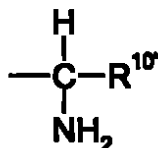
steht, worin R^{10} die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

5 für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{11} für $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht, und R^{12} für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder für eine Gruppe der Formel

10



steht, worin $\text{R}^{10'}$ die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

15

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

20

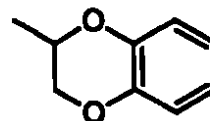
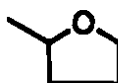
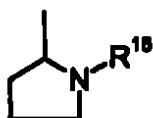
R^4 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Acyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkenyl, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl steht, oder

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) Acyl, (C_1-C_6) Alkoxy, $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, worin n 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl und $-NR^{13}R^{14}$ besteht,

worin R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkyl-amino (C_1-C_6) alkyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl bedeuten, oder R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6 gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{15}$ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,

worin R^{15} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, oder

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann, oder durch Reste der Formeln



oder $-O-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ substituiert ist,

worin

R^{16} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

5 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl bedeuten, wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl und (C_6-C_{10}) -Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy und Halogen besteht,

10 R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, Amino, Mono- oder Di (C_1-C_6) -Alkylamino oder für (C_1-C_6) -Alkanoylamino steht,

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

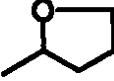
15 - Halogen,

20 - (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, (C_1-C_6) Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkanoylamino, (C_1-C_6) Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6) Alkylsulfoxy, (C_1-C_6) Alkylsulfonyl, Tri (C_1-C_6) alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

25 - (C_1-C_6) -Alkoxy,

30

- (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl,

- 5
- (C₁-C₆)-Alkylthio,
 - Hydroxy,
 - Carboxyl,
 - partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,
- 10
- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

substituiert ist,
 - einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-
gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus
15 der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3
Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-
C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-
C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy,
Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl,
20 Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino,
(C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls
über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten
oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen
Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
25 O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
 - einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-
gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono-
oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
30 Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten

ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkyl und Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,

5 und Gruppen der Formeln

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³

besteht,

10

worin R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist,

worin

15

R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

oder

20

R¹⁹ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

25

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, wobei zuvor genanntes (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

30

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

5

R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

10 und R^7 die Bedeutung von R^5 aufweisen kann und mit dieser gleich oder verschieden sein kann,

und deren Salze.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-
20 säure oder Benzoesäure.

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder
25 organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten,
30

existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

- 5 Die Erfindung schließt in ihrem Umfang auch solche Verbindungen ein, die erst im Körper zu den eigentlichen Wirkstoffen der Formel (I) umgewandelt werden (sogenannte Prodrugs).

10 (C₁-C₆)-Alkyl steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ((C₁-C₃)Alkyl).

15 Halogen(C₁-C₆)-alkyl steht zweckmäßig für eine (C₁-C₆)Alkylgruppe, die wie oben definiert sein kann, und die 1 bis 3 Halogenatome, nämlich F, Cl, Br und/oder I, bevorzugt Chlor oder Fluor, als Substituenten aufweist, beispielsweise seien erwähnt Trifluormethyl, Fluormethyl etc.

20 Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl steht zweckmäßig für eine (C₁-C₆)Alkylgruppe, die wie oben definiert sein kann, und die 1 bis 3 Hydroxygruppen als Substituenten aufweist, beispielsweise seien erwähnt Hydroxymethyl etc.

25 (C₂-C₆)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethenyl, n-Prop-2-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

30 (C₁-C₆)-Alkoxy steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder

verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C_1-C_4). Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C_1-C_3).

5

Halogen(C_1-C_6)alkoxy steht zweckmäßig für einfach oder mehrfach halogensubstituiertes (C_1-C_6)Alkoxy. Bezüglich des (C_1-C_6)Alkoxy-Anteils sowie der Definition von Halogen sei auf die obige Definition verwiesen. Beispielsweise schließt Halogen(C_1-C_6)alkoxy ein oder mehrfach partiell chloriertes und/oder fluoriertes oder perfluoriertes (C_1-C_6)Alkoxy ein wie Trifluormethoxy, Fluormethoxy, Chlormethoxy, Pentafluorethoxy, Trifluormethylmethoxy etc. ein.

10

Partiell fluoriertes (C_1-C_6)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, noch bevorzugter 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Fluoratomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy, die jeweils ein bis 4 Fluoratome aufweisen. Besonders bevorzugt sind (1,3-Difluorprop-2-yl)oxy und 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy.

15

20

(C_1-C_6)-Alkylthio steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C_1-C_4). Beispielsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C_1-C_3)Alkylthio.

25

(C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C_1-C_4).

30

Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C_1-C_4).

5 Mono- oder Di(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl zweckmäßig steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für eine Carbamoylgruppe (H_2N-CO-), in der ein oder beide Wasserstoffatome durch eine (C_1-C_6)Alkylgruppe ersetzt sind. Bezüglich der Definition der (C_1-C_6)Alkylgruppe sei auf die obigen Erläuterung von (C_1-C_6)Alkyl verwiesen. Beispielsweise seien erwähnt Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl etc.

10 Mono- oder Di- (C_1-C_6)acylamino steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für eine Aminogruppe (H_2N-), in der ein oder beide Wasserstoffatome durch eine (C_1-C_6)Acylgruppe ersetzt sind. Bezüglich der Definition der (C_1-C_6)Acylgruppe sei auf die obigen Erläuterung von (C_1-C_6)Acyl verwiesen. Beispielsweise seien erwähnt (C_1-C_6)Alkanoyl, wie in der Definition von (C_1-C_6)Acyl erwähnt.

20 (C_1-C_6)Alkylsulfoxy stellt zweckmäßig eine (C_1-C_6)Alkyl-S(=O)-Gruppe dar, wobei bezüglich der (C_1-C_6)Alkylgruppe auf die diesbezügliche obige Definition verwiesen werden kann.

25 (C_1-C_6)Alkylsulfonyl stellt zweckmäßig eine (C_1-C_6)Alkyl-SO₂-Gruppe dar, wobei bezüglich der (C_1-C_6)Alkylgruppe auf die diesbezügliche obige Definition verwiesen werden kann.

(C_6-C_{10})-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

30 (C_1-C_6)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:

Formyl, Acetyl, Ethanoyl, Propanoyl, Isopropanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl und Pentanoyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Ethanoyl.

- 5 (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Bedeutung von (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht entsprechend zweckmäßig für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl.

- 10 Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

- 15 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für Formyl sowie (C₁-C₅)-Alkylcarbonylgruppen, (C₁-C₅)-Alkyl eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen sein kann, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl.

- 20 Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl.

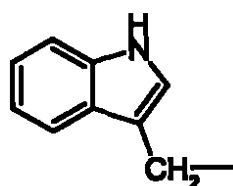
- 25 Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Benzimidazolyl.

- 30 Ein 5- bis 6-gliedriger über ein Stickstoffatom gebundener gesättigter Heterocyclus, der aus zwei Substituentengruppen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden kann, und der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einem Rest der Formel -NR¹⁵, worin R¹⁵ wie oben definiert ist, enthalten kann, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für

Morpholiny, Piperidiny, Piperaziny, Methylpiperaziny, Thiomorpholiny oder Pyrrolidiny Besonders bevorzugt sind Morpholiny, Piperidiny, Pyrrolidiny und Thiomorpholiny.

- 5 Ein gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundener 3- bis 8- gliedriger gesättigter oder ungesättigter, nicht aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Hetero-
 10 atomen aus der Reihe S, N und/oder O schließt z.B. die oben genannten 5- bis 6-
 gliedrigen über ein Stickstoffatom gebundenen gesättigten Heterocyclen ein sowie 3-
 7- und 8-gliedrige Heterocyclen, wie z.B. Aziridine (z.B. 1-Azacyclopropan-1-yl),
 Azetidine (z.B. 1-Azacyclobutan-1-yl) und Azepine (z.B. 1-Azepan-1-yl) ein. Die
 ungesättigten Vertreter können 1 bis 2 Doppelbindungen im Ring enthalten.

- Die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure in der Bedeutung
 von R^{10} schließt beispielsweise ein: Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Propan-
 15 2-yl (Valin), 2-Methyl-propan-1-yl (Leucin), 1-Methyl-propan-1-yl (Isoleucin), eine
 Propan-1,3-diyl-Gruppe, die mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe verbunden ist
 (Prolin), eine 2-Hydroxypropan-1,3-diyl-Gruppe, die mit dem Stickstoffatom der
 Aminogruppe verbunden ist (Hydroxyprolin), eine Gruppe der Formel



- (Tryptophan), eine Benzylgruppe (Phenylalanin), eine Methyl-
 20 thioethylgruppe (Methionin), Hydroxymethyl (Serin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin),
 1-Hydroxy-ethan-1-yl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Carbamoylmethyl
 (Asparagin), Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure),
 Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 3-Guanidinopropan-1-yl
 (Arginin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), 3-Ureidopropan-1-yl (Citrullin),
 25 Mercaptoethyl (Homocystein), Hydroxyethyl (Homoserin), 4-Amino-3-hydroxy-
 butan-1-yl (Hydroxylysin), 3-Amino-propan-1-yl (Ornithin), etc.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der all-
 gemeinen Formel (I) 1, worin R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch, worin R^5 für Wasserstoff steht.

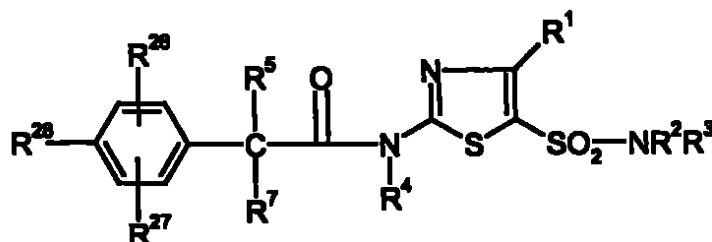
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- 15 R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus
- Halogen,
 - (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, Hydroxy, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkyl-amino, Mono- oder Di (C_1-C_6) Alkanoylamino, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonylamino, und/oder Cyano substituiert sein kann, und
 - einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-
- 20
- 25 gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 2 Halogenatome substituiert sein kann,

besteht.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen, die die folgende Formel aufweisen:



5

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^7 wie im Anspruch 1 definiert sind,

R^{28} und R^{27} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, partiell
10 fluoriertes (C_1-C_6) -Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen, (C_1-C_6) -Alkyl, eine Gruppe der Formeln $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ oder $-CO-NR^{22}R^{23}$ stehen, worin

R^{19} Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{24}R^{25}$ substituiert ist,

15

worin R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten, oder

R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch
20 Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

20

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder $Di(C_1-C_6)$ alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Acyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

25

wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Acyl, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

5 R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

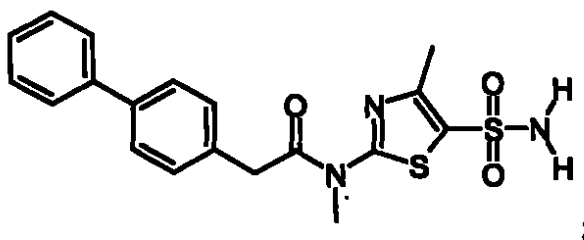
10 R^{28} für (C_6-C_{10}) -Aryl steht, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, (C_1-C_6) Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di- (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkanoylamino, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_6) Alkylsulfoxy, (C_1-C_6) Alkylsulfonyl, Tri (C_1-C_6) alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen
15 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann, oder

20 R^{28} für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, (C_1-C_6) Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkanoylamino, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_6) Alkylsulfoxy, (C_1-C_6) Alkylsulfonyl, einem gegebe-
25 nenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
30

und deren Salze.

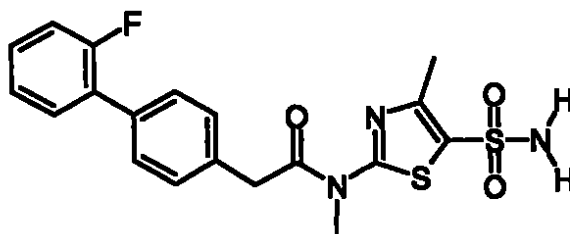
Besonders bevorzugt sind z.B. die Verbindung N-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-methylacetamid der Formel:

5



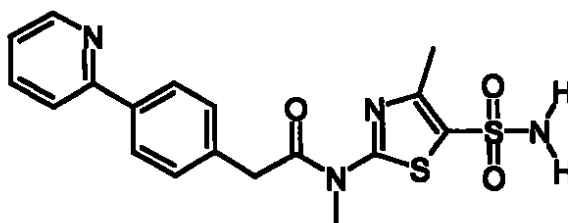
die Verbindung N-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2'-fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-methylacetamid der Formel:

10



sowie die Verbindung N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]acetamid der Formel:

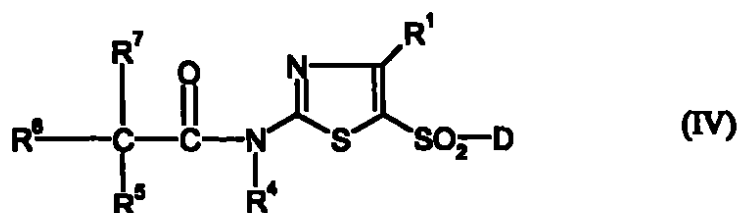
15



und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20

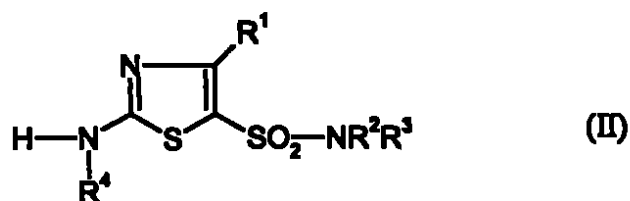


worin R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die für die Formel (I) angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom ist.

5

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



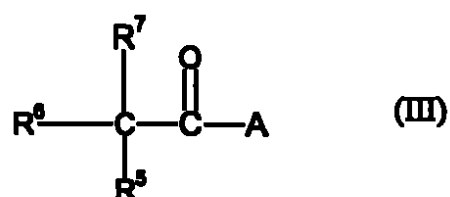
10

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

15

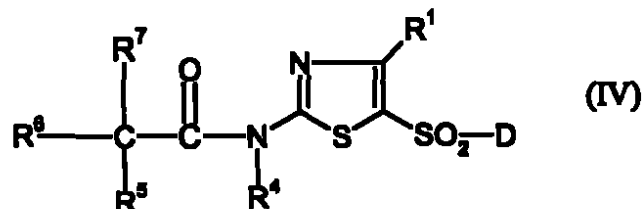
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



20

in welcher A für eine Abgangsgruppe, wie z.B. Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Hydroxy steht, und R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

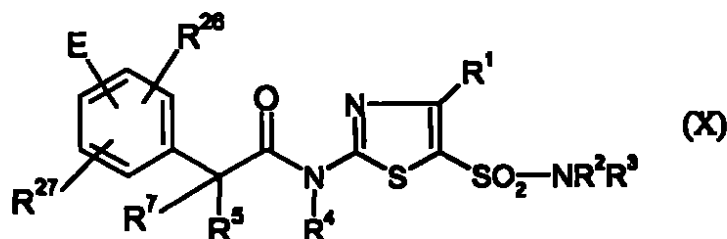


5 worin R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor ist, mit Aminen der allgemeinen Formel (V):



10 worin R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

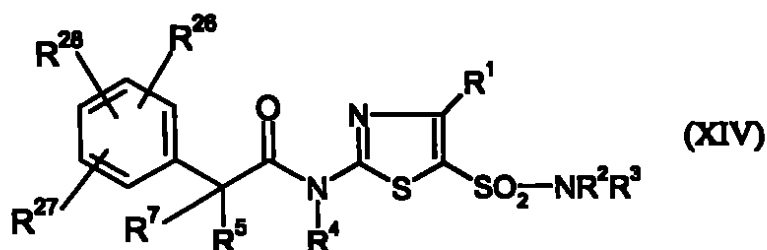


15 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und E Trifluormethansulfonat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod ist, mit Boronsäuren oder Stannanen der allgemeinen Formel (XI):



20 worin R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und M beispielsweise eine $\text{Tri}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkylstannyl}$ gruppe, wie eine Trimethylstannylgruppe oder eine Boronsäuregruppe sein kann, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren,

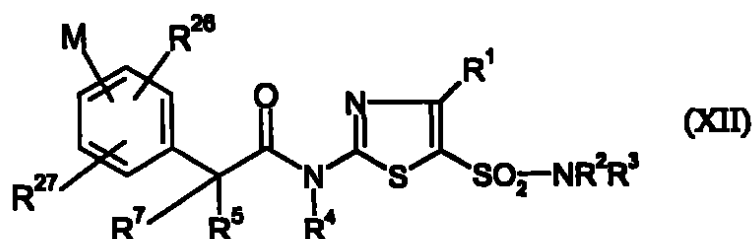
z.B. Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0), ggf. in Anwesenheit von Base, z.B. Kaliumphosphat bei Temperaturen von 50 – 140°C zu Verbindungen der Formel (XIV)



5

umsetzt, und

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



10

worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^{26}$ und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und M die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Trifluormethansulfonaten oder Halogeniden der allgemeinen Formel (XIII):

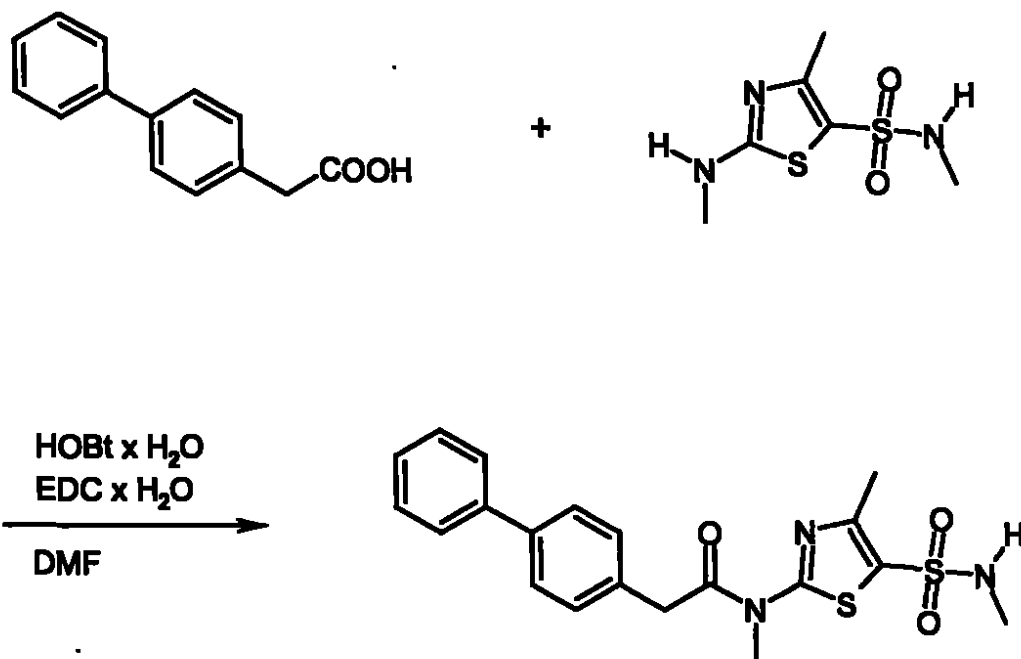
15



20

worin R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und E die oben angegebene Bedeutung besitzt, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, z.B. Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0), ggf. in Anwesenheit von Base, z.B. Kaliumphosphat bei Temperaturen von 50 – 140°C zu Verbindungen der Formel (XIV) umsetzt.

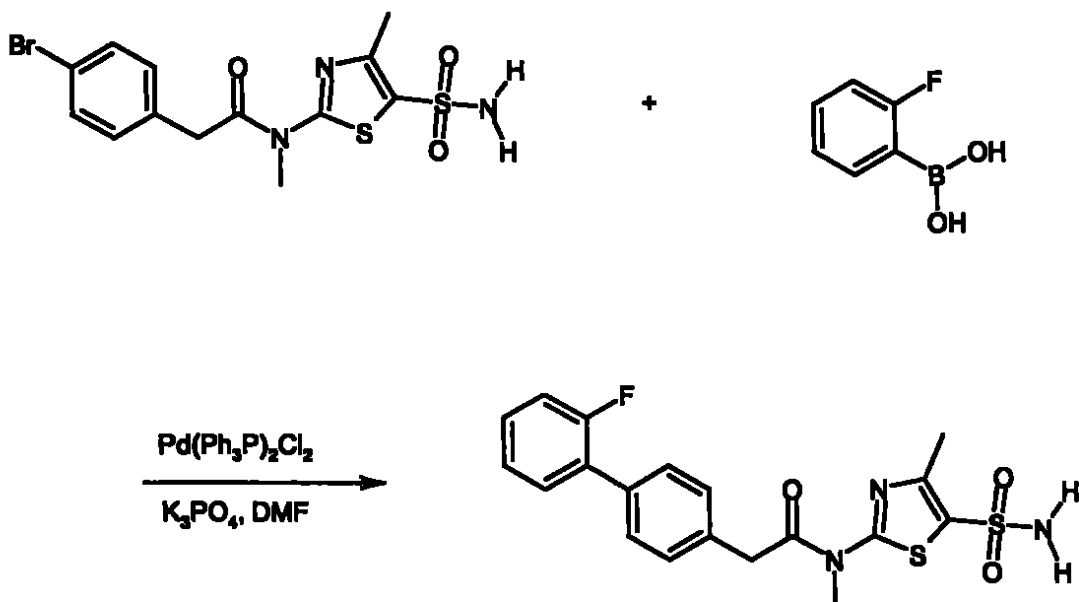
Das erfindungsgemäße Verfahren [A] kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



Hierin bedeuten:

- 5 HOBt: 1-Hydroxy-1H-benzotriazol
EDC: *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid $\times$ HCl
DMF: *N,N*-Dimethylformamid

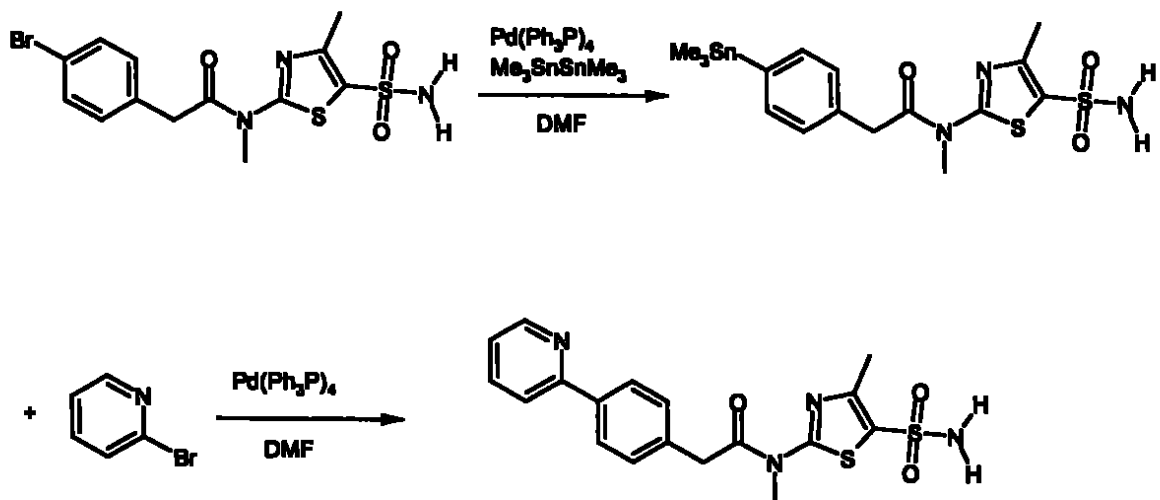
- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren [C] kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



Hierin bedeutet:

DMF: *N,N*-Dimethylformamid

- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren [D] kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



10

Hierin bedeutet:

DMF: *N,N*-Dimethylformamid

Als Lösemittel für die Verfahren [A], [B], [C] und [D] eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid (DMF) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist DMF.

10

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren [A] können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Morpholin. Bevorzugt ist Triethylamin.

15

Als Hilfsmittel eignen sich an sich bekannte Dehydratisierungs- bzw. Kupplungsreagenzien, wie beispielsweise Carbodiimide, wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol (CDI) oder Isobutylchloroformiat, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat, oder Phosphorverbindungen wie Propanphosphonsäureanhydrid, Phosphorsäurediphenylesterazid, Benzotriazolyl-*N*-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat (BOP), oder Uronium-Verbindungen wie *O*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HBTU), oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen wie *N*-Hydroxysuccinimid oder *N*-Hydroxybenzotriazol.

20

25

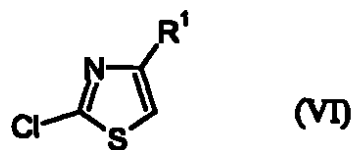
Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (III) ein.

30

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -30°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, durchgeführt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

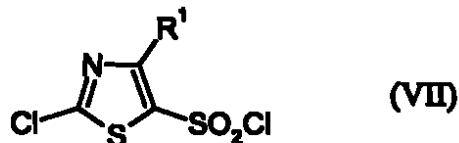


in welcher

15

R' die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung mit dem System Chlorsulfonsäure/ SOCl_2 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



20

in welcher

R' die oben angegebene Bedeutung hat,

25

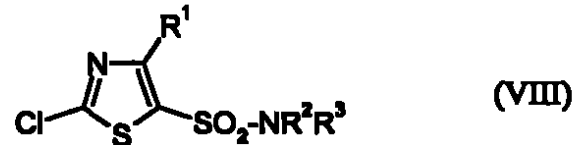
überführt, anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

10

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, und in einem letzten Schritt eine Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel (IX)

15



in welcher

20 R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, aber nicht Wasserstoff ist,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base durchführt.

25 Die Reaktion mit Chlorsulfonsäure/ SO_2Cl erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Ethers.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (V) eignen sich Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol. Bevorzugt ist Methanol.

- 10 Die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (V) erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Ethers.

- 15 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 20 Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) erfolgt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether. Bevorzugt ist Methanol.

- 25 Als Basen können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise organische Amine (Tri(C₁-C₆)alkylamine, wie Triethylamin), oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Bevorzugt ist Triethylamin.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII) ein.

- 30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind teilweise bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar [vgl. Hantzsch, Chem. Ber. 1927, 60, 2544].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) und (VIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

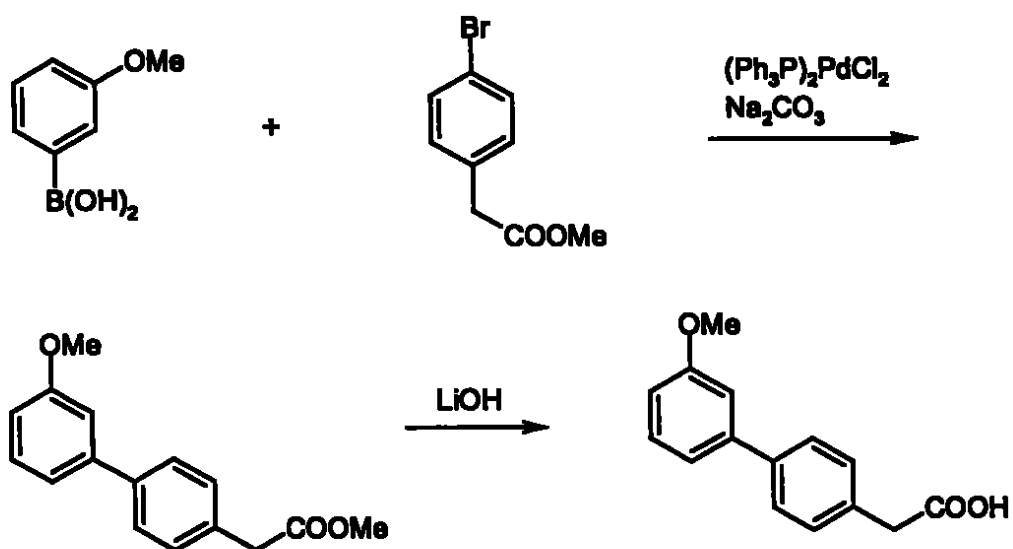
5 Amine der allgemeinen Formeln (V) und (IX) sind bekannt.

Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Verfahren herstellen.

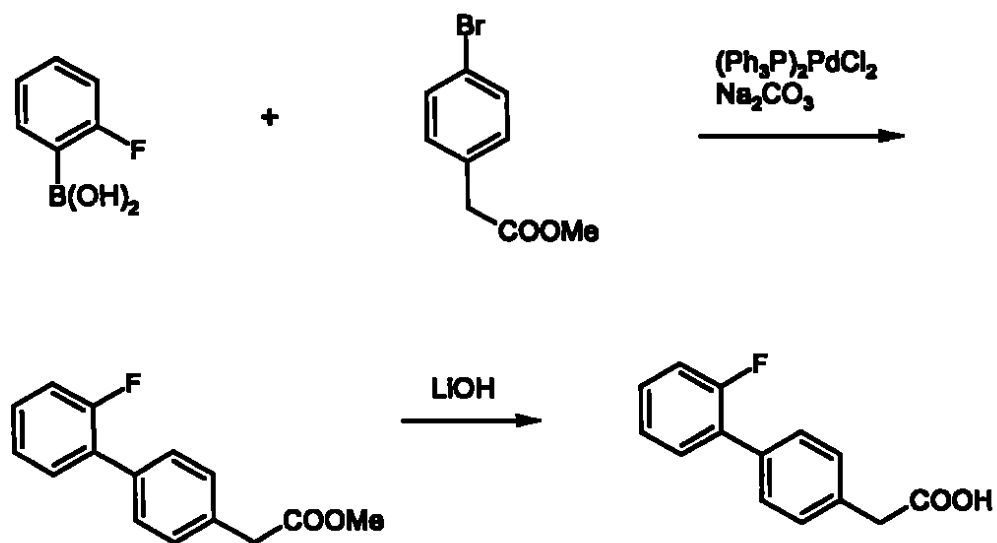
10 Biphenylmethylcarbonsäure- bzw. Biphenylelessigsäurederivate der Formel (III) lassen sich in an sich bekannter Weise durch Übergangsmetallkatalysierte, beispielsweise palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen, wie z.B. der Suzuki- oder Stille-Kupplung herstellen. Die Pyridylphenylmethylcarbonsäurederivate der Formel (III) sind literaturbekannt oder lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen.

15 Die folgenden Reaktionsschemata A, B, C und D illustrieren beispielhaft die Synthese von Biphenylelessigsäurederivaten aus den entsprechenden Boronsäuren sowie die Synthese von Pyridylphenylelessigsäurederivaten aus den entsprechenden Stannylverbindungen:

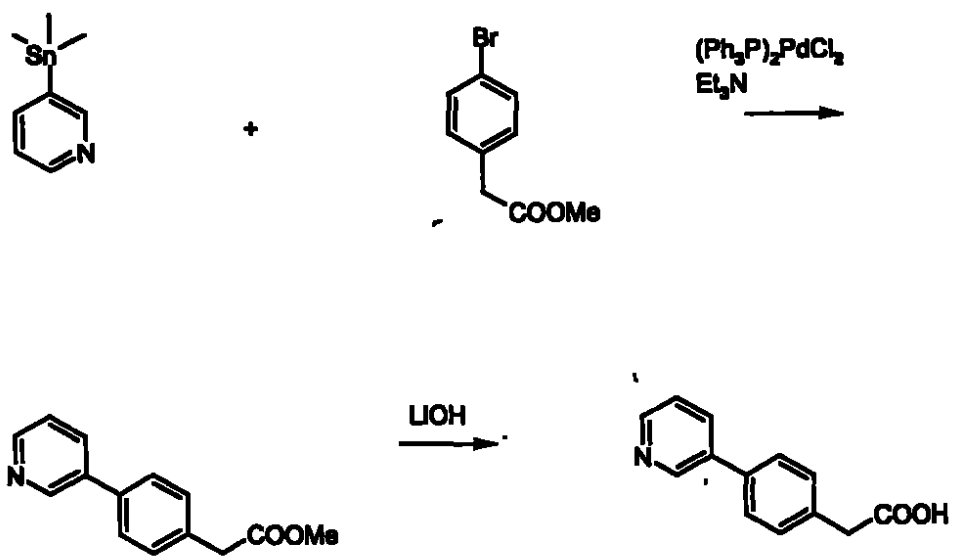
A:



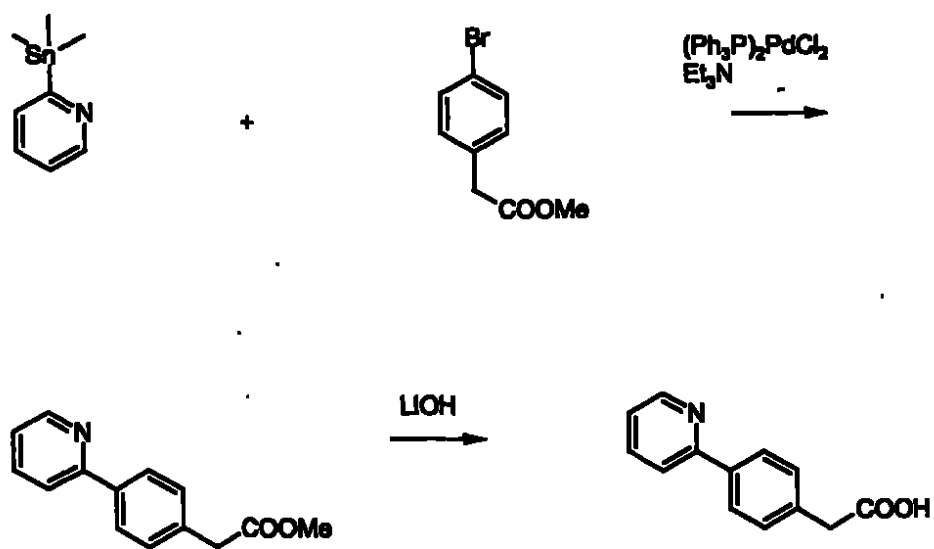
B:



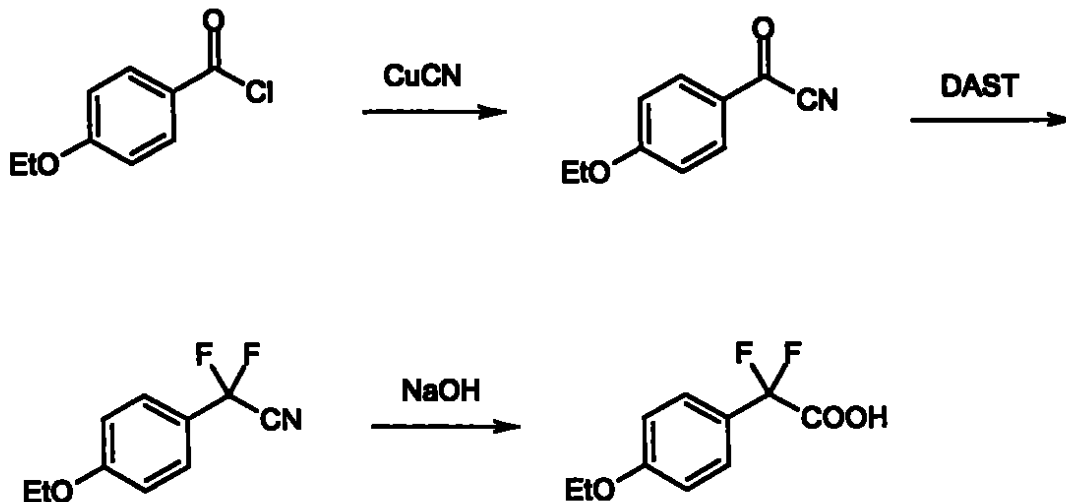
C:



C:



Verbindungen der Formel (III), in denen R⁵ und R⁷ zum Beispiel Fluor ist, lassen
5 sich nach dem im folgenden Reaktionsschema gezeigten Verfahren herstellen:



Die Fluorierung mit DAST (N,N-Diethylaminoschwefeltrifluorid) erfolgt dabei gemäß J. Fluor. Chem. 61, 1993, 117.

5

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindungen der Formel (I) Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.

10

Die Erfindung betrifft ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Mischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfaßt.

15

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) 1 zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention viraler Infektionen, wie Herpes Viren, insbesondere Herpes Simplex-Viren.

20

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivaten, bevorzugt von N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid-Derivaten, noch bevorzugter von N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere die Verwendung der genannten Derivate zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder

- Tieren, wie durch Herpes-Viren, insbesondere durch Herpes Simplex-Viren. N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivate, N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid-Derivate bzw. N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid-Derivate meint hier solche Verbindungen, die aus der
- 5 Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome aus N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid, N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid bzw. N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid ableiten.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe Herpes viridae, besonders gegenüber den Herpes Simplex Viren (HSV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes-Viren, insbesondere Erkrankungen, die durch Herpes
- 15 Simplex Viren hervorgerufen werden.

In vitro-Aktivität

Viren und Zellen:

- 20 HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F oder HSV-2G) wurde auf Vero-Zellen (ATCC CCL-81) unter folgenden Bedingungen vermehrt: Die Zellen wurden in M199 Medium (5 % fötales Kälberserum, 2mM Glutamin, 100IU/ml Penicillin, 100µg/ml streptomycin) in Zellkulturflaschen bei 37°C und 5 % CO₂ gezüchtet. Die Zellen wurden zweimal pro Woche jeweils 1:4 gesplittet. Für die Infektion wurde das Medium
- 25 abgenommen, die Zellen mit „Hank's solution“ gewaschen, mit 0.05 % Trypsin, 0.02 % EDTA (Seromed L2143) abgelöst und mit einer Dichte von 4×10^5 Zellen pro ml unter den oben genannten Bedingungen für 24 Stunden inkubiert. Dann wurde das Medium abgenommen und die Viruslösung mit einer m.o.i von <0.05 in einem Volumen von 2 ml pro 175 cm² Oberfläche dazugegeben. Nach einstündiger
- 30 Inkubation unter den genannten Bedingungen wurde das Medium auf ein Volumen von 50ml pro 175 cm² -Flasche aufgefüllt. 3 Tage nach Infektion zeigten die

Kulturen deutliche Zeichen eines zytopathischen Effektes. Das Virus wurde durch zweimaliges Frieren (-80°C) und Tauen (37°C) freigesetzt. Der Zelldebris wurde durch Zentrifugation (300g, 10min, 4°C) abgetrennt und der Überstand in Aliquots bei -80°C weggefroren.

5

10

15

20

25

30

Der Virustiter wurde über einen Plaque-Assay bestimmt. Dafür wurden Verozellen in einer Dichte von 4×10^5 Zellen pro Vertiefung in 24 well Platten ausgesät und nach 24 Stunden Inkubation (37°C, 5 % CO₂) mit Verdünnungen des Virusstocks von 10^{-2} bis 10^{-12} (100µl Inokulum) infiziert. 1 Stunde nach Infektion wurde das Medium abgenommen und die Zellen mit 1 ml Overlay-Medium (0.5 % Methylcellulose, 0.225 Natriumbikarbonat, 2mM Glutamin, 100 IU/ml Penicillin, 100µg/ml Streptomycin, 5 % fötales Kälberserum in MEM-Eagle Medium mit Earl's Salz) überschichtet und für 3 Tage inkubiert. Im Anschluß wurden die Zellen mit 4 % Formalin für 1 Stunde fixiert, mit Wasser gewaschen, mit Giemsa (Merck) für 30 min gefärbt und im Anschluß gewaschen und getrocknet. Mit einem Plaque-viewer wurde der Virustiter bestimmt. Die für die Experimente verwendeten Virusstocks hatten einen Titer von 1×10^6 /ml - 1×10^8 /ml.

Die Anti-HSV-Wirkung wurde in einem Screening-Testsystem in 96-Well-Mikrotiterplatten unter Zuhilfenahme von diversen Zelllinien neuronalen, lymphoiden und epithelialen Ursprungs wie zum Beispiel Vero (Nierenzelllinie der grünen Meerkatze), MEF (murine embryonale Fibroblasten), HELF (humane embryonale Fibroblasten), NT2 (humane neuronale Zelllinie) oder Jurkat (humane lymphoide T-Zelllinie) bestimmt. Der Einfluß der Substanzen auf die Ausbreitung des cytopathogenen Effektes wurde im Vergleich zu der Referenzsubstanz Acyclovir-Natrium (Zovirax^R), einem klinisch zugelassenen anti-Herpes-Chemotherapeutikum, bestimmt.

Die in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelösten Substanzen (50 mM) werden auf Mikrotiterplatten (z.B. 96-Well MTP) in Endkonzentrationen von 250 – 0,5 µM (mikromolar) in Doppelbestimmungen (4 Substanzen/Platte) untersucht. Bei potenten Sub-

- stanzen werden die Verdünnungen über mehrere Platten bis 0,5 pM (picomolar) weitergeführt. Toxische und cytostatische Substanzwirkungen werden dabei miterfaßt. Nach den entsprechenden Substanzverdünnungen (1:2) auf der Mikrotiterplatte in Medium wird eine Suspension von Zellen (1×10^4 Zellen pro Vertiefung) wie zum
- 5 Beispiel von Vero-Zellen in M199 (Medium 199) mit 5 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin oder MEF-Zellen in EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) mit 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, oder HELF-Zellen in EMEM mit 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM
- 10 Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, oder NT2- und Jurkat-Zellen in DMEM (4,5 mg/l Glukose plus Pyridoxin) mit 10 % fötalem Kälberserum 2 mM Glutamin, 1 mM Natrium Pyruvat, nicht essentiellen Aminosäuren und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin in jedes
- 15 Nöpfchen gegeben und die Zellen in den relevanten Vertiefungen mit einer entsprechenden Virusmenge infiziert (HSV-1 F oder HSV-2 G mit einer m.o.i (multiplicity of infection) von 0,0025 für HELF, Vero und MEF Zellen sowie einer m.o.i von 0,1 für NT2- und Jurkat-Zellen). Die Platten werden anschließend bei 37°C in einem CO₂-Brutschrank (5 % CO₂) über mehrere Tage inkubiert. Nach dieser Zeit
- 20 ist der Zellrasen von z.B. Vero-Zellen in den substanzfreien Viruskontrollen, ausgehend von 25 infektiösen Zentren, durch den cytophathogenen Effekt der HSV-Viren völlig lysiert bzw. zerstört (100 % CPE). Die Platten werden zunächst optisch mit Hilfe eines Mikroskopes ausgewertet und dann mit einem Fluoreszenzfarbstoff analysiert. Hierzu wird der Zellkulturüberstand aller Nöpfchen der MTP abgesaugt und mit 200 µl PBS-Waschlösung befüllt. Das PBS wird abermals abgesaugt und
- 25 alle Wells mit 200 µl Fluoreszenzfarbstofflösung (Fluorescein-diacetate, 10 µg/ml in PBS) befüllt. Nach einer Inkubationszeit von 30-90 min werden die Testplatten in einem Fluoreszenzmessgerät bei einer Anregungswellenlänge von 485 nm und einer Emissionswellenlänge von 538 nm vermessen.
- 30 Die Ergebnisse sind für einige Verbindungen in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle

Beispiel	IC ₅₀ HSV-1 F/Vero	IC ₅₀ HSV-2 G/Vero
14	0,1 µM	0,75 µM
57	<0,05 µM	<0,05 µM
8	0,1 µM	0,1 µM
23	0,03 µM	0,1 µM
38	0,05 µM	0,016 µM
Zovirax (Aciclovir-Natrium)	1 µM	3 µM

- 5 IC₅₀ bedeutet hier die halbmaximale Fluoreszenzintensität mit Bezug zur nicht infizierten Zellkontrolle.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivate, deren IC₅₀ (HSV-1 F/Vero) im oben beschriebenen in-vitro Screening-Test-system bevorzugt weniger als 50 µM, bevorzugter weniger als 25 µM und ganz besonders bevorzugt weniger als 10 µM beträgt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen dar, die durch Herpes-Viren, insbesondere Herpes Simplex-Viren ausgelöst werden. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden :

- 1) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei Patienten mit Krankheitsbildern wie Herpes labialis, Herpes genitalis, und HSV bedingter Keratitis, Enzephalitis, Pneumonie, Hepatitis etc.

- 2) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten (z.B. AIDS-Patienten, Krebspatienten, Patienten mit genetisch bedingter Immundefizienz, Transplantationspatienten)

5

- 3) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern

10

- 4) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen und Herpes-, insbesondere Herpes Simplex-positiven Patienten zur Unterdrückung der Rekurrenz (Suppressionstherapie)

In vivo-Wirkung

15

Tiere:

6 Wochen alte weibliche Mäuse, Stamm BALB/cABom, wurden von einem kommerziellen Züchter (Bornholtgard Breeding and Research Centre Ltd.) bezogen.

Infektion:

20

Die Tiere wurden in einem dichten Glasgefäß mit Diethylether (Merck) anästhesiert. 50 µl einer Verdünnung des Virusstocks (Infektionsdosis 5×10^4 Pfu) wurden mit einer Eppendorfpipette in die Nase der anästhesierten Tiere eingebracht. Diese Infektionsdosis führt bei 90-100 % der Tiere durch eine generalisierte Infektion mit prominenten respiratorischen und zentralnervösen Symptomen im Mittel zwischen 5

25

und 8 Tagen zum Tode.

Behandlung und Auswertung:

30

6 Stunden nach Infektion wurden die Tiere mit Dosen von 0,1-100 mg/kg Körpermasse 3 mal täglich 7.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19 Uhr über einen Zeitraum von 5 Tagen behandelt. Die Substanzen wurden in DMSO vorgelöst und in

Tylose/PBS(Hoechst) resuspendiert (Endkonzentration 1,5 % DMSO, 0,5 % Tylose in PBS).

5 Nach der letzten Applikation wurden die Tiere weiter beobachtet und die Todeszeitpunkte festgestellt.

Ein Vergleich der Überlebenskurven erbrachte für die Verbindung des Beispiels 57 z.B eine ED_{50} von etwa 0,7 mg/kg für HSV-2, wobei ED_{50} bedeutet, das bei dieser Dosis 50 % der Tiere überleben.

10

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe und Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 15 90 Gew. % der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend, sind um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffe, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiernmitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

25

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

30

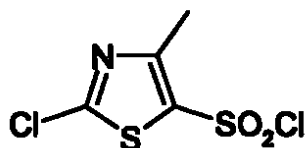
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 20 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Gegebenenfalls kann es sinnvoll sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen Wirkstoffen insbesondere antiviralen Wirkstoffen zu kombinieren.

AusgangsverbindungenBeispiel I**2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonylchlorid**

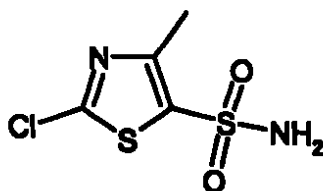
5



10

150 g (1.12 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 331 g (2.81 mmol) Thionylchlorid in 653 g (5.61 mmol) Chlorsulfonsäure zugetropft. Die Lösung wird 48 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf 3 l Eiswasser gegeben und mit 4x400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2.5 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Destillation des Rohproduktes werden 233.7 g Produkt in Form eines Öls erhalten. (Sdp 87-96°C, 0.7 mbar, GC 98.1 %, Ausbeute 89.6 %).

15

Beispiel II**2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid**

20

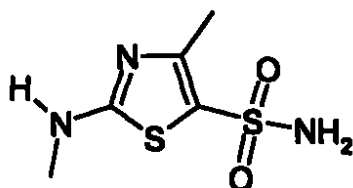
25

Zu einer Lösung aus 208 g (95 %ig, 0.9 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonylchlorid in 1000 ml Tetrahydrofuran werden 117.7 g (1.8 mol) einer 26 %igen wässrigen Ammoniaklösung bei -10°C zugetropft. Man läßt 2h ohne weitere Kühlung nachrühren und engt anschließend den Reaktionsansatz am Rotations-

verdampfer ein. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel III

5 4-Methyl-2-(methylamino)-1,3-thiazol-5-sulfonamid



10 144 g (0.576 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid werden bei Raumtemperatur in 600 ml Acetonitril vorgelegt und 147g (1.9 mol) einer 40 %igen wässrigen Methylamin-Lösung bei Raumtemperatur zudosiert. Der Reaktionsansatz wird 6h bei 50°C nachgerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt.

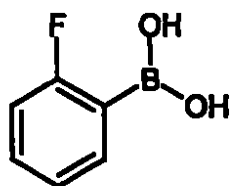
Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 78 g (66 %)

15 Fp.: 194°C

Beispiel IV

2-Fluorphenylboronsäure



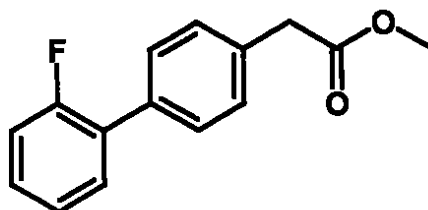
20

155 g (0.86 mol) 2-Fluorbrombenzol werden unter Argon in 732 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei -78°C langsam mit 600 ml 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Dann wird 2 h bei -78°C nachgerührt. Anschließend werden bei 25 -78°C 298 ml (1.28 mol) Borsäuretrimethylester zugetropft. Nach 1 h wird die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur

erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 346 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung bei 0°C versetzt, der pH mit 1N HCl auf 6 eingestellt und die wässrige Phase 3 mal mit je 250 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält Beispiel IV in Form eines beigen Feststoffs.
Ausbeute: 60.0 g (48 %)
MS (EI, m/z): 140 (80 %, [M]⁺), 96 (100 %, [C₆H₅F]⁺)

Beispiel V

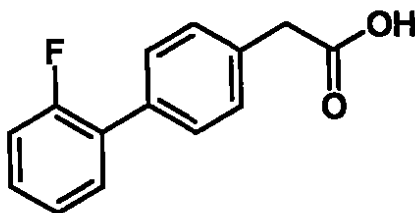
10 (2'-Fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäuremethylester



15 47.6 g (0.21 mol) 4-Bromphenylessigsäuremethylester werden unter Argon in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 320 ml 1M Sodalösung und 40 g (0.28 mol) 2-Fluorphenylboronsäure versetzt. Nach Zugabe von 7.0 g (0.01 mol) Bis(triphenylphosphan)palladium(II)chlorid wird 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 500 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
20 werden mit je 400 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Solvenz befreit. Man erhält Beispiel V nach Kieselgelfiltration (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) als farbloses Öl.

Ausbeute: 46.0 g (94 %)

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 3.71 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.18 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 7.56 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.7 Hz; 2H).

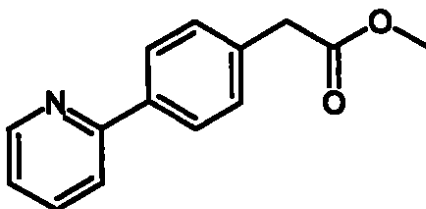
Beispiel VI**(2'-Fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäure**

- 5 26.5 g (0.11 mol) (2'-Fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäuremethylester werden in 50 ml Ethanol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 12.8 g (0.19 mol) Kaliumhydroxidplättchen in 25 ml Wasser versetzt. Dann wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohgemisch am Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Der
- 10 Niederschlag wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und der Feststoff getrocknet. Man erhält Beispiel VI in Form weißer Kristalle.

Ausbeute: 22.7 g (91 %)

Fp.: 102°C

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 3.74 (s, 2H), 7.18 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.57 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.6 Hz; 2H).

Beispiel VII**[4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäuremethylester**

- 20 7.85 g (34.3 mmol) 4-Bromphenylessigsäuremethylester werden unter Argon in 95 ml Toluol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 7.97 g (61.7 mmol) Diisopropylethylamin, 9.50 g (37.7 mmol) 2-Trimethylstannylpyridin und 0.4 g (0.3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0) versetzt. Anschließend wird 18 h unter
- 25 Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit je 100 ml 1N Salzsäure und ge-

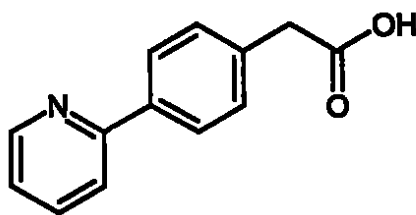
sättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde verworfen. Die saure und die basische Wasserphase wurden neutral gestellt, mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Solvenz befreit. Man erhält
5 Beispiel VII nach Kieselgelchromatographie (Toluol/Essigsäureethylester Gradient 5:1 – 1:1) als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.6 g (19 %)

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 3.64 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.33 – 7.40 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz; 2 H), 7.86 – 7.90 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz; 2 H), 8.67 (d, J = 4.2 Hz, breit; 1H).

Beispiel VIII

[4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäure



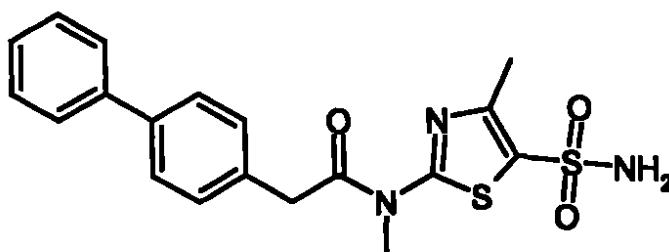
700 mg (3.11 mol) [4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäuremethylester werden in 5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 6.2 ml einer 1M Kaliumhydroxidlösung in Wasser versetzt. Dann wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Solvenz am Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 2N Salzsäure ein pH-Wert von ca. 5 eingestellt. Zweimalige
20 Extraction der wässrigen Phase mit je 10 ml Dichlormethan lieferte nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Solvenz am Vakuum die Verbindung von Beispiel VIII in Form eines Feststoffs.

25 Ausbeute: 300 mg (46 %)

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 3.76 (s, 2H), 7.45 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 8.00 (td, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 1.9Hz; 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz; 1 H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 8.78 (dt, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 0.9Hz; 1H).

HerstellungsbispieleBeispiel 15

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-methylacetamid



138.2 mg (0.65 mmol) 4-Biphenylelessigsäure und 99.7 mg (0.65 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 5 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 150 mg (0.72 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 138.7 mg (0.72 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz abgesaugt und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

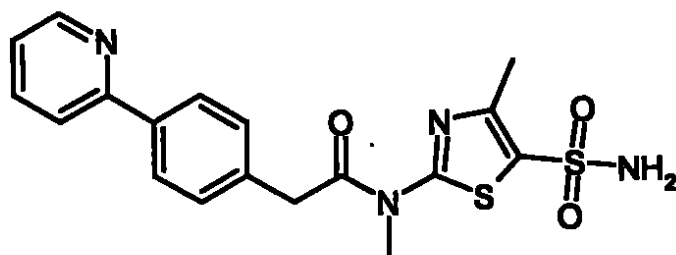
Ausbeute: 240 mg (83.0 %)

Fp.: 191°C

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 2.47 (s, 3H; teilweise unter DMSO Signal), 3.71 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 7.32 – 7.70 (m, 11H).

Beispiel 38

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]acetamid



5

300 mg (1.41 mmol) [4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäure und 190 mg (1.41 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 4 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 307 mg (1.48 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 284 mg (1.48 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird am Vakuum vom Solvenz befreit, der Rückstand in Toluol aufgenommen und das Solvenz erneut am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 15 ml Wasser und 3 ml Methanol verrührt, anschließend abfiltriert und das Filtrat mit 20 ml Dichlormethan nachextrahiert. Feststoff und Dichlormethanphase werden vereinigt und das Solvenz am Vakuum entfernt. Man erhält die Verbindung von Beispiel 38 in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 440 mg (74.0 %)

Fp.: 188 - 192°C

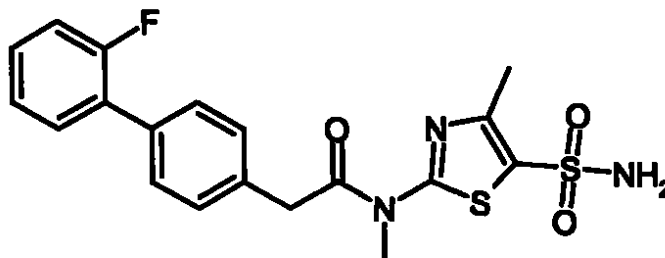
MS (ESI, m/z): 403 (100 %, [M+H]⁺)

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 2.38 (s, 3H; unter DMSO Signal), 3.64 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz; 2H), 7.58 (s, 2H), 7.82 - 7.96 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 8.61 (m; 1H).

25

Beispiel 57

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2'-fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-methylacetamid



5

10

15

17.33 g (73.3 mmol) (2'-Fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäure und 9.9 g (73.3 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 600 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 16.84 g (81.4 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 15.58 g (81.4 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbo-
diimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur
geführt. Das Dimethylformamid wird am Hochvakuum bei 50°C weitgehend entfernt,
der Rückstand in 400 ml Dichlormethan aufgenommen und anschließend mit je 350 ml
Wasser und 10 % Zitronensäurelösung gewaschen. Man erhält nach Trocknen über
Magnesiumsulfat und Entfernen des Solvenz am Vakuum die Verbindung von Beispiel
57 in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 23.2 g (76.0 %)

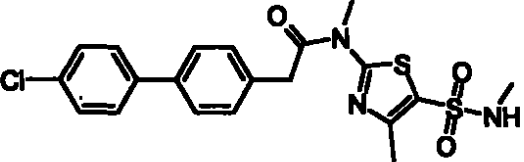
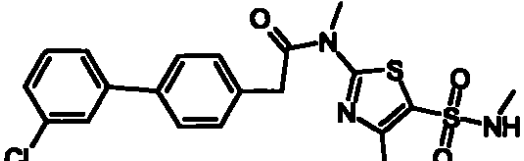
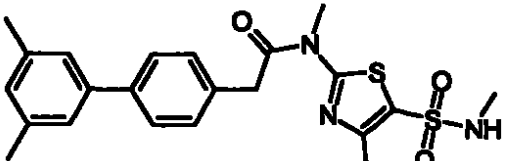
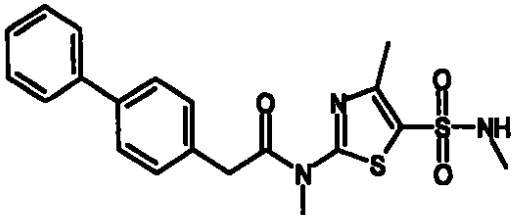
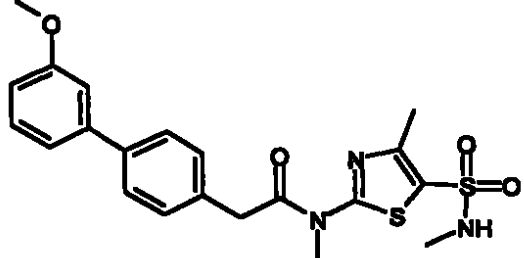
Fp.: 211°C

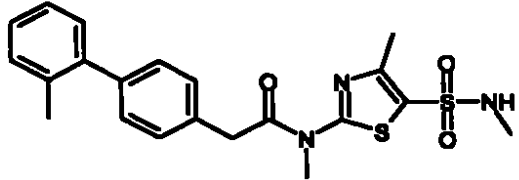
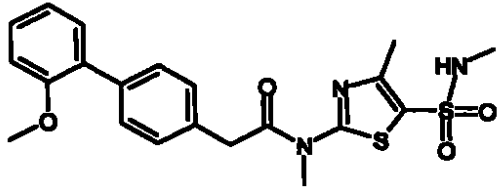
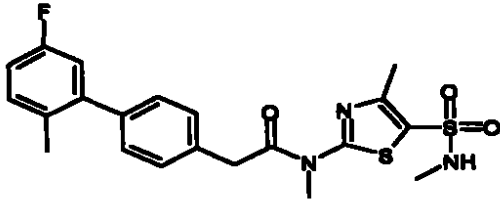
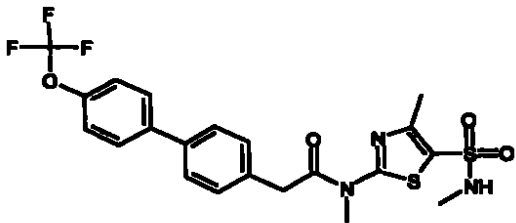
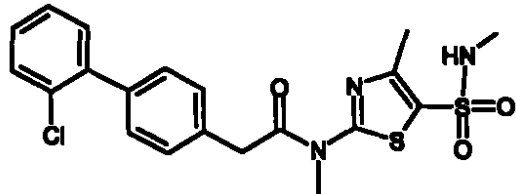
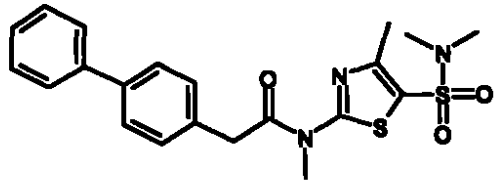
20

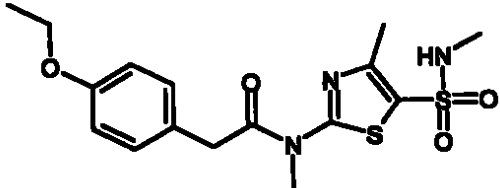
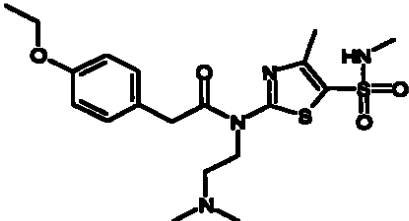
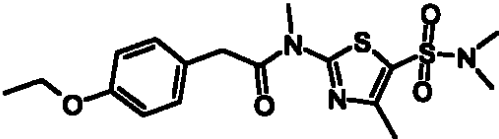
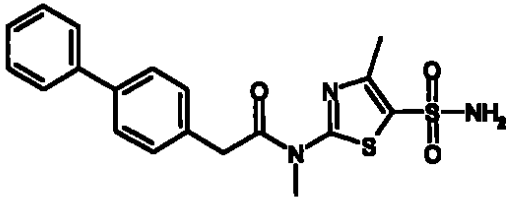
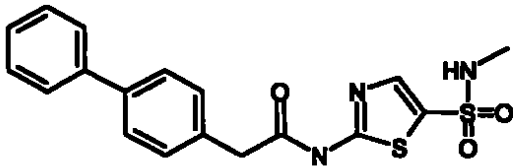
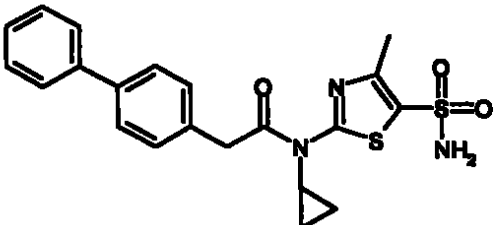
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 2.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.13 – 7.46 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz; 2H), 7.56 (d, breit, J = 8.1 Hz; 2H).

Analog der oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle
aufgeführten Verbindungen hergestellt:

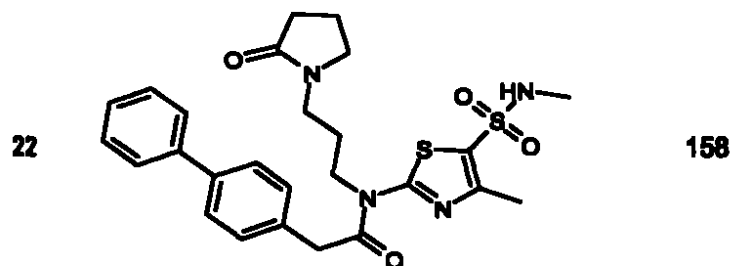
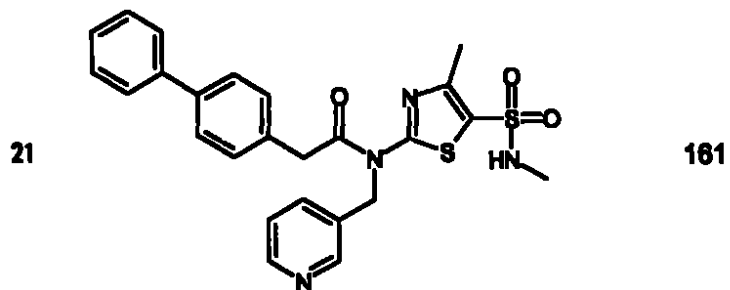
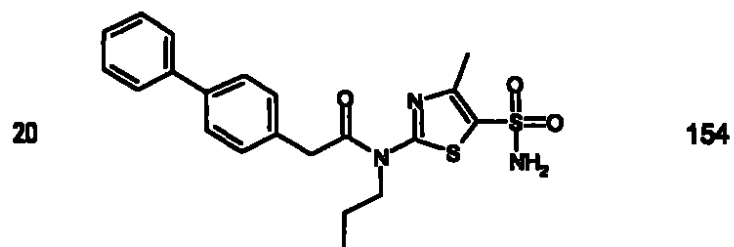
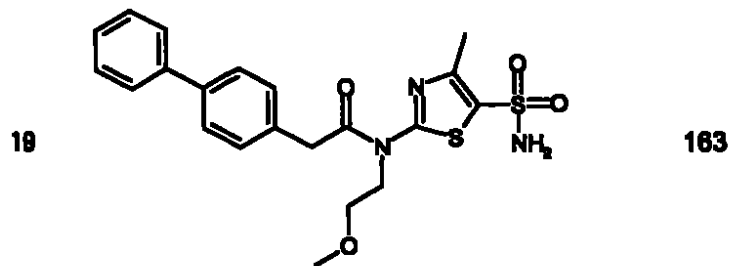
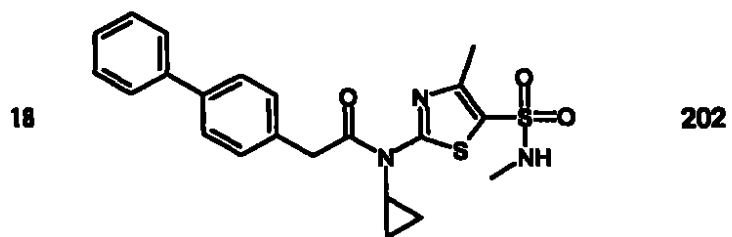
25

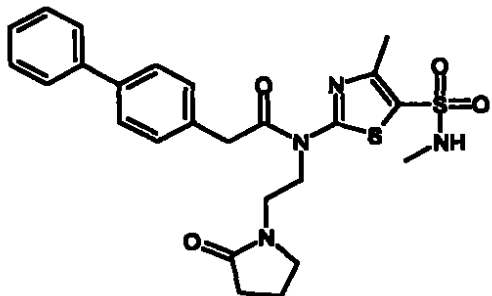
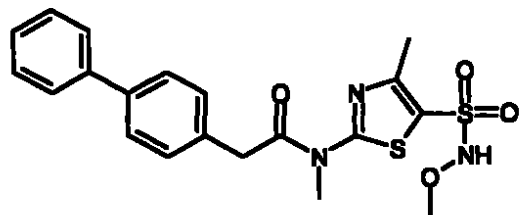
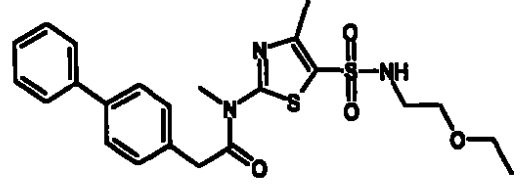
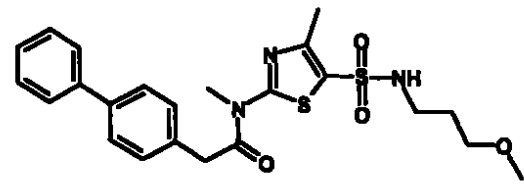
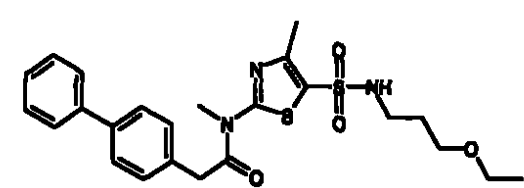
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
1		186			
2		187			
3		170			
4		180			
5		154			

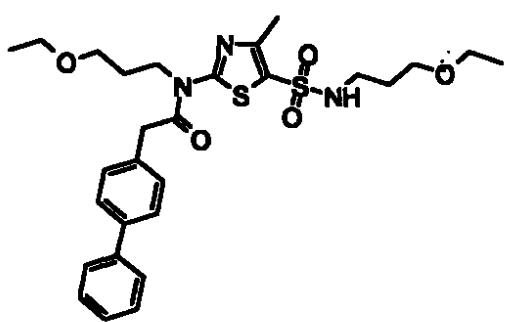
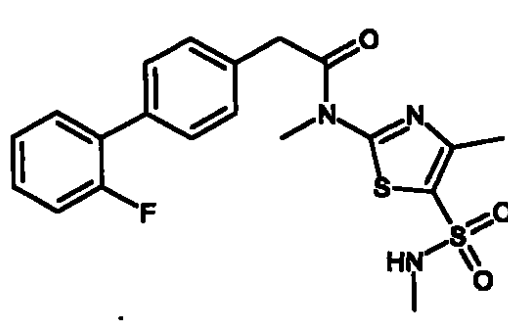
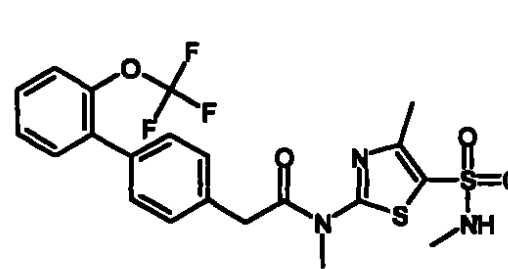
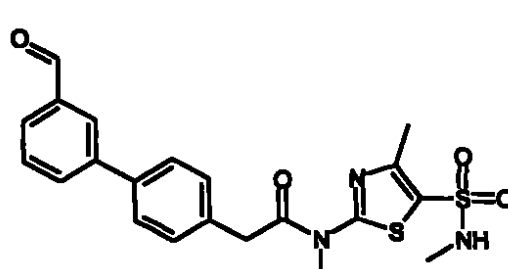
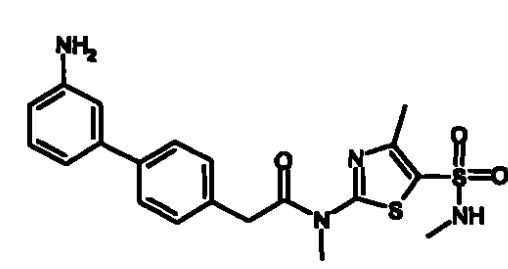
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
6		167			
7		192			
8		186			
9		109			
10		128			
11		184			

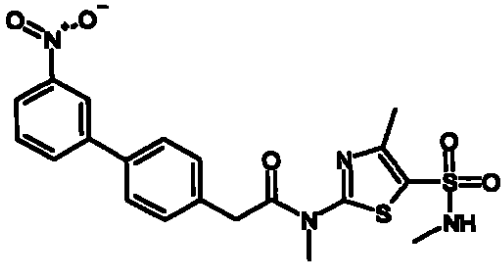
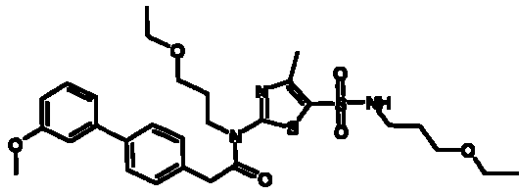
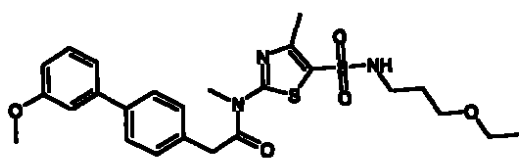
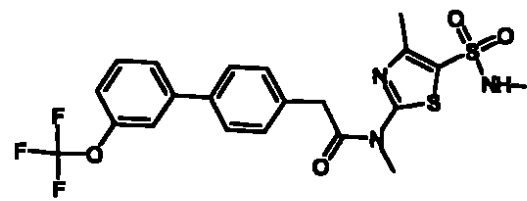
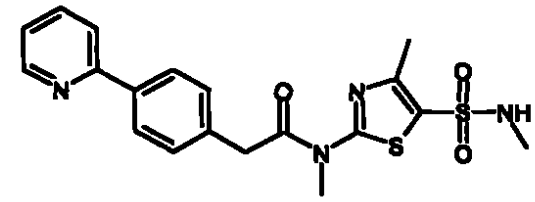
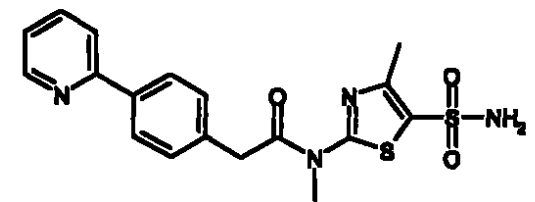
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
12		157			
13		153			
14		154			
15		191			
16		133			
17		179			

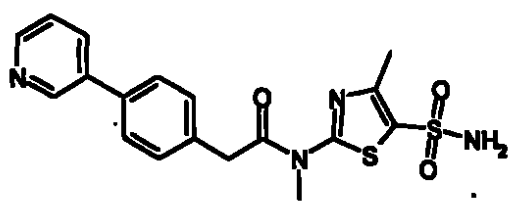
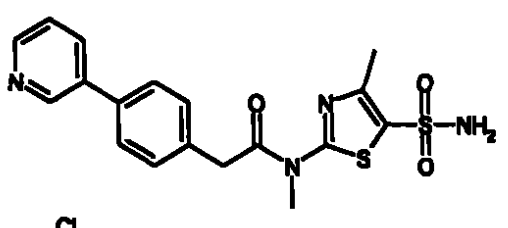
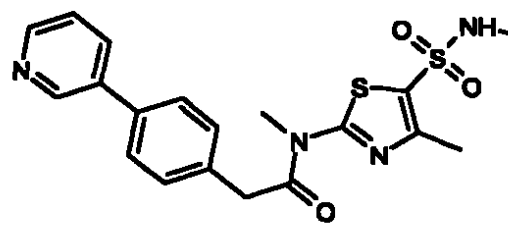
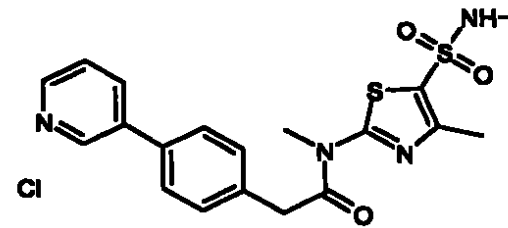
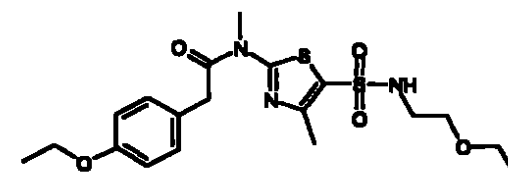
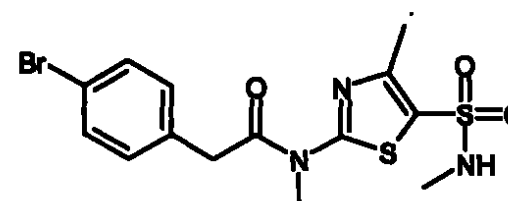
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
--------------	----------	---------	---------	----------	---------

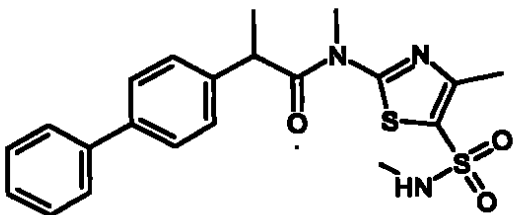
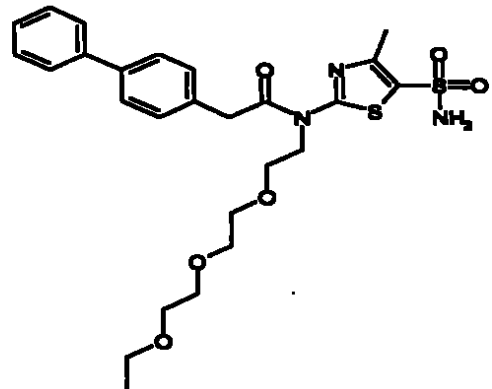
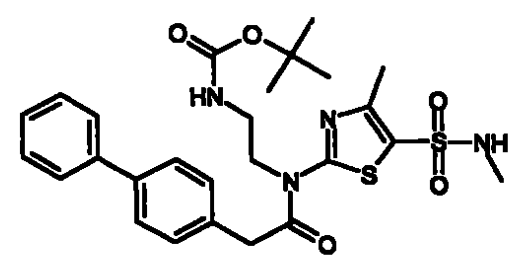
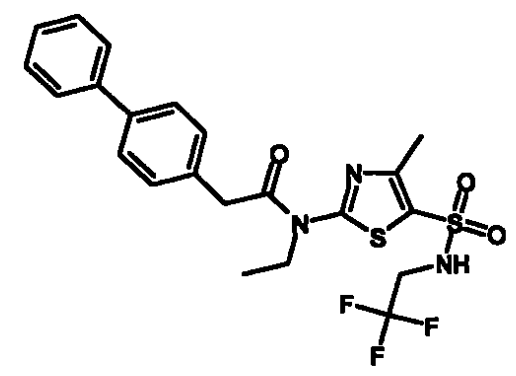
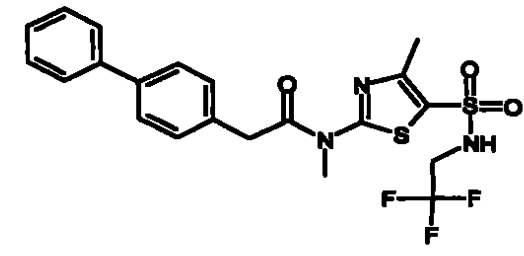


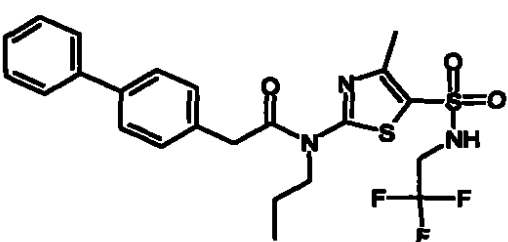
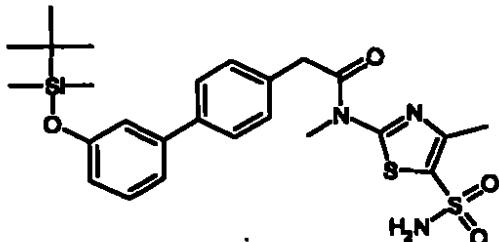
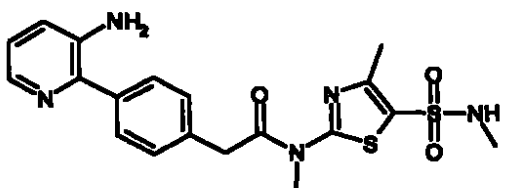
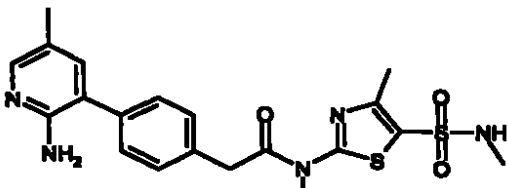
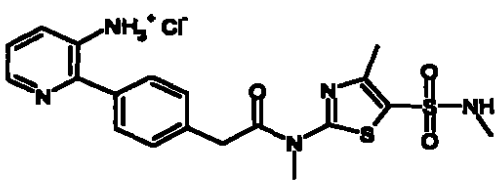
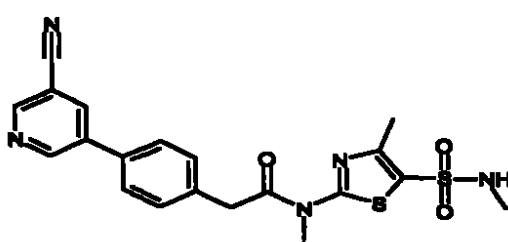
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
23		156			
24		129			
25		105-106			
26		142-143			
27		139-140			

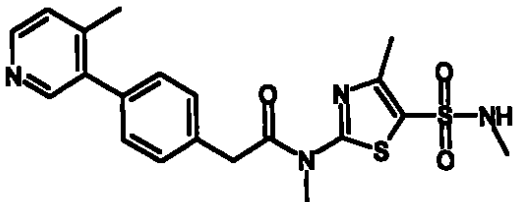
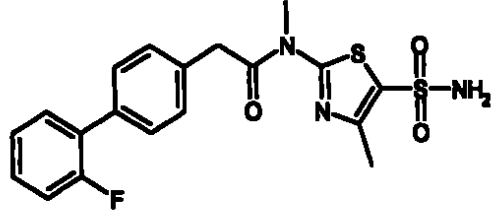
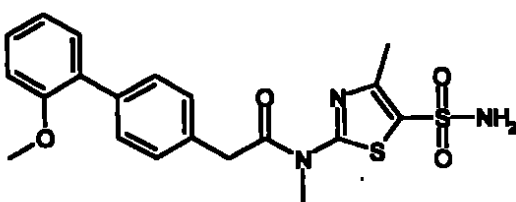
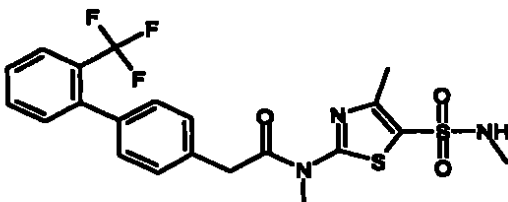
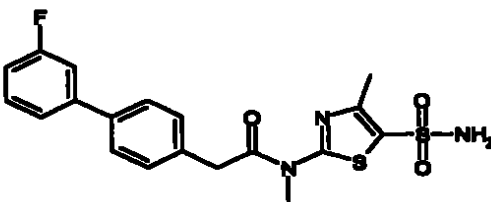
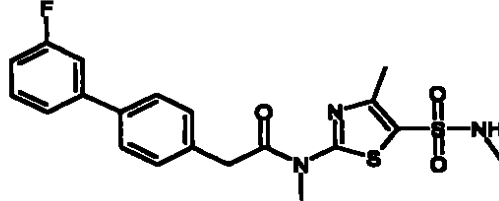
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
28		Öl		5,66	SMKL-N1-1
29		179			
30		190			
31		192			
32		193			

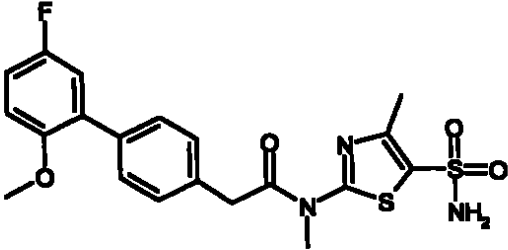
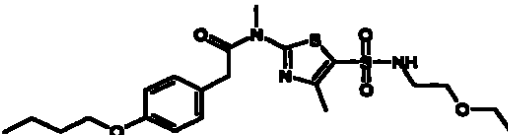
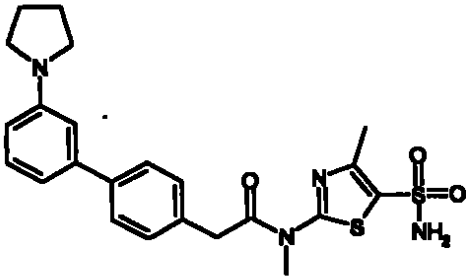
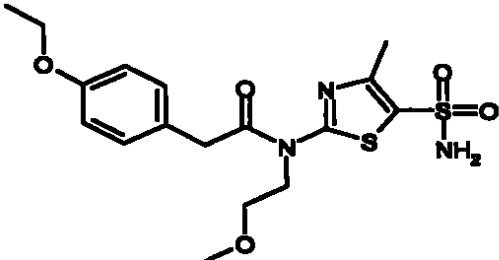
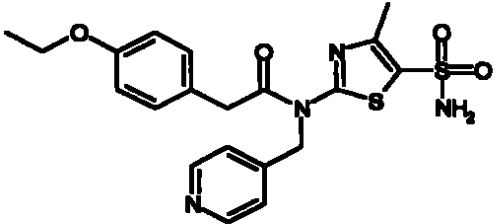
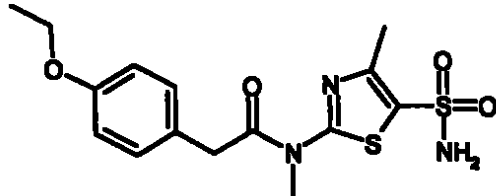
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
33		201			
34		74-75			
35		125-127			
36		156			
37		Oil	0.11 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH 98:4)		
38		188 - 192			

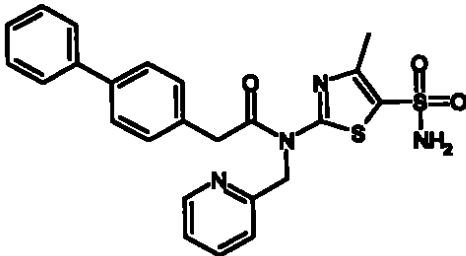
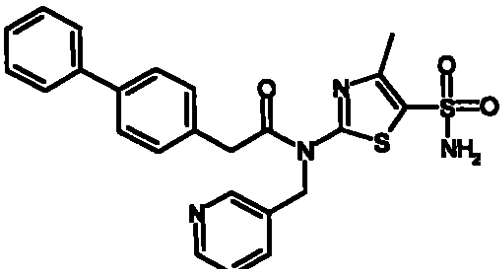
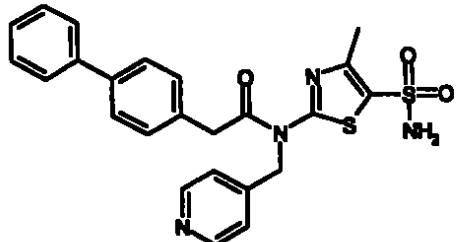
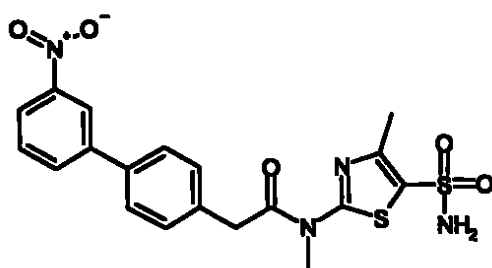
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
39		208			
40	 Cl	177			
41		200			
42	 Cl	270			
43		125-127			
44		168			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
45		170-172			
46		94			
47		188			
48		152			
49		216			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
50		108			
51		161			
52		80			
53			0.3 (100 : 5) CH ₂ Cl ₂ /MeOH		
54		160			
55		130			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
56		113			
57		211			
58		230			
59		202			
60		145			
61		190			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
82		219			
83		68-70			
84		152			
85		165			
86		122			
87		168			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
68		205			
69		189			
70		130			
71		202			

In der vorstehenden Tabelle bedeutet der Rf-Wert den Retentionsindex bei der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel.

SMKL-N1-1 bezeichnet die folgende LC-MS-Methode.

Methode: SMKL-N1

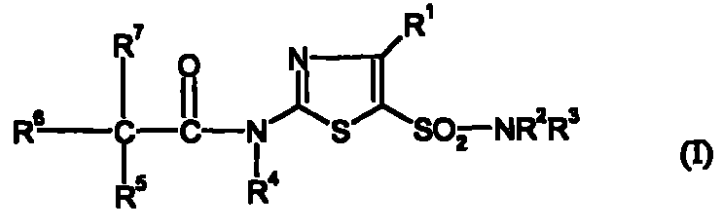
Gerätetyp MS:	Finnigan MAT 900S
Ionisierung:	ESI positiv

Gerätetyp HPLC:	TSP : P4000,AS3000,UV3000HR
Pumpenkopf:	normal

Säule:	Symmetry C 18
	150 mm x 2,1 mm 5 µm
Lieferfirma:	Waters

UV-Detektor DAD: 210 nm						
Ofentemp.: 40°C						
Gradient:	Time	A:%	B:%	C:%	D:%	Flow
	0	10, 0	45	45	--	0,6
	4	90	5	5	--	0,6
	9	90	5	5	--	0,6
	9,5	10, 0	45	45	--	0,8
	11,5	10, 0	45	45	--	0,8
	12	10, 0	45	45	--	0,6

A:	CH ₃ CN
B:	HCl 0,01n
C:	H ₂ O
D:	--

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):**

in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl oder Halogen $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl oder Biphenylaminocarbonyl stehen, oder

für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Resten der Formel



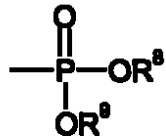
einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann,

einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und

(C₆-C₁₀)-Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

für eine Gruppe der Formel

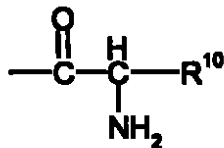
5



stehen, worin R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden voneinander sind und für Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen, oder

10

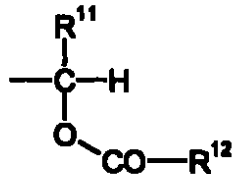
für eine Gruppe der Formel



steht, worin R¹⁰ die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure darstellt, oder

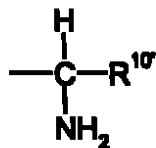
15

für eine Gruppe der Formel



20

steht, worin R¹¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht, und R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{10} die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

5 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

10 R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl steht, oder

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) Acyl, (C_1-C_6) Alkoxy,
15 $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, worin n 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl und $-NR^{13}R^{14}$ besteht,

worin R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder
20 $Di(C_1-C_6)$ -alkylamino (C_1-C_6) alkyl, Mono- oder $Di(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl bedeuten, oder

R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6 gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls
25 ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{15}$ enthalten kann, und durch Oxó substituiert sein kann,

worin R^{15} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, oder

30

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann, oder durch

5 Reste der Formeln



oder $-O-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ substituiert ist,

worin

10

R^{16} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl bedeuten, wobei zuvor genanntes

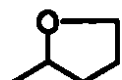
15 (C_1-C_6) -Alkyl und (C_6-C_{10}) -Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy und Halogen besteht,

20

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, Amino, Mono- oder Di (C_1-C_6) -Alkylamino oder für (C_1-C_6) -Alkanoylamino steht,

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

25

- 5
- Halogen,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)-alkyl, Halogen(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Tri(C₁-C₆)-alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- 10
- (C₁-C₆)-Alkoxy,
- 15
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
 - (C₁-C₆)-Alkylthio,
 - Hydroxy,
 - Carboxyl,
 - partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,
- 20
- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
- 
- substituiert ist,
- 25
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)-alkyl, Halogen(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl,
- 30
- Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono-

5

oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

10

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkyl und Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,

15

und Gruppen der Formeln

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³

20

besteht,

25

worin R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist, worin

30

oder

R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

R^{19} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

5 R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,
wobei zuvor genanntes (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyl, durch Phenyl oder durch einen
10 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,
wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

15

R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und R^7 die Bedeutung von R^5 aufweisen kann und mit dieser gleich oder verschieden sein kann,

20

und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R^1 für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht.

25

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3 worin R^4 für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht.

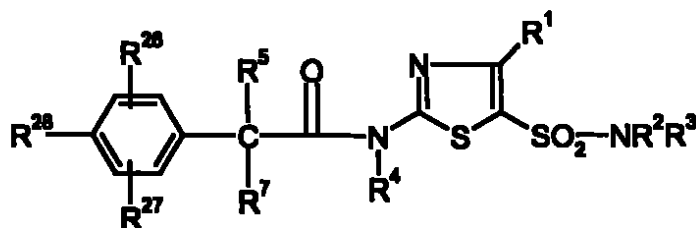
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 worin R^5 für Wasserstoff steht.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 worin

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

- Halogen,
- (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, Hydroxy, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkylamino, Mono- oder Di (C_1-C_6) Alkanoylamino, (C_1-C_6) Alkoxycarbonylamino, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5-bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, die die folgende Formel aufweisen:



worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^7 wie im Anspruch 1 definiert sind,

R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, $(C_1-$

C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, partiell fluoriertes (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluor-
atomen, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Gruppe der Formeln -OR¹⁹, -NR²⁰R²¹
oder -CO-NR²²R²³ stehen, worin

5

R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine
Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist,

10

worin R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl be-
deuten, oder

15

R¹⁹ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis
dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert
ist,

20

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl,
Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,
wobei zuvor genanntes (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls
durch (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyl, Phenyl oder
durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Hetero-
cyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
und/oder O substituiert ist,

25

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter
aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis drei-
fach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder
Hydroxy substituiert sind, und

30

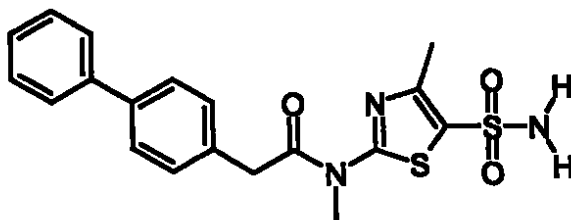
R²² und R²³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
(C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

5 R^{28} für (C₆-C₁₀)-Aryl steht, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten,
ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl,
Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl, Halo-
10 gen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl,
Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder
Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-
Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Tri(C₁-C₆)alkylsilyloxy, einem
gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- glie-
10 drigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder
bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S,
N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann, oder

15 R^{28} für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-
gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus
der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch 1 bis 3
Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-
C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-
C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy,
20 Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl,
Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino,
(C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls
über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten
oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen
25 Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

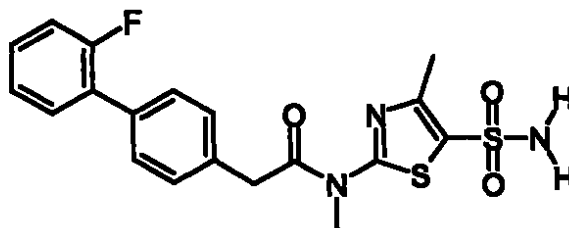
und deren Salze.

8. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



5 sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

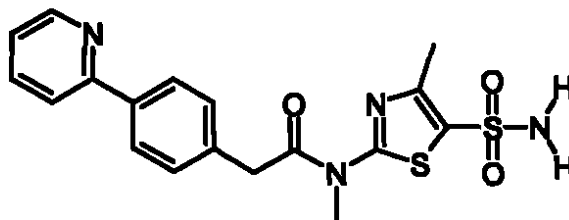
9. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



10

sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

10. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

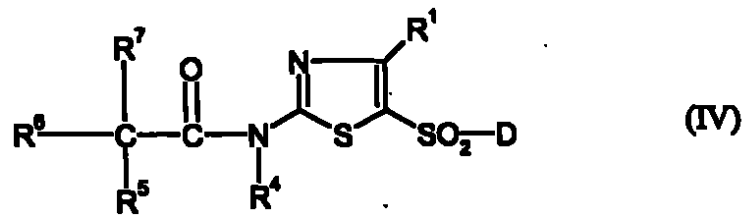


15

sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20

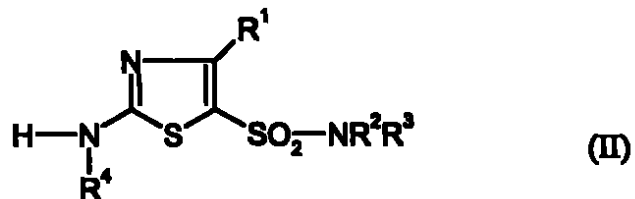


worin R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom ist.

5

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



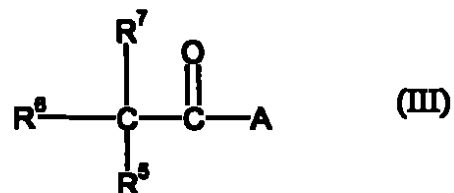
10

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

20

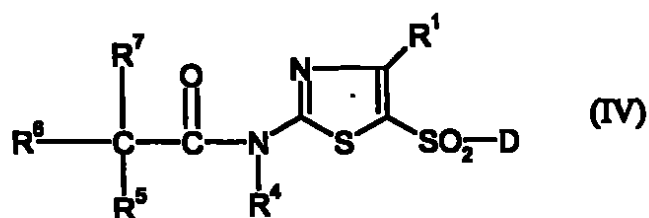
A für eine Abgangsgruppe steht, und

R^5 , R^6 und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels umgesetzt,

5 oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



10

worin

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor ist,

15

mit Aminen der allgemeinen Formel (V):

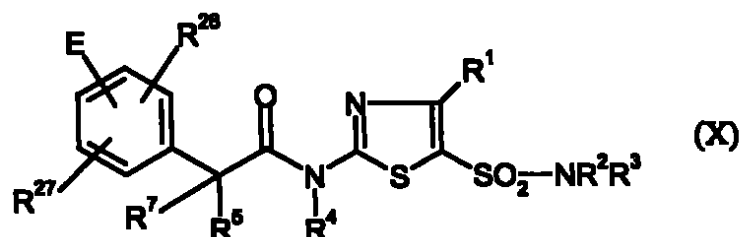


worin R^2 und R^3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

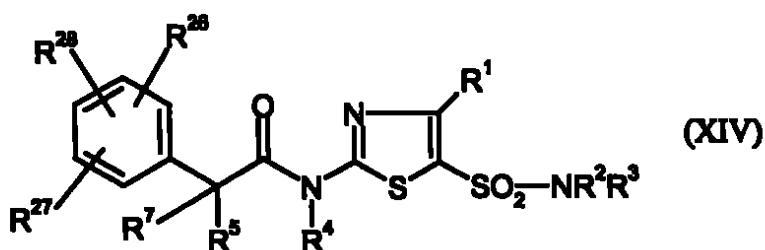
[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und E Trifluormethansulfonat oder Halogen ist, mit Boronsäuren oder Stannanen der allgemeinen Formel (XI):

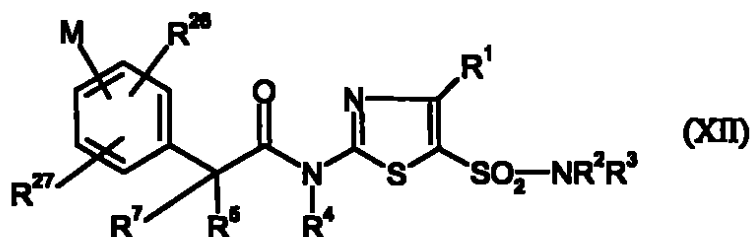


worin R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und M beispielsweise eine $\text{Tri}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkylstannyl}$ gruppe oder eine Boronsäuregruppe sein kann, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, ggf. in Anwesenheit von Base bei Temperaturen von $50 - 140^\circ\text{C}$ zu Verbindungen der Formel (XIV)



umsetzt, und

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und M die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Trifluormethansulfonaten oder Halogeniden der allgemeinen Formel (XIII):

5



worin R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und E die oben angegebene Bedeutung besitzt, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, ggf. in Anwesenheit von Base, bei Temperaturen von 50-140°C zu Verbindungen der Formel (XIV) umsetzt.

10

13. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.

15

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 in Mischung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfaßt.

20

15. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

16. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen.

25

17. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen durch Herpes-Viren.

30

18. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen durch Herpes Simplex-Viren.

19. Verwendung von N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 5 20. Verwendung von N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
21. Verwendung von N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 22. Verwendung nach Anspruch 19, 20 oder 21 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren.
- 15 23. Verwendung nach Anspruch 19, 20 oder 21 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren durch Herpes-Viren.
- 20 24. Verwendung nach Anspruch 19, 20 oder 21 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren durch Herpes Simplex-Viren.

Thiazolylamid-Derivate

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

• COLO 00698-801-143-0 - Bayer AG

229 344

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No.199, 62 532.8 escrita en Alemán, para el invento denominado: **DERIVADOS DE TIAZOLILAMIDA.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No. : 100 62 532.8 .
Fecha de presentación : 23 DE DICIEMBRE DE 1999
Nombre del Solicitante : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Leverkusen/Alemania.

Título del Invento : DERIVADOS DE TIAZOLILAMIDA
Clasificación : C07 D y A61K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud.

Munich, el día 26 de Octubre de 2000
OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA
El Presidente
Por Delegación

((firma ilegible))

JOOSTr

Cinta tricolor y Sello de Oblea

Le A 34 082 R/by/NT/V1999-12-22

Derivados de tiazolilamida

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, concretamente a derivados de tiazolilamida, a un procedimiento para su preparación, así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antiviricos.

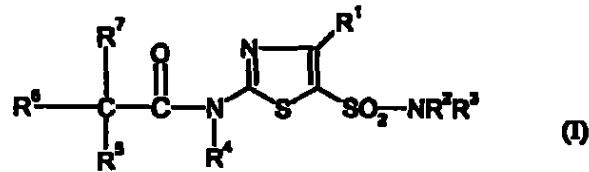
En la publicación C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455 se dan a conocer 2-aminotiazol-5-sulfonamidas. Además, se describen en la publicación para información de solicitud de patente alemana 2101640 N-tiazol-2-il-amidas y N-tiazol-2-il-ureas con acción herbicida.

El documento W097/24343 se refiere a derivados de feniltiazol con propiedades antiherpesvirus.

El documento W099/42455 se refiere asimismo a derivados de feniltiazol con propiedades antiherpesvirus.

El documento W099/47507 se refiere a derivados de 1,3,4-tiadiazol con propiedades antiherpesvirus.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, que corresponden a derivados de tiazolilamida de fórmula general (I):

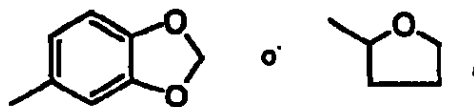


en la cual

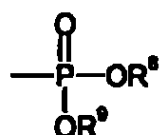
R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi- ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o halógenoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) o bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halógeno, hidroxilo, amino, restos de fórmulas

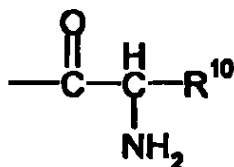


un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno, un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6), o representan un grupo de fórmula



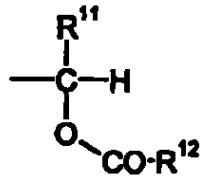
en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o

representa un grupo de fórmula

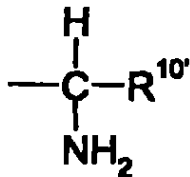


en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula



en la que $\text{R}^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

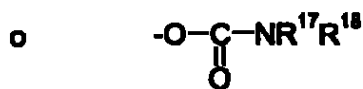
en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo,

en la que

R^{15} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

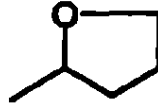
R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,
- Alquiltio (C₁-C₆),
- Hidroxilo,
- Carboxilo,
- Alcoxi (C₁-C₆) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,

- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamóilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆),

y grupos de fórmulas

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ o -CO-NR²²R²³,

en las que R¹⁹ significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula -NR²⁴R²⁵,

en la que

R²⁴ y R²⁵ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o acilo (C₁-C₆),

o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de la invención pueden ser por ejemplo sales de las sustancias de la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Como sales se consideran también las sales con las bases habituales, como por ejemplo, las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas del amoníaco u aminas orgánicas, como por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

Los compuestos de la invención pueden existir dependiendo del patrón de substitución en formas estereoisoméricas, que se comportan como imagen e imagen especular (enantiómeros) o que

no se comportan como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereómeros o sus correspondientes mezclas. Las formas racémicas también se pueden separar según la forma conocida al igual que los diastereómeros en los componentes individuales estereoisómeros.

La invención incluye también en su alcance a tales compuestos que sólo se transforman en los verdaderos principios activos de fórmula (I) cuando entran en el organismo (los llamados profármacos).

Alquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo, cabe citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefiere especialmente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono (alquilo (C₁-C₃)).

Halógenoalquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆), que se puede definir como antes y que tiene como sustituyentes de 1 a 3 átomos de halógeno, es decir F,

Cl, Br y/o I, prefiriéndose cloro o flúor. A modo de ejemplo cabe citar trifluorometilo, fluorometilo, etc.

Hidroxialquilo (C_1-C_6) representa convenientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), que se puede definir como antes, y que tiene como sustituyentes de 1 a 3 grupos hidroxí. A modo de ejemplo cabe citar hidroximetilo, etc.

Alquenilo (C_2-C_6) representa en el ámbito de la invención convenientemente un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe citar: etenilo, n-prop-2-en-1-ilo y n-but-2-en-1-ilo. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono.

Alcoxi (C_1-C_6) representa convenientemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4). A modo de ejemplo cabe citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. Se prefiere especialmente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono (C_1-C_3).

Halógenoalcoxi (C_1-C_6) representa convenientemente alcoxi (C_1-C_6) sustituido una o más veces con halógeno. En cuanto a la

fracción alcoxi (C_1-C_6) y a la definición de halógeno, véase la definición anterior. A modo de ejemplo, halógenoalcoxi (C_1-C_6) incluye un alcoxi (C_1-C_6) clorado y/o fluorado o perfluorado parcialmente una o varias veces, como trifluorometoxi, fluorometoxi, clorometoxi, pentafluoroetoxi, trifluorometilmetoxi, etc.

Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor representa convenientemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con 1 a 6, preferentemente 1 a 4, aún más preferentemente 1 a 3 átomos de flúor. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de flúor. A modo de ejemplo cabe citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi, cada uno de ellos con 1 a 4 átomos de flúor. Se prefieren especialmente (1,3-difluoroprop-2-il)-oxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

Alquiltio (C_1-C_6) representa convenientemente un resto de alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto de alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4). A modo de ejemplo cabe citar: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio. Se

prefiere especialmente un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono alquiltio (C_1-C_3).

Alcoxi (C_1-C_6) carbonilo representa convenientemente un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4). A modo de ejemplo cabe citar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo. Se prefiere especialmente un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4).

Mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo representa convenientemente en el ámbito de la invención un grupo carbamoilo (H_2N-CO-), en el que uno o ambos átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo alquilo (C_1-C_6). En lo relativo a la definición del grupo alquilo (C_1-C_6), véase la descripción anterior de alquilo (C_1-C_6). A modo de ejemplo cabe citar metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etc.

Mono o diacilamino (C_1-C_6) representa en el ámbito de la invención convenientemente un grupo amino (H_2N-) en el que uno o ambos átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo acilo (C_1-C_6). En lo relativo a la definición de grupo acilo

(C₁-C₆), véase la descripción anterior de acilo (C₁-C₆). A modo de ejemplo, cabe citar alcanóilo (C₁-C₆), como se cita en la definición de acilo (C₁-C₆).

Alquil (C₁-C₆) sulfoxi representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆)-S(=O), refiriéndose grupo alquilo (C₁-C₆) a la correspondiente definición anterior.

Alquil (C₁-C₆) sulfonilo representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆)-SO₂, refiriéndose grupo alquilo (C₁-C₆) a la correspondiente definición anterior.

Arilo (C₆-C₁₀) representa por lo general un resto aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Los restos arilo preferidos son fenilo y naftilo.

Acilo (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención convenientemente un resto acilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe citar: formilo, acetilo, etanoílo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, isobutanoílo y pentanoílo. Se prefiere un resto acilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere especialmente acetilo y etanoílo.

Cicloalquilo (C₃-C₈) representa en el ámbito de la invención ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferentemente cabe citar: ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El significado de cicloalquilo (C₃-C₈) representa convenientemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

Halógeno representa en el ámbito de la invención por lo general flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefiere flúor, cloro y bromo. Se prefieren especialmente flúor y cloro.

Alcanoilo (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención formilo, así como grupos alquil(C₁-C₅)carbonilo, pudiendo ser alquilo (C₁-C₅) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, acetiló, propionilo, butirilo, pentanoilo.

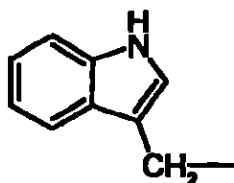
Un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa por ejemplo piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, N-triazolilo, oxazolilo o imidazolilo. Se prefieren piridilo, furilo, tiazolilo y N-triazolilo.

Un heterociclo aromático benzocondensado de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa por ejemplo bencimidazolilo.

Un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos unido a través de un átomo de nitrógeno que se puede formar a partir de dos grupos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$, en la que R^{15} se define como se ha citado más arriba, representa por lo general en el ámbito de la invención morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, tiomorfolinilo o pirrolidinilo. Se prefieren especialmente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y tiomorfolinilo.

Un heterociclo no aromático, saturado o insaturado, de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O incluye, por ejemplo, los anteriormente citados heterociclos saturados unidos a través de un átomo de nitrógeno, con 5 a 6 elementos, así como los heterociclos de 3, 7 y 8 elementos, como por ejemplo, aziridina (por ejemplo, 1-azaciclopropan-1-ilo), azetidina (por ejemplo, 1-azaciclobutan-1-ilo) y azepina (por ejemplo, 1-azepan-1-ilo). Los representantes insaturados pueden contener de 1 a 2 dobles enlaces en el anillo.

El grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural en el significado de R^{10} incluye por ejemplo: hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), un grupo propan-1,3-diilo, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo amino (prolina), un grupo 2-hidroxipropan-1,3-diilo, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo amino (hidroxiprolina), un grupo de fórmula



(triptófano), un grupo bencilo (fenilalanina), un grupo metiltioetilo (metionina), hidroximetilo (serina), p-hidroxibencilo (tirosina), 1-hidroxi-etan-1-ilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), carbamoilmetilo (asparagina), carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina), mercaptoetilo (homocisteína), hidroxietilo (homoserina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), etc.

En una forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^2 y R^3 representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación, en la que R^5 representa hidrógeno.

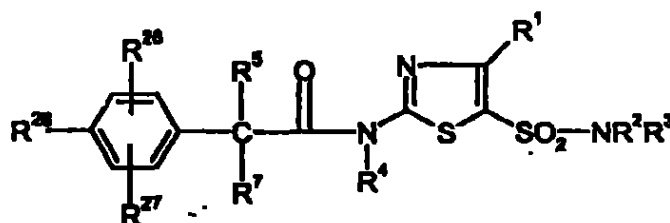
En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,

- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, hidroxilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6), mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino y/o ciano, y
- un heterociclo aromático eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno.

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos que presentan la siguiente fórmula:



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 y son como se ha definido en la reivindicación 1,

R^{26} y R^{27} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6), un grupo de fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$, en las que

R^{19} significa fenilo, que a su vez eventualmente está sustituido con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6), o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y significa hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{20} representa arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxilo, alquil (C_1-

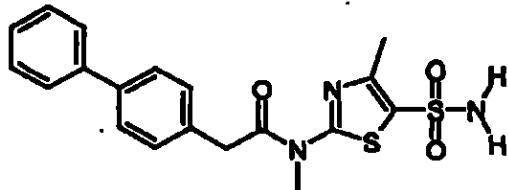
C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, que puede estar sustituido con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano, o

R²⁸

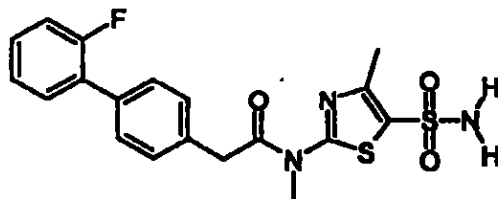
representa un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆), carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano

y sus sales.

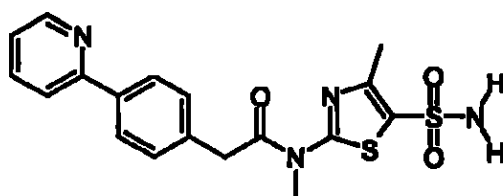
Se prefiere especialmente por ejemplo el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilacetamida de fórmula:



el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida de fórmula:

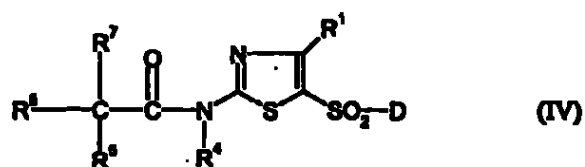


así como el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridínil)fenil]acetamida de fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula general (IV)

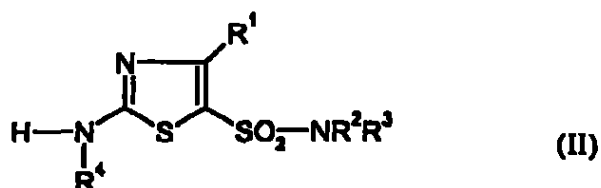


en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado para la fórmula (I) y D es un átomo de halógeno.

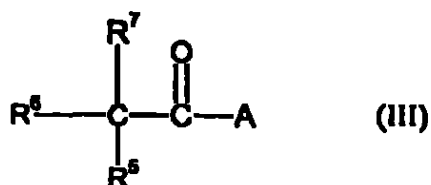
La invención se refiere además a un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general (I), caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)



en la cual

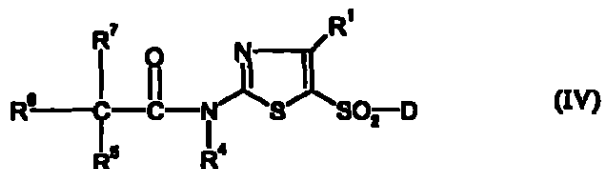
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado anteriormente citado, con compuestos de fórmula general (III)



en la cual

A representa un grupo saliente, como por ejemplo, halógeno, preferentemente cloro, o hidroxilo, y R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o un coadyuvante, dando compuestos de fórmula (I),

[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



en la que

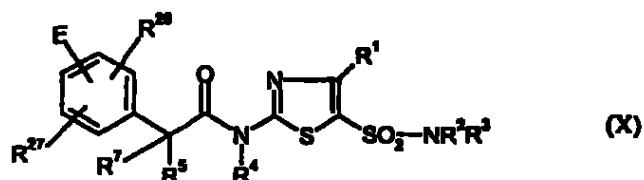
R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente citado y D es un átomo de halógeno, preferentemente cloro, con aminas de fórmula general (V):



en la que

R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado, reaccionan en disolventes inertes dando los compuestos de fórmula (I),

[C] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (X)



en la que

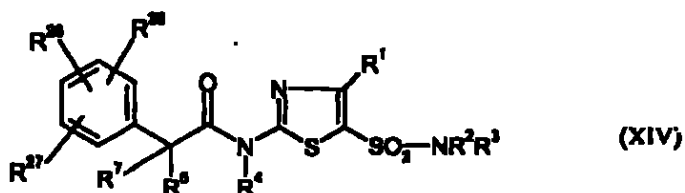
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y E es trifluorometanosulfonato

o halógeno,
preferentemente bromo o
yodo, con ácidos
borónicos o estannanos de
fórmula general (XI):



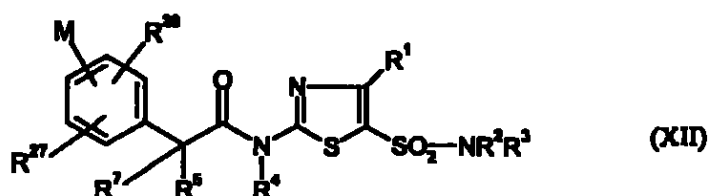
en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y M puede ser por ejemplo un grupo trialquil (C_1-C_6) estanilo, como un grupo trimetilestannilo o un grupo ácido borónico, en disolventes inertes en presencia de catalizadores de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0),



eventualmente en presencia de bases, por ejemplo, fosfato potásico a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV)

[D] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (XII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y M tiene el significado citado anteriormente, con trifluorometanosulfonatos o halógenuros de fórmula general (XIII):

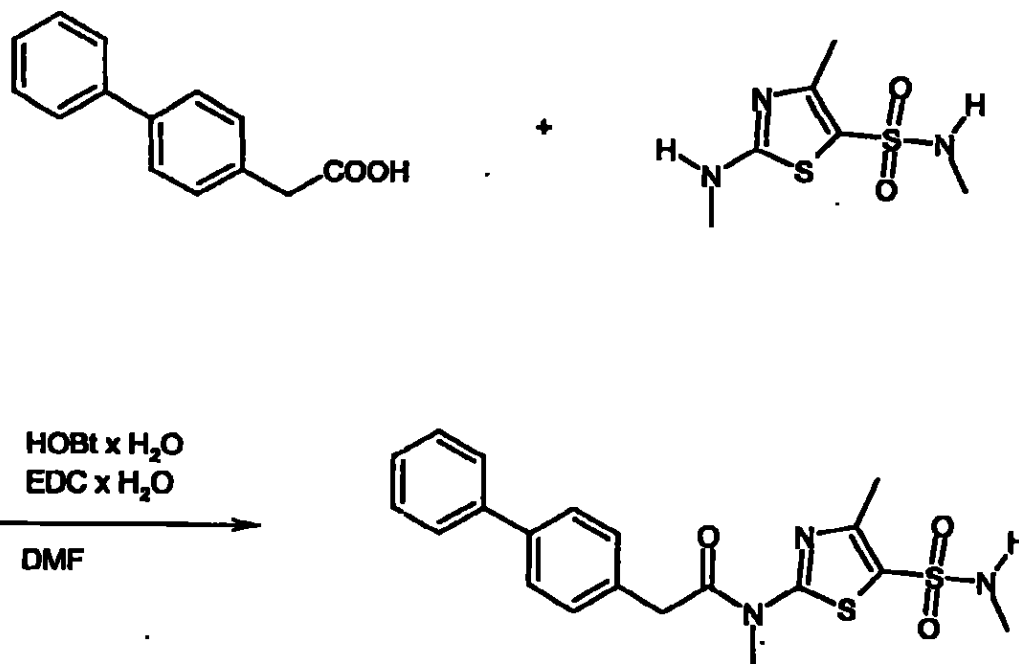


en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y E tiene el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, en presencia de catalizadores de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0), eventualmente en presencia de bases, por ejemplo,

fosfato potásico a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV)

El procedimiento de la invención [A] se puede aclarar mediante



el siguiente esquema de fórmulas:

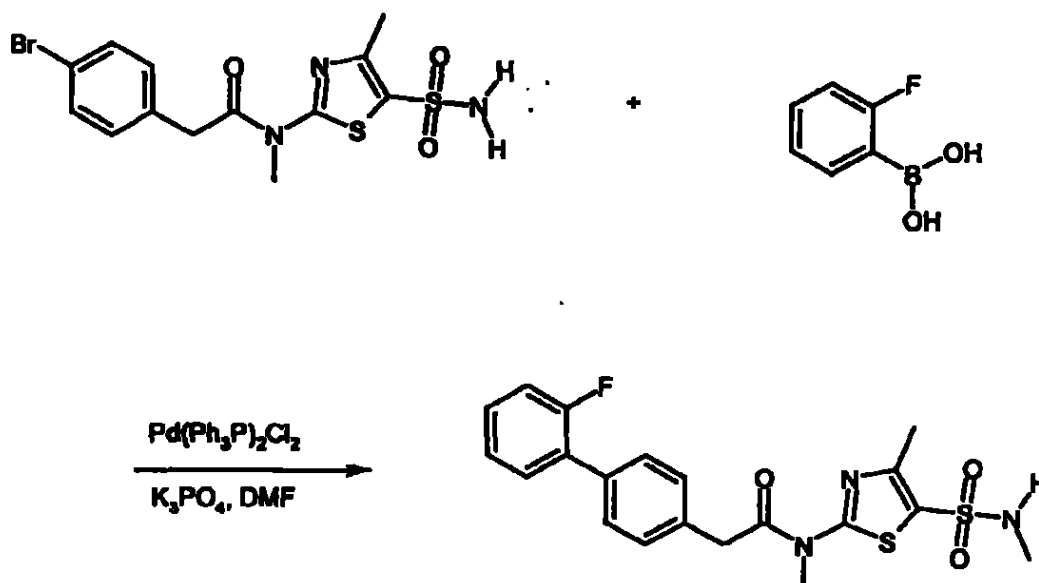
En el que:

HOBT = 1-Hidroxi-1H-benzotriazol .

EDC: N'-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl

DMF: N,N-Dimetilformamida

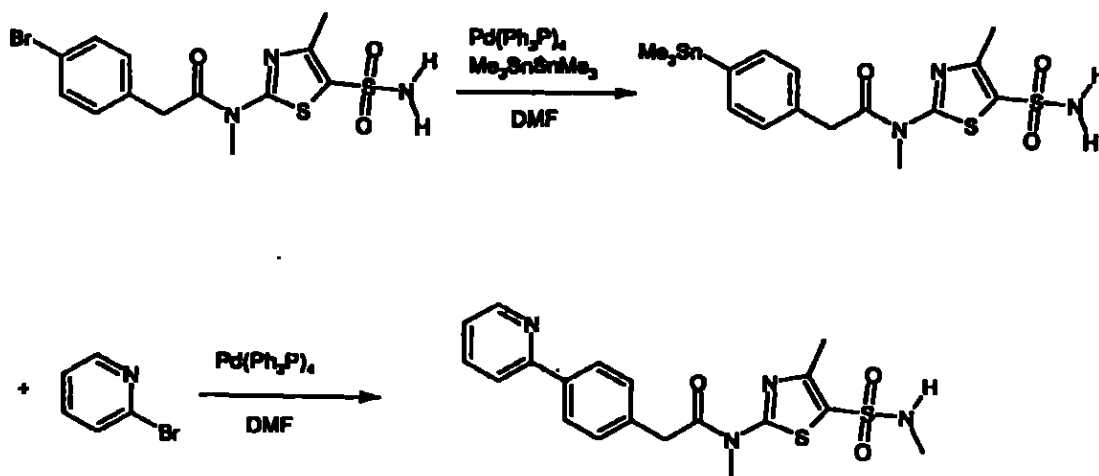
El procedimiento de la invención [C] se puede aclarar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



en el que:

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

El procedimiento de la invención [D] se puede aclarar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En el que:

DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

Como disolventes para los procedimientos [A], [B], [C] y [D] se pueden utilizar los disolventes orgánicos habituales que no se modifican en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción. Entre ellos, preferentemente éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo o hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno o acetato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo. Igualmente también es

posible utilizar mezclas de los citados disolventes. Se prefiere DMF.

Como bases para el procedimiento de la invención [A] se pueden utilizar en general bases inorgánicas u orgánicas. Entre ellas, preferentemente aminas orgánicas (trialquil(C₁-C₆)aminas) como trietilamina, o heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, diaminopiridina, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina o morfolina. Se prefiere trietilamina.

Como coadyuvantes se pueden utilizar los reactivos de deshidratación o de acoplamiento conocidos, como por ejemplo, carbodiimidas, como diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) o compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o compuestos de fósforo como anhídrido propanofosfónico, azida del éster difenílico del ácido fosfórico, hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o compuestos de uronio, como hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o cloruro metanosulfónico,

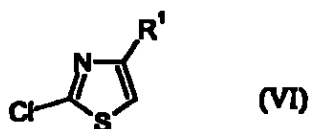
eventualmente en presencia de coadyuvantes como N-hidroxisuccinamida o N-hidroxibenzotriazol.

Por lo general, se utilizan las bases en una cantidad entre 0,05 mol y 10 mol, preferentemente entre 1 mol y 2 mol, referidos a 1 mol del compuesto de fórmula (III).

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo por lo general en un intervalo de temperaturas desde -50°C hasta $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente desde -30°C hasta $+60^{\circ}\text{C}$.

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo por lo general a presión normal, aunque también es posible realizar el procedimiento a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

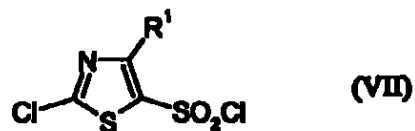
Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar por ejemplo, transformando los compuestos de fórmula general (VI)



en la cual

R^1 tiene el significado anteriormente citado,

por reacción con el sistema ácido clorosulfónico/ SOCl_2 , en los compuestos de fórmula general (VII)



en la cual

R^1 tiene el significado citado anteriormente,

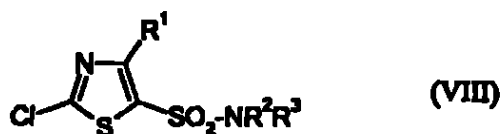
y a continuación con aminas de fórmula general (V)



en la cual

R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

se preparan en disolventes inertes los compuestos de fórmula general (VIII)



en la cual

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

y se hacen reaccionar en un último paso con aminas de fórmula general (IX)



en la cual

$R^{4'}$ tiene el significado citado anteriormente de R^4 y es igual o diferente a éste, pero sin ser hidrógeno,

en disolventes inertes y en presencia de una base.

La reacción con ácido clorosulfónico/ SO_2Cl se lleva a cabo primeramente a temperatura ambiente y a continuación a temperatura de reflujo del correspondiente éter.

La reacción se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero el procedimiento también se puede realizar a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

Como disolventes para la reacción con las aminas de fórmula general (V) se pueden utilizar alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol e isopropanol. Se prefiere metanol.

La reacción con las aminas de fórmula general (V) se realiza primero a temperatura ambiente y a continuación a la temperatura de reflujo del correspondiente éter.

La reacción se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero el procedimiento también se puede realizar a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

La reacción con los compuestos de fórmula general (IX) se realiza en éteres como por ejemplo éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano o glicoldimetiléter. Se prefiere el metanol.

Como bases se pueden utilizar por lo general bases inorgánicas u orgánicas. Entre ellas preferentemente aminas orgánicas (trialquil(C₁-C₆)aminas) como trietilemina, o heterociclos

como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, diaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. Se prefiere trietilamina.

Por lo general, la base se utiliza en una cantidad desde 0,05 mol hasta 10 mol, preferentemente desde 1 mol hasta 2 mol, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (VIII).

Los compuestos de fórmula general (VI) son parcialmente conocidos o se pueden preparar según los métodos habituales [véase Hantzsch, Chem. Ber. 1927, 60, 2544].

Los compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) son nuevos y se pueden preparar como se ha descrito más arriba.

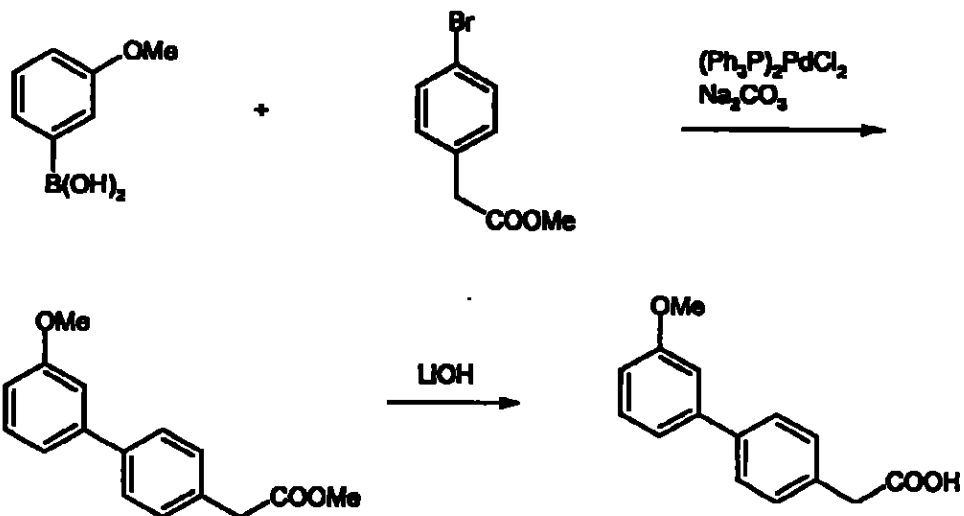
Las aminas de fórmulas generales (V) y (IX) son conocidas.

Los compuestos de fórmulas generales (III) son conocidos o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la bibliografía.

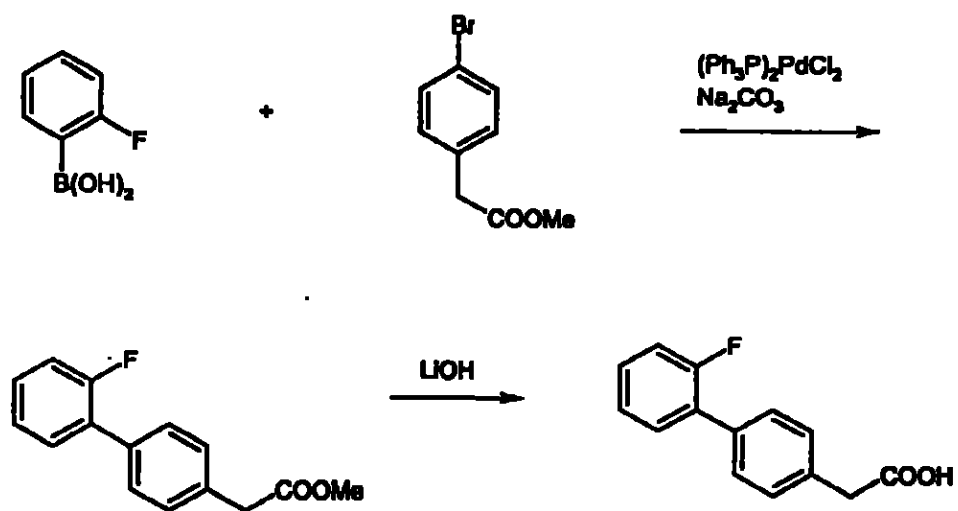
Los ácidos bifenilmetilcarboxílicos o derivados del ácido bifenilacético de fórmula (III) se pueden preparar de forma conocida mediante reacciones de acoplamiento catalizadas con

metales de transición, por ejemplo catalizadas con paladio, como por ejemplo, el acoplamiento de Suzuki o de Stille. Los derivados del ácido piridilfenilmetilcarboxílico de fórmula (III) son conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, M. Artico et al. en *Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27, 219-228) o se pueden preparar mediante métodos conocidos. Los siguientes esquemas de reacción A, B, C y D ilustran a modo de ejemplo la síntesis de derivados del ácido bifenilacético a partir de los correspondientes ácidos borónicos, así como la síntesis de derivados del ácido piridilfenilacético a partir de los correspondientes compuestos de estannilo:

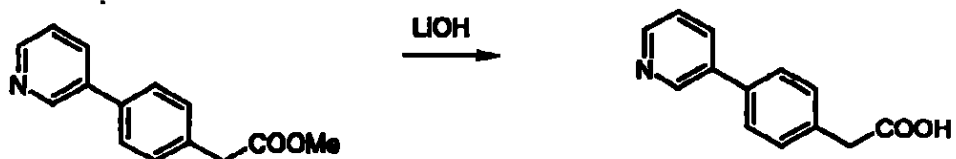
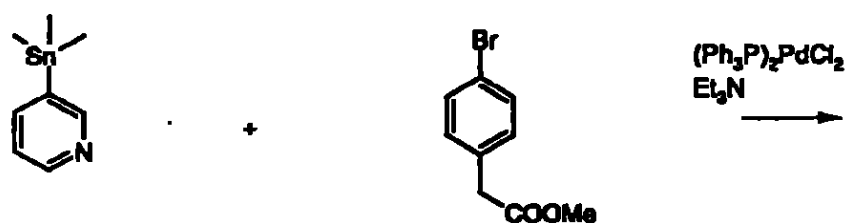
A:



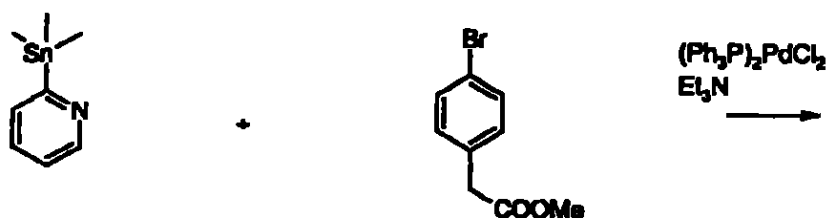
B:



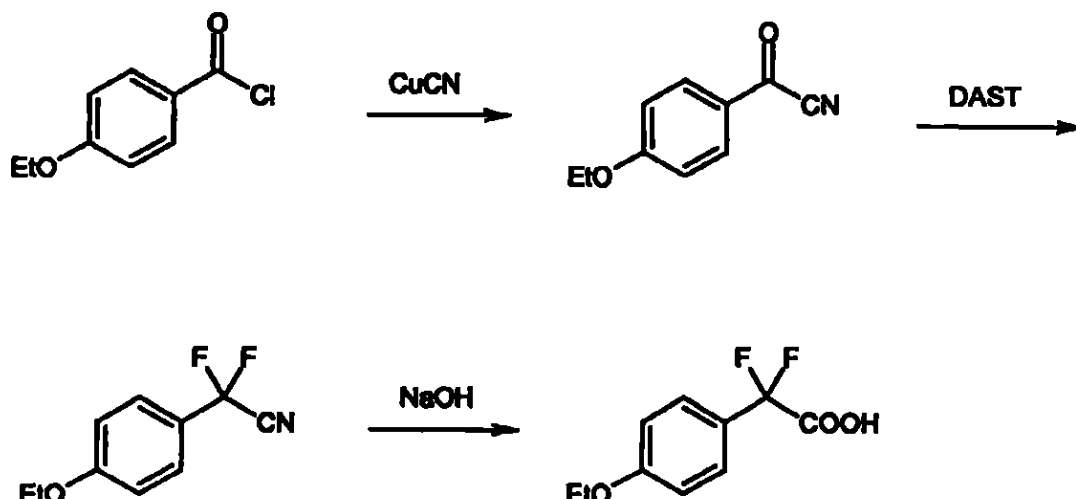
C:



D:



Los compuestos de fórmula (III), en la que R^5 y R^7 es por ejemplo flúor, se pueden preparar según el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de reacción:



La fluoración con DAST (N,N-dietilaminoazufretrifluoruro) se realiza según lo descrito en J. Fluor. Chem. 61, 1993, 117.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) reivindicación 1 para su uso como medicamentos.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que incluye a un compuesto de fórmula general (I) en mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula general (I) para la producción de un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento y/o

prevención de infecciones víricas, como herpesvirus, especialmente del virus herpes simple.

La invención se refiere además al uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, preferentemente derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida, prefiriéndose aún más los derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida para la preparación de medicamentos, especialmente al uso de los citados derivados para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en el hombre o en animales como las producidas por los herpesvirus, especialmente por el virus herpes simple. Por derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida o derivados N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida se entiende en la presente aquellos compuestos que derivan de la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida o en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida.

Los compuestos de la invención de fórmula general (I) presentan un espectro de acción sorprendente no previsible.

Presentan una acción antivirica frente a los representantes del grupo de los herpesvirus, especialmente frente al virus herpes simple (HSV). Son por lo tanto apropiados para el tratamiento y profilaxis de enfermedades producidas por los herpesvirus, especialmente de enfermedades producidas por los virus herpes simple.

Actividad in vitro:

Virus y células:

Se reprodujo el HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F o HSV-2G) en células Vero (ATCC CCL-81) en las siguientes condiciones: las células se cultivaron en medio M199 (suero fetal bovino 5%, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina) en frascos de cultivo celular a 37°C y CO₂ al 5%. Las células se dividieron 1:4 dos veces por semana. Para la infección se extrajo el medio, las células se lavaron con "solución de Hank", se disolvieron con tripsina al 0,05%, EDTA al 0,02% (Seromed L2143) y se incubaron con una densidad de 4×10^5 células por ml en las condiciones anteriormente señaladas durante 24 horas. A continuación se retiró el medio y se añadió la solución vírica con una m.o.i. < 0,05 en un volumen de 2 ml por 175 cm² de superficie. Tras una incubación de una hora en las condiciones citadas se enrasó el medio en un

frasco hasta un volumen de 50 ml por 175 cm². Tres días después de la infección los cultivos presentaron un claro efecto citopático. El virus se liberó congelando (-80°C) y descongelando (37°C) dos veces. Los residuos celulares se separaron por centrifugación (300 g, 10 min 4°C) y el sobrenadante se eliminó por liofilización en alícuotas a -80°C.

El título vírico se determinó mediante un ensayo en placa. Para ello se sembraron células Vero con una densidad de 4×10^5 células por pocillo en placas de 24 pocillos y tras 24 horas de incubación (37°C, CO₂ al 5%) se infectaron con diluciones del cultivo de reserva del virus desde 10^{-2} hasta 10^{-12} (inóculo 100 μ l). Una hora después de la infección se retiró el medio y las células se recubrieron con 1 ml de medio de recubrimiento (metilcelulosa 0,5%, bicarbonato sódico 0,255, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina, suero bovino fetal 5% en medio MEM-Eagle con sal de Earl) y se incubaron durante 3 días. A continuación se fijaron las células con formalina al 4% durante 1 hora, se lavaron con agua, se tiñeron con Giemsa (Merck) durante 30 minutos y seguidamente se lavaron y se secaron. Con un visualizador de placa se determinó el título vírico. El título de los cultivos

de reserva víricos utilizados para el experimento era de $1 \times 10^6/\text{ml}$ - $1 \times 10^6/\text{ml}$.

La acción anti-HSV se determinó en un sistema de ensayo de evaluación sistemática en placas de microvaloración de 96 pocillos con la ayuda de diversas líneas celulares de origen neuronal, linfoide y epitelial, como por ejemplo Vero (línea de células renales del macaco verde, MEF (fibroblastos embrionarios murinos), HELF (fibroblastos embrionarios humanos), NT2 (línea celular neuronal humana) o Jurkat (línea celular linfoide T humana). Se determinó la influencia de las sustancias sobre el aumento del efecto citopatógeno en comparación con la sustancia de referencia aciclovir sodio (Zovirax®), un agente quimioterapéutico antiherpes de uso clínico autorizado.

Las sustancias disueltas en DMSO (dimetilsulfóxido) (50 mM) se analizan sobre placas de microvaloración (por ejemplo, MTP de 96 pocillos) a concentraciones finales de 250-0,5 μM (micromolar) en determinaciones dobles (4 sustancias/placa). En el caso de sustancias potentes, las diluciones se hacen en varias placas hasta 0,5 pM (picomolar). También se calculan las acciones tóxicas y citostáticas de la sustancia. Tras las correspondientes diluciones de la sustancia (1:2) sobre la

placa de microvaloración se añade al medio de cada pocillo una suspensión de células (1×10^4 células por pocillo), como por ejemplo, de células Vero en M199 (medio 199) con suero bovino fetal 5%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina o células MEF en EMEM (Medio Esencial Mínimo de Eagle) con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina o células HELF en EMEM con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina o células NT2 y Jurkat en DMEM (4,5 mg/l de glucosa más piridoxina) con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina, infectando las células en los pocillos pertinentes con la correspondiente cantidad de virus (HSV-1 F o HSV-2 G con una m.o.i. (multiplicidad de infección) de 0,0025 para células HELF, Vero y MEF, así como una m.o.i. de 0,1 para células NT2 y Jurkat). A continuación las placas se incuban a 37°C en una incubadora de cultivo de CO₂ (CO₂ al 5%) durante varios días. Tras este tiempo y en los controles de virus sin sustancia, el césped celular de por ejemplo células Vero, partiendo de 25 centros infecciosos, queda totalmente lisado o destruido por el efecto citopatógeno de los virus HSV (CPE 100%). Las placas se

examinan a continuación ópticamente mediante un microscopio y a continuación se analizan con un colorante fluorescente. Para ello se absorbe el sobrenadante del cultivo celular de todos los pocillos de la MTP y se llena con 200 μ l de solución de lavado PBS. El PBS se extrae de nuevo y todos los pocillos se llenan con 200 μ l de una solución de colorante fluorescente (diacetato de fluoresceína, 10 μ g/ml en PBS). Tras un tiempo de incubación de entre 30 y 90 minutos se miden las placas de ensayo en un aparato de medida de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 538 nm.

En la siguiente tabla se resumen los resultados para algunos compuestos.

280-295

Tabla

Ejemplo	CI ₅₀ HSV-1 F/Vero	CI ₅₀ HSV-2 G/Vero
14	0,1 μM	0,75 μM
57	<0,01 μM	<0,01 μM
8	0,1 μM	0,1 μM
23	0,03 μM	0,1 μM
38	0,05 μM	0,016 μM
87	<0,01 μM	<0,01 μM
126	0,01 μM	0,1 μM
Zovirax (Aciclovir-sodio)	1 μM	3 μM

CI₅₀ significa aquí la intensidad de fluorescencia semimáxima en referencia a células control no infectadas.

Se prefieren los derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida de la invención, cuyas CI₅₀ (HSV-1 F/Vero) en el sistema de ensayo de evaluación sistemática in vitro anteriormente descrito son preferentemente menores de 50 μM , más aún preferentemente menores de 25 μM y con muy especial preferencia menores de 10 μM .

Los compuestos de la invención representan así principios activos valiosos para el tratamiento y profilaxis de enfermedades producidas por herpesvirus, especialmente por los virus herpes simple. Como campos de indicación cabe citar a modo de ejemplo:

- 1) Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por herpes, especialmente las infecciones por herpes simple en pacientes con cuadros clínicos como herpes labial, herpes genital y queratitis por HSV, encefalitis, neumonía, hepatitis, etc.
- 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por herpes, especialmente las infecciones por herpes simple en pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, los pacientes con SIDA, pacientes oncológicos, pacientes con inmunodeficiencias de origen genético y receptores de trasplantes).
- 3) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por herpes, especialmente infecciones por herpes simple asintomático en recién nacidos y niños pequeños.
- 4) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por herpes, especialmente las infecciones con herpes simple,

especialmente en pacientes con herpes simple para la represión de la recurrencia (terapia inhibitoria).

Acción in vivo

Animales:

Se adquirieron ratones hembra de 6 semanas, raza BALB/cABom de un criador comercial (Bomholtgard Breeding and Research Centre Ltd.).

Infección:

Los animales se anestesiaron con éter dietílico (Merck) en una campana de vidrio hermética. Se introdujeron 50 μ l de una dilución del cultivo de reserva del virus (dosis de infección 5×10^4 ufp) con una pipeta de Eppendorf en la nariz de los animales anestesiados. Esta dosis de infección provocó en el 90-100% de los animales una infección generalizada con síntomas respiratorios y del sistema nervioso central importantes y que provocó la muerte como término medio entre 5 y 8 días después.

Tratamiento y valoración:

Seis horas tras la infección los animales se trataron con dosis desde 0,1 hasta 100 mg/kg de masa corporal 3 veces al día, a las 7.00 h, 14.00 h y 19.00 h durante un período de 5 días. Las sustancias se disolvieron previamente en DMSO y se resuspendieron en tilosa/PBS (Hoechst) (concentración final DMSO 1,5%, tilosa 0,5% en PBS).

Tras la última administración, se observó a los animales y se registró el momento de la muerte.

Una comparación de las curvas de supervivencia arrojó para el compuesto del ejemplo 57, por ejemplo una DE_{50} de aproximadamente 0,7 mg/kg para HSV-2, indicando la DE_{50} que con esta dosis el 50% de los animales sobreviven.

Los nuevos principios activos se pueden incorporar según la forma conocida a las formulaciones habituales como comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando vehículos y disolventes farmacéuticamente apropiados, inertes y no tóxicos. A este respecto, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el margen de dosificación citado.

Las formulaciones se preparan por ejemplo extendiendo el principio activo con disolventes y/o vehículos, eventualmente utilizando emulsionantes y/o dispersantes, para lo que por ejemplo en el caso de que se utilice agua como diluyente, se pueden utilizar eventualmente disolventes orgánicos.

La administración se realiza de modo habitual, y preferentemente por vía oral, parenteral o tópica, especialmente perlingual o intravenosa.

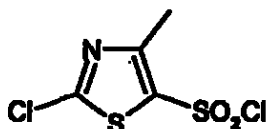
En el caso del uso parenteral, se pueden utilizar disoluciones del principio activo utilizando vehículos líquidos apropiados.

Por lo general, ha mostrado ser ventajoso en el caso de la administración intravenosa, la administración de cantidades de aproximadamente desde 0,001 hasta 20 mg/kg, preferentemente aproximadamente desde 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal para la obtención de resultados eficaces, siendo la dosificación en el caso de la administración oral, desde aproximadamente 0,01 hasta 30 mg/kg, preferentemente desde 0,1 hasta 20 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, eventualmente puede ser necesario desviarse de las citadas cantidades dependiendo del peso corporal o de la vía de administración, del comportamiento individual frente

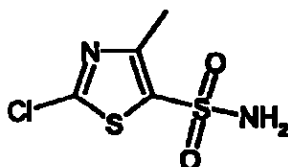
al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede bastar con menos de las cantidades mínimas anteriormente citadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar los límites anteriormente citados. En el caso de administración de cantidades más grandes es aconsejable dividir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Eventualmente puede resultar ventajoso combinar los compuestos de la invención con otros principios activos, especialmente principios activos antivíricos.

Compuestos de partida**Ejemplo I****Cloruro de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo**

Se añaden gota a gota 150 g (1,12 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol a temperatura ambiente a una solución de 331 g (2,81 mmol) de cloruro de tionilo en 653 g (5,61 mmol) de ácido clorosulfónico. La solución se calienta durante 48 horas a reflujo. A continuación se añade la mezcla a 3 l de agua helada y se extrae con 4 x 400 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 2,5 l de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Tras la destilación del producto bruto se obtienen 233,7 g del producto en forma de aceite. (P.e. 87-96°C, 0,7 mbar, GC 98,1%), rendimiento 89,6%).

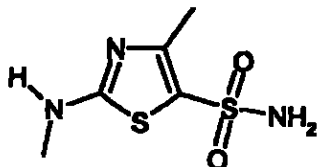
Ejemplo II**2-Cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida**



A una solución de 208 g (al 95%, 0,9 mol) de cloruro de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo en 1000 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 117,7 g (1,8 mol) de una solución acuosa de amoníaco al 26% a -10°C . Se agita 2 horas sin enfriar más y se concentra a continuación la mezcla de reacción en evaporador rotatorio. El producto bruto se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo III

4-Metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida



Se disponen 144 g (0,576 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida a temperatura ambiente en 600 ml de acetonitrilo y se añaden 147 g (1,9 mol) de una solución acuosa de metilamina

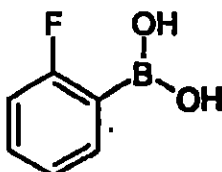
al 40% a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 50°C y a continuación se concentra en evaporador rotatorio. El residuo se mezcla con agua, se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 78 g (66%)

Pf: 194°C

Ejemplo IV

Ácido 2-fluorofenilborónico



Se disponen 155 g (0,86 mol) de 2-fluorobromobenceno, bajo argón, en 732 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla lentamente a -78°C con 600 ml de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano. A continuación, se agita durante 2 horas a -78°C . Seguidamente se añaden gota a gota a -78°C 298 ml (1,28 mol) de éster trimetílico del ácido bórico. Tras 1 hora, se retira la refrigeración y la mezcla de reacción se agita durante la noche y se calienta a temperatura ambiente. Para el procesamiento a la mezcla se le añaden 346 ml de solución saturada de cloruro amónico a 0°C , ajustando el pH a 6 con HCl

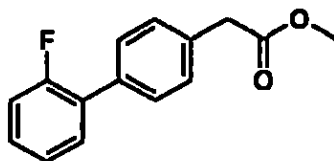
1 N y se extrae la fase acuosa 3 veces con sendos 250 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato de magnesio. Se obtiene el ejemplo IV en forma de sólido beige.

Rendimiento: 60,0 g (48%)

EM (EI, m/z): 140 (80%, [M]⁺), 96 (100%, [C₆H₅F]⁺)

Ejemplo V

Éster metílico del ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



Se disponen 47,6 g (0,21 mol) de éster metílico del ácido 4-bromofenilacético, bajo argón, en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla a temperatura ambiente con 320 ml de una solución de carbonato sódico 1M y 40 g (0,28 mol) de ácido 2-fluorofenilborónico. Tras la adición de 7,0 g (0,01 mol) de cloruro de bis(trifenilfosfan)paladio (II) se calienta 18 horas a reflujo. Tras enfriar, se diluye con 500 ml de agua y se extrae tres veces con sendos 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con sendos 400 ml de

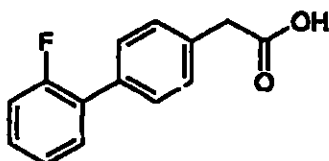
solución saturada de cloruro amónico, de agua y de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se elimina a vacío el disolvente. Se obtiene el ejemplo V tras filtración en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) como aceite incoloro.

Rendimiento: 46,0 g (94%)

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 3,71 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,18 - 7,46 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 7,56 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz; 2H).

Ejemplo VI

Ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



Se disponen 26,5 g (0,11 mol) de éster metílico del ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético en 50 ml de etanol y se mezclan a temperatura ambiente con una solución de 12,8 g (0,19 mol) de pastillas de hidróxido potásico en 25 ml de agua. A continuación, se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla bruta se concentra a vacío, el residuo se disuelve en 100 ml de agua y se acidifica con ácido

clorhídrico concentrado. El precipitado se filtra, se lava varias veces con agua y se seca el sólido. Se obtiene el ejemplo VI en forma de cristales blancos.

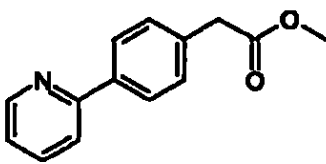
Rendimiento: 22,7 g (91%)

Pf: 102°C

RMN- H^1 (500 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm): 3,74 (s, 2H), 7,18 - 7,47 (m, 4H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,57 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz; 2H).

Ejemplo VII

Éster metílico del ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



Se disponen 7,85 g (34,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromofenílico, bajo argón, en 95 ml de tolueno y se mezcla a temperatura ambiente con 7,97 g (61,7 mmol) de diisopropiletilamina, 9,50 g (37,7 mmol) de 2-trimetilestannilpiridina y 0,4 g (0,3 mmol) de tetraquis(trifenilfosfan)paladio (0). A continuación se calienta a reflujo durante 18 horas. Tras enfriar se lava con sendos 100 ml de ácido clorhídrico 1N y de una solución

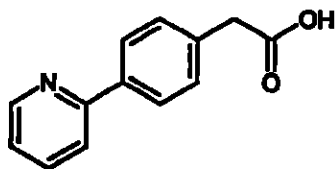
saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se desechó. Las fases acuosas ácida y básica se neutralizaron, se extrajeron cada una de ellas con 100 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtiene el ejemplo VII tras cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo gradiente 5:1 - 1:1) como aceite incoloro.

Rendimiento: 1,6 g (19%)

RMN- H^1 (400 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 3,64 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 8,67 (d, $J = 4,2$ Hz, ancho; 1H).

Ejemplo VIII

Ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



Se disponen 700 mg (3,11 mol) de éster metílico del ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético en 5 ml de tetrahydrofurano y se mezcla a temperatura ambiente con 6,2 ml de una solución de hidróxido potásico 1 M en agua. A continuación se agita

durante 18 horas a temperatura ambiente, seguidamente el disolvente se elimina a vacío, se extrae el residuo en 10 ml de agua y se ajusta con ácido clorhídrico 2N a un valor de pH de aproximadamente 5. Dos extracciones de la fase acuosa con 10 ml cada una de ellas de diclorometano, dio tras el secado de las fases orgánicas reunidas sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente a vacío, el compuesto del ejemplo VIII en forma de sólido.

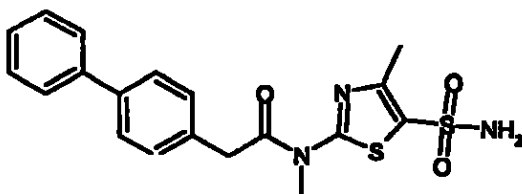
Rendimiento: 300 mg (46%)

RMN- ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 3,76 (s, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 8,00 (dt, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz; 1H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz; 1H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 8,78 (dt, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz; 1H).

Ejemplos de preparación

Ejemplo 15

N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilacetamida



Se disponen 138,2 mg (0,65 mmol) de ácido 4-bifenilacético y 99,7 mg (0,65 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 150 mg (0,72 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 138,7 mg (0,72 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo cristaliza en 2-propanol. Se obtiene un sólido blanco.

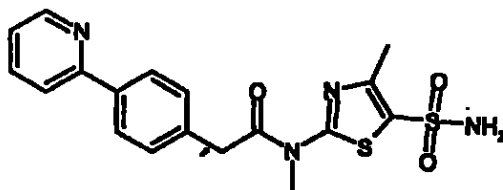
Rendimiento: 240 mg (83,0%)

Pf: 191°C

RMN- ^1H (300 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 2,47 (s, 3H; parcialmente bajo la señal del DMSO), 3,71 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,32 - 7,70 (m, 11H).

Ejemplo 38

N-[5-(aminosulfonyl)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida



Se disponen 300 mg (1,41 mmol) de ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético y 190 mg (1,41 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato en 4 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 307 mg (1,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 284 mg (1,48 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación el disolvente se elimina a vacío, se suspende el residuo en tolueno y el disolvente se elimina de nuevo a vacío. El residuo se agita con 15 ml de agua y 3 ml de metanol, a continuación se filtra y el filtrado se extrae con 20 ml de diclorometano. El sólido y la fase de diclorometano se juntan y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene el compuesto del ejemplo 38 en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 440 mg (74,0%)

Pf: 188 - 192°C

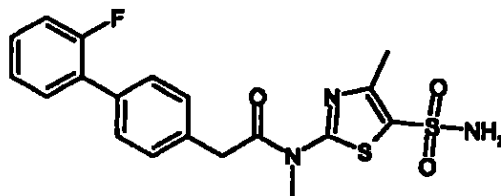
EM (ESI, m/z): 403 (100%, [M+H]⁺)

RMN-¹H (400 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 2,38 (s, 3H; bajo la señal del DMSO), 3,64 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 1H),

7,32 (d, $J = 8$ Hz; 2H), 7,58 (s, 2H), 7,82 - 7,96 (m, 2H),
7,98 (d, $J = 8,0$ Hz; 2H), 8,61 (m; 1H).

Ejemplo 57

**N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-
flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida**



Se disponen 17,33 g (73,3 mmol) de ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético y 9,9 g (73,3 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato en 600 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añadieron 16,84 g (81,4 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 15,58 g (81,4 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Una gran proporción de la dimetilformamida se elimina a alto vacío a 50°C, el residuo se suspende en 400 ml de diclorometano y a continuación se lava con sendos 350 ml de agua y de solución de ácido cítrico al 10%. Tras el secado sobre sulfato magnésico y eliminación del

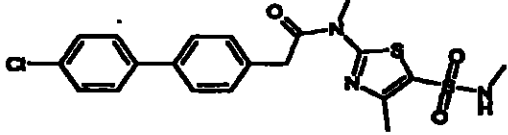
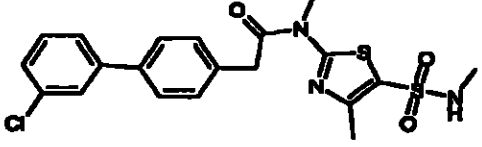
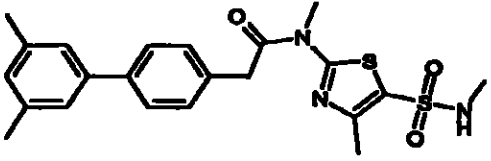
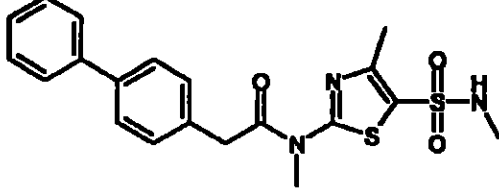
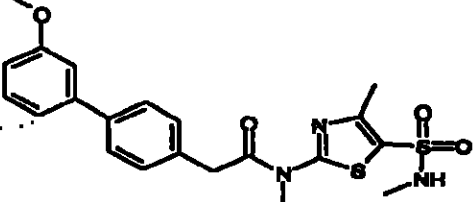
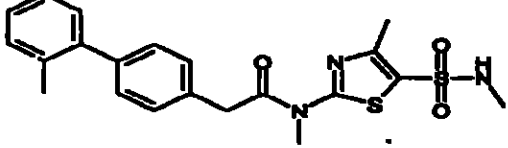
disolvente a vacío se obtiene el compuesto del ejemplo 57 en forma de sólido blanco.

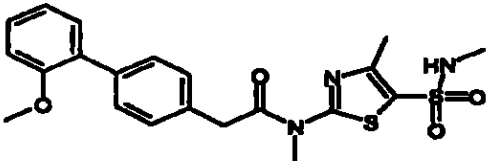
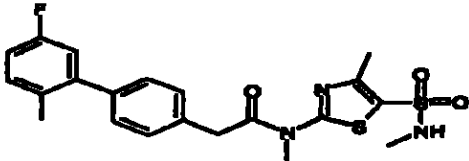
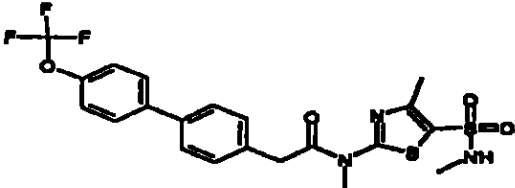
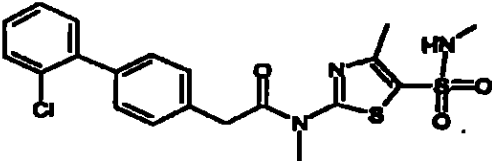
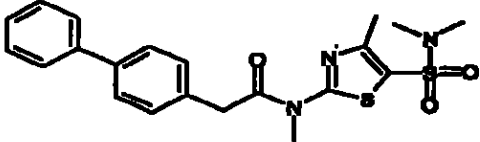
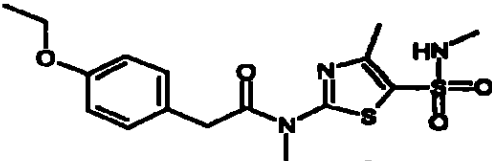
Rendimiento: 23,2 g (76,0%)

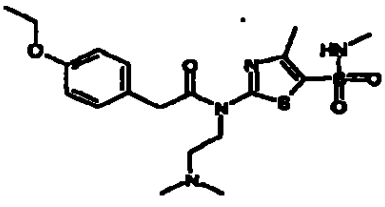
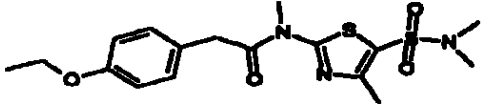
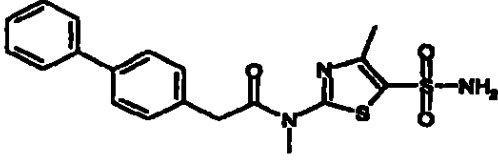
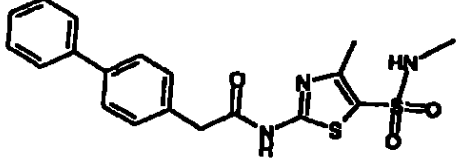
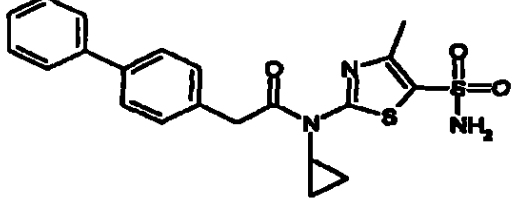
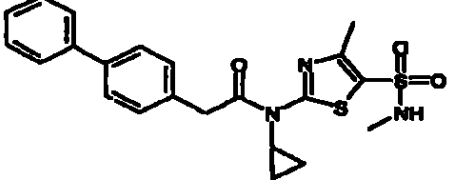
Pf: 211°C

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 2,58 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,13 - 7,46 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz; 2H), 7,56 (d, ancho, J = 8,1 Hz; 2H).

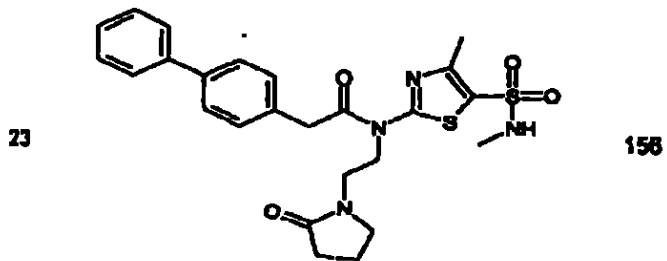
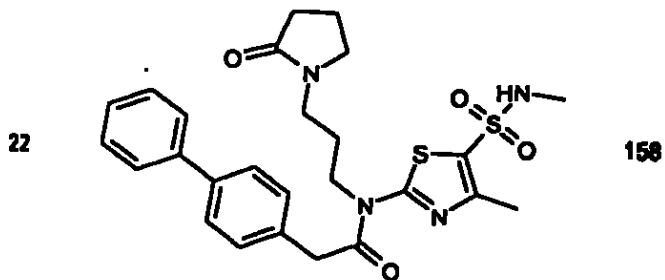
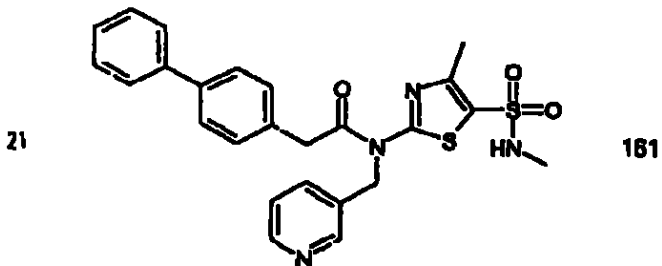
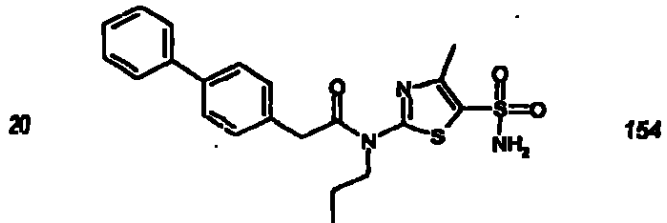
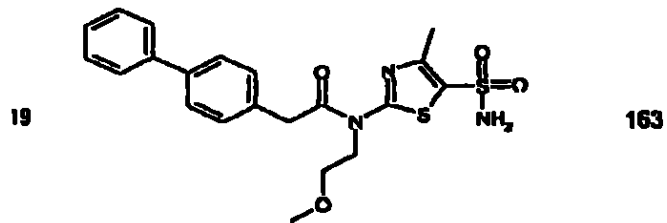
De forma análoga a las especificaciones anteriores se preparan los compuestos presentados en las siguientes tablas:

Ej.nº	Estructura	PF[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
1		186			
2		187			
3		170			
4		180			
5		154			
6		167			

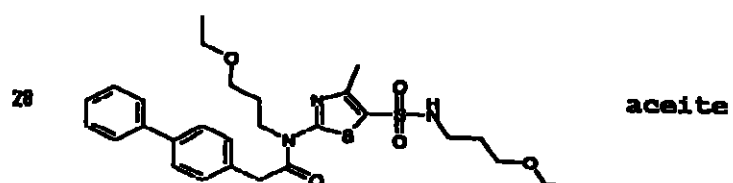
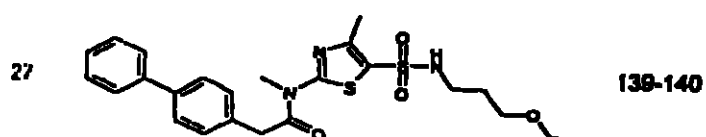
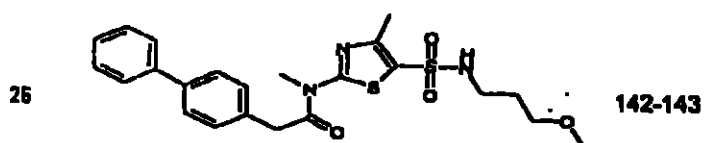
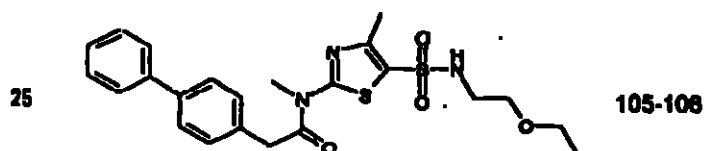
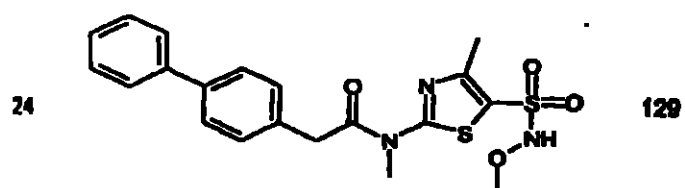
Ej. n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
7		192			
8		186			
9		108			
10		128			
11		184			
12		157			

Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
13		153			
14		154			
15		191			
16		133			
17		179			
18		202			

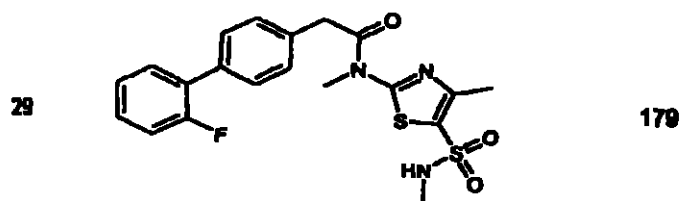
Ej. n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método



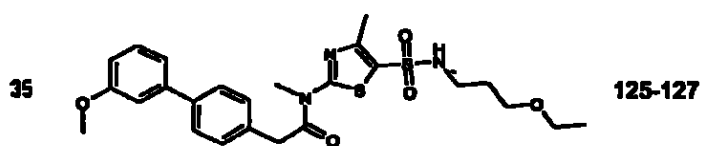
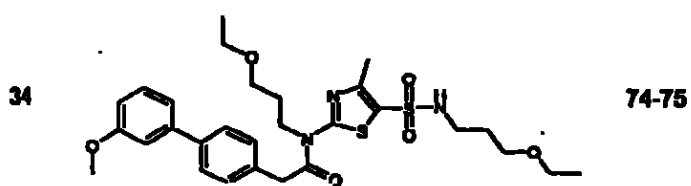
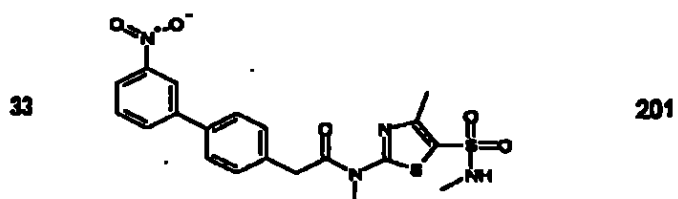
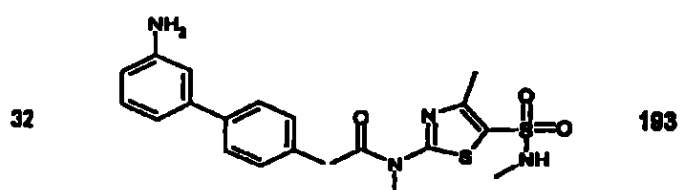
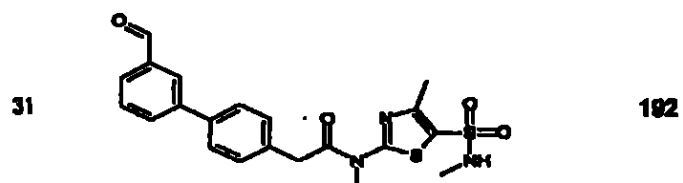
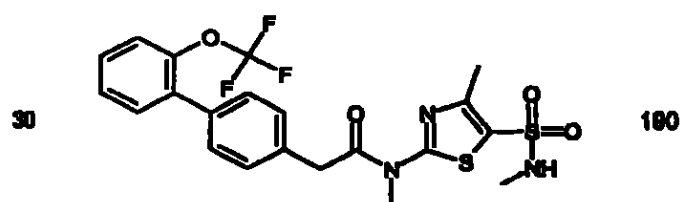
Ej.n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método



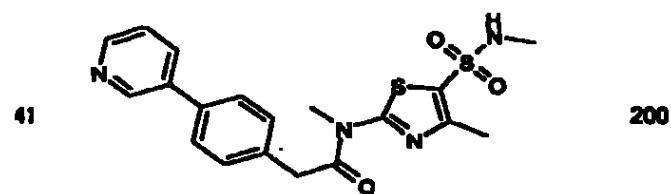
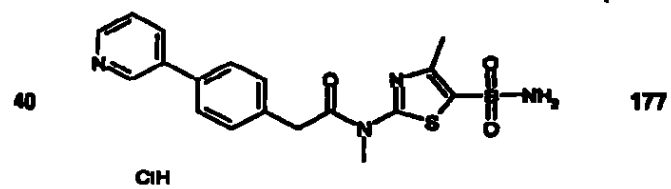
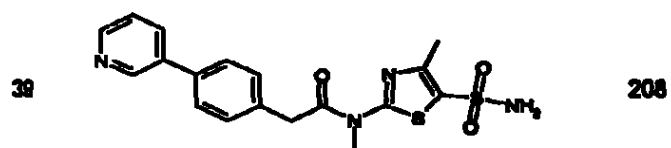
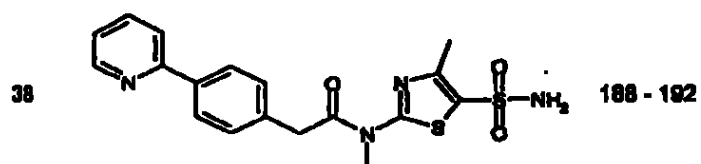
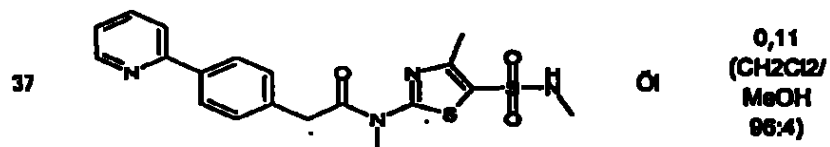
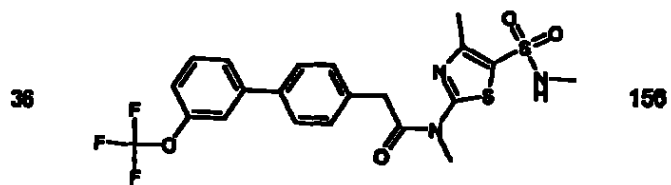
5,66 SKL-N1-1



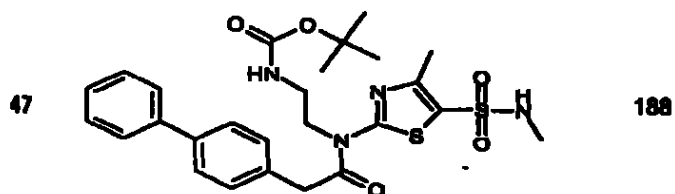
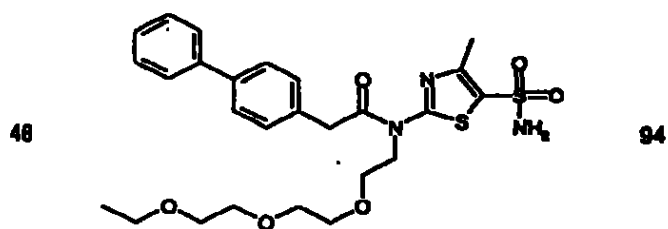
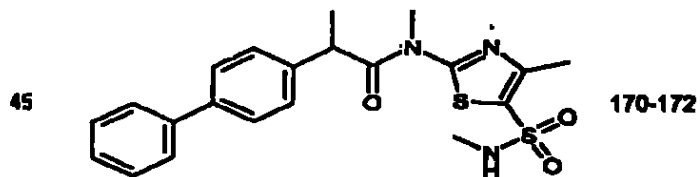
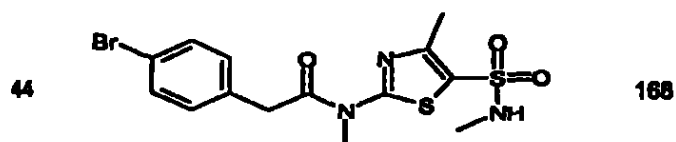
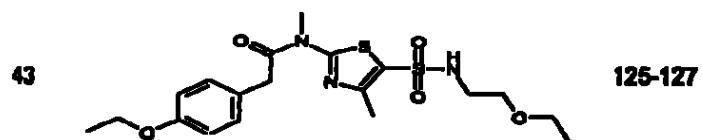
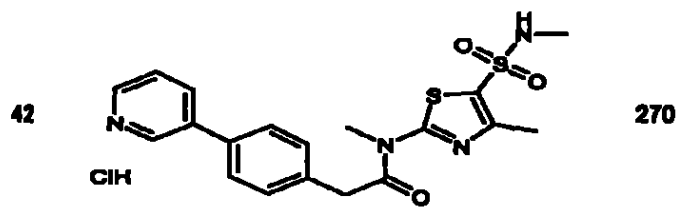
Ej. n° **Estructura** **Pf [°C]** **Valor Rf** **Rt [min]** **Método**

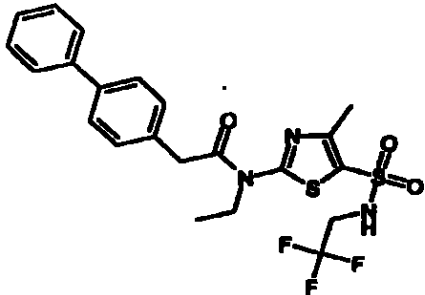
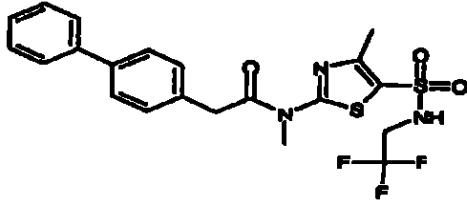
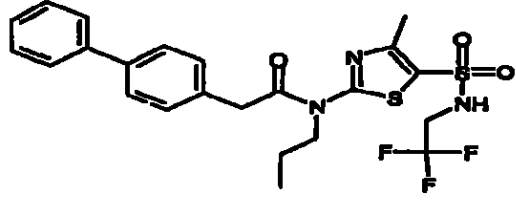
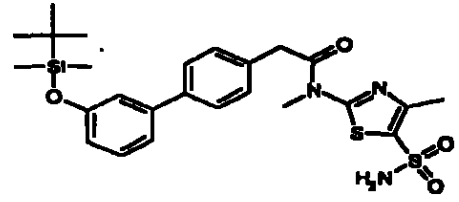
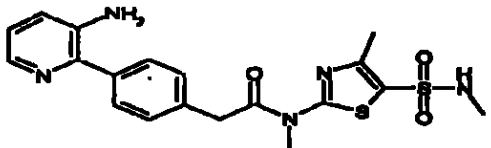


Ej. n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método

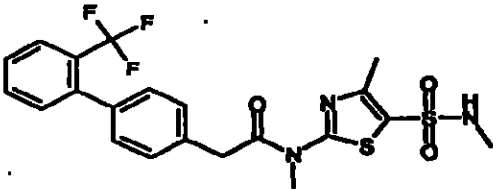
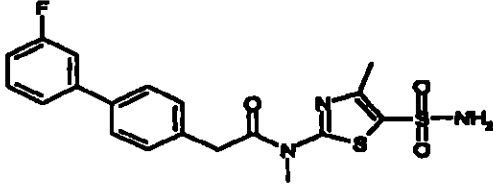
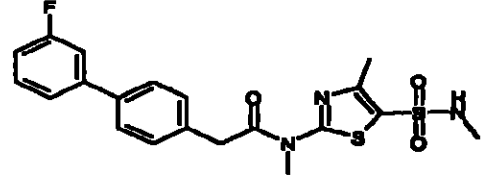
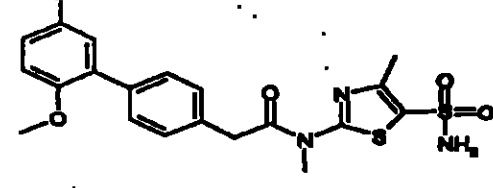
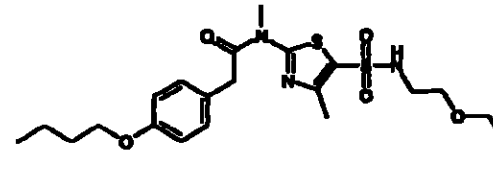
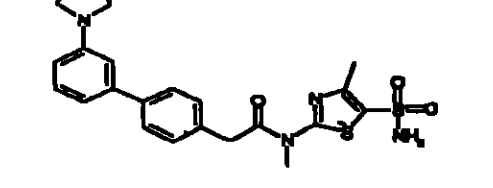


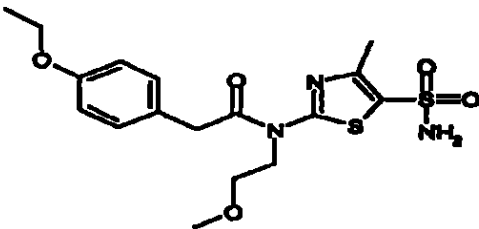
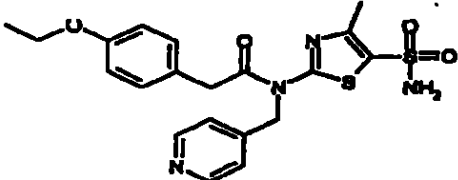
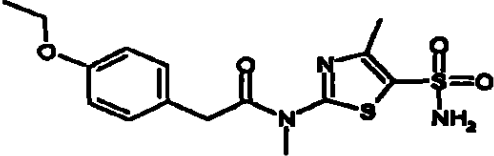
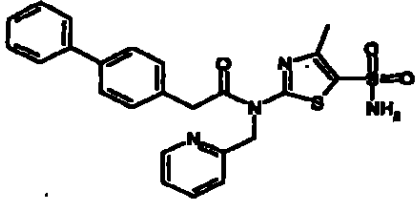
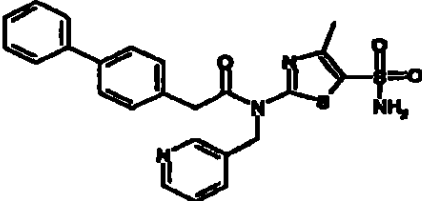
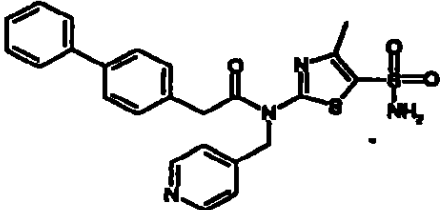
Ej.n° Estructura Pf[°C] Valor RF Rt[min]Método

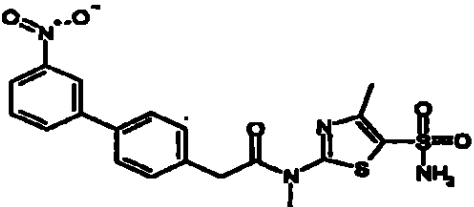


Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
48		152			
48		216			
50		108			
51		181			
52		80			

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
53			0,30 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 100 : 5)		
54				160	
55				130	
56				113	
57				211	
58				230	

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
59		202			
60		145			
61		190			
62		219			
63		66-70			
64		152			

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
65		165			
66		122			
67		168			
68		205			
69		189			
70		130			

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
71	 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CC(=O)N3C=C(C)SC3S(=O)(=O)N</chem>	202			

En las tablas anteriores el valor Rf indica el índice de retención en la cromatografía de capa fina en gel de sílice. SMKL-N1-1 hace referencia al siguiente método de EM-LC.

Método:

SMKL-N1

Tipo de aparato EM:	Finnigan MAT 900S
Ionización:	ESI positiva

Tipo de aparato HPLC:	TSP: P4000, AS3000, UV3000HR
Cabeza de la bomba:	Normal

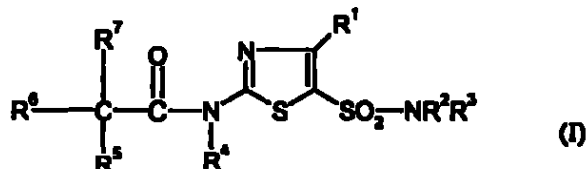
Columna:	Symmetry C 18
	150 mm x 2,1 mm 5 μ m
Firma proveedora:	Waters

Detector UV DAD:	210 nm					
Temperatura de la estufa:	40°C					
Gradiente:	Tiempo	A:%	B:%	C:%	D:%	Flujo
	0	10,0	45	45	--	0,6
	4	90	5	5	--	0,6
	9	90	5	5	--	0,6
	9,5	10,0	45	45	--	0,8
	11,5	10,0	45	45	--	0,8
	12	10,0	45	45	--	0,6

A:	CH_3CN
B:	$\text{HCl } 0,01\text{N}$
C:	H_2O
D:	--

Reivindicaciones

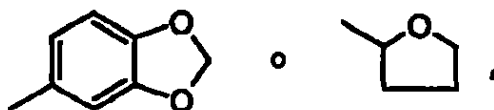
1. Compuestos de fórmula general (I):



en la cual

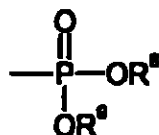
R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆); alcoxi- (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) o halógenoalquilo (C₁-C₆),

R² y R³ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o bifenilaminocarbonilo, o representan alquilo (C₁-C₆), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, amino, restos de fórmulas



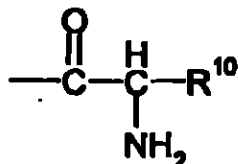
un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno, un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxí o alcoxi (C_1-C_6), o

representan un grupo de fórmula



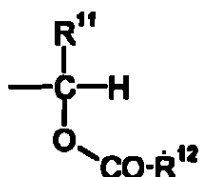
en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o

representa un grupo de fórmula

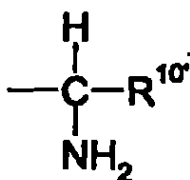


en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula



en la que $\text{R}^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenoilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

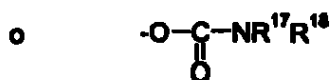
en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo,

en la que

R^{15} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

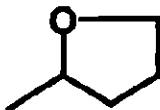
R^{16} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, trialquil (C_1-C_6) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C_1-C_6),
- Alcoxi (C_1-C_6) carbonilo,
- Alquiltio (C_1-C_6),
- Hidroxilo,
- Carboxilo,
- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltío (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de

nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{19} representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

2. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

3. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^2 y R^3 representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

4. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

5. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en la que R^5 representa hidrógeno.

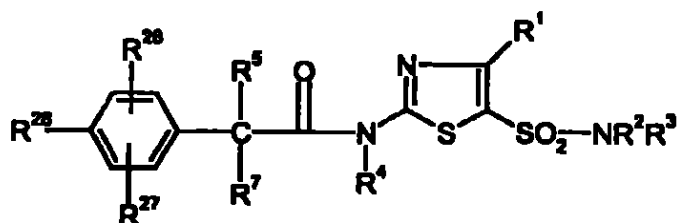
6. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 en la que

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcianoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6),

- halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, hidroxí, mono o dialquilamino (C₁-C₆), mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino y/o ciano, y
- Un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O.

7. Compuestos según la reivindicación 1 que presentan la siguiente fórmula:



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ son como se ha definido en la reivindicación 1,

R²⁶ y R²⁷ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, alquiltío (C₁-C₆), hidroxí, carboxilo, alcoxi (C₁-C₆) parcialmente fluorado con hasta 6

átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6), un grupo de fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$, en las que

R^{19} significa fenilo, que a su vez eventualmente está sustituido con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6), o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxí y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado . eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{28} representa arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxí, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxí, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, trialquil (C_1-C_6) sililoxí, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de

327 342

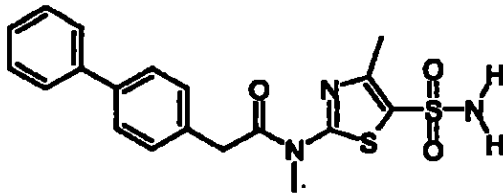
nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano, o

R²⁸

representa un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano

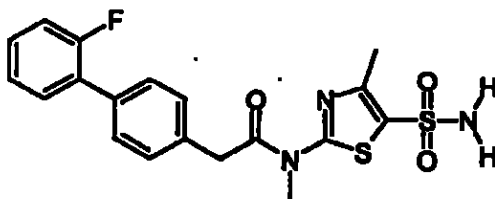
y sus sales.

8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



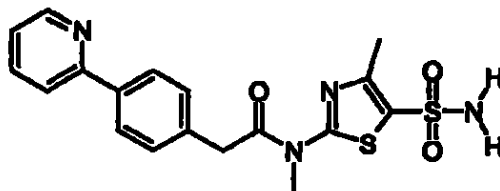
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



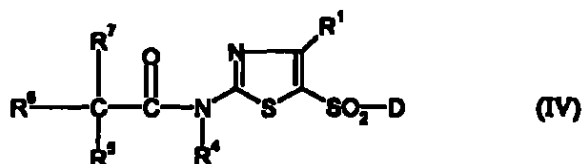
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Compuestos de fórmula general (IV)

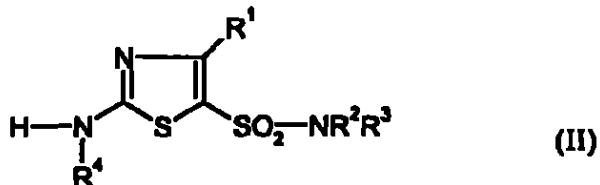


en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1 y D es un átomo de halógeno.

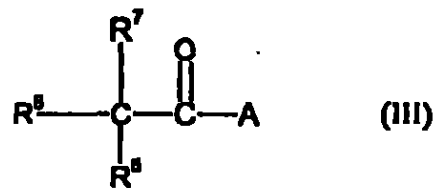
12. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)



en la cual

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado citado en la reivindicación 1, con compuestos de fórmula general (III)



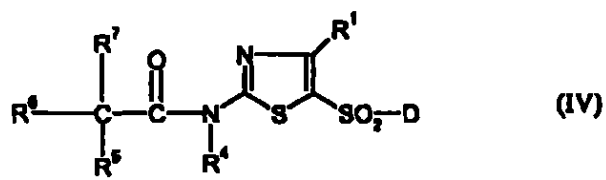
en la cual

A representa un grupo saliente, y

R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1,

en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o un coadyuvante, o

[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



en la que

33/244

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1 y D es un átomo de halógeno, preferentemente cloro,

con aminas de fórmula general (V):

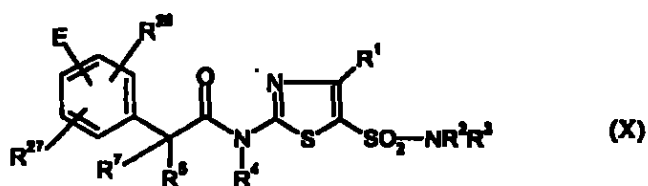


en la que

R^2 y R^3 tienen el significado citado en la reivindicación 1,

en disolventes inertes,

[C] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (X)



en la que

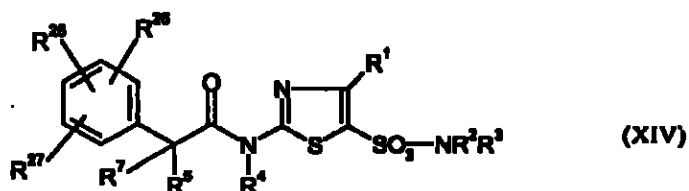
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y E es trifluorometanosulfonato o

halógeno, con ácidos borónicos o estannanos de fórmula general (XI):



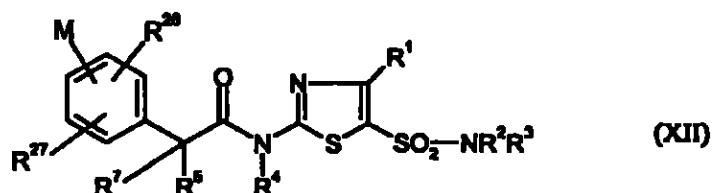
en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y M puede ser por ejemplo un grupo trialquil (C_1-C_6) estannilo, o un grupo ácido borónico, en disolventes inertes en presencia de catalizadores de paladio, eventualmente en presencia de bases, a temperaturas desde 50 hasta $140^{\circ}C$, dando compuestos de fórmula (XIV)



y

[D] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (XII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y M tiene el significado citado anteriormente, con trifluorometanosulfonatos o halogenuros de fórmula general (XIII):



en la que R^{28} tiene el significado anteriormente citado y E tiene el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, en presencia de catalizadores de paladio, eventualmente en presencia de bases, a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV).

13. Compuestos según la reivindicación 1 para su uso como medicamentos.

14. Composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento.

33A
~~34A~~

16. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas.

17. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas por herpesvirus.

18. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas con virus herpes simple.

19. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida para la producción de medicamentos.

20. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida para la producción de medicamentos.

21. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida para la producción de medicamentos.

22. Uso según la reivindicación 19, 20 ó 21 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en el hombre o en animales.

23. Uso según la reivindicación 19, 20 ó 21 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas por herpesvirus en el hombre o en animales.

24. Uso según la reivindicación 19, 20 ó 21 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas por herpes simple en el hombre o en animales.

Derivados de tiazolilamida

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a un procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antiviricos.

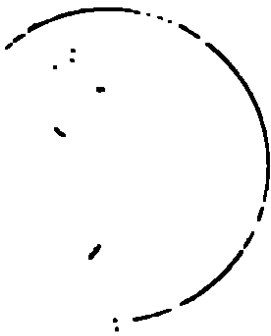
337 250



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 39 265.2 ✓
Anmeldetag: 11. August 2000 ✓
Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE
Bezeichnung: Thiazolylamid-Derivate
IPC: C 07 D und A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.



München, den 13. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihmayr

Thiazolylamid-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, nämlich Thiazolylamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

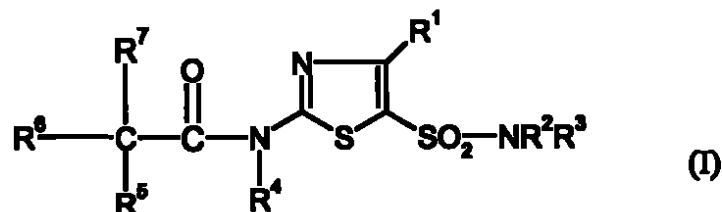
Aus der Publikation C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455 sind 2-Aminothiazol-5-sulfonamide bekannt. Außerdem werden in der deutschen Offenlegungsschrift 2101640 N-Thiazol-2-yl-amide und -harnstoffe mit einer herbiziden Wirkung beschrieben.

Die WO97/24343 betrifft Phenylthiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die WO99/42455 betrifft ebenfalls Phenylthiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die WO99/47507 betrifft 1,3,4-Thiadiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, bei denen es sich Thiazolylamid-Derivate der allgemeinen Formel (I) handelt:

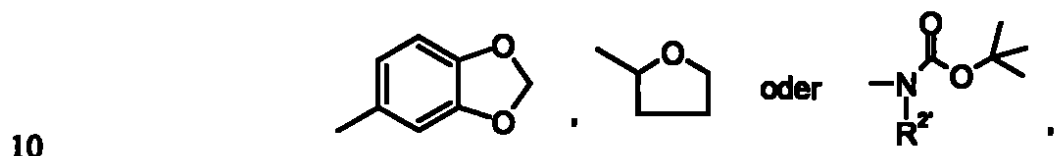


in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Amino- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl oder Halogen- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Biphenylaminocarbonyl stehen, oder

5 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Tri- (C_1-C_6) -alkylsilyloxy, Resten der Formel



worin $R^{2'}$ für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

15 einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann,

20 einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und (C_6-C_{10}) -Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

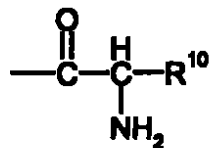
für eine Gruppe der Formel



stehen, worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden voneinander sind und für Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen, oder

für eine Gruppe der Formel

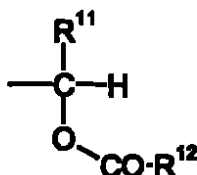
5



steht, worin R^{10} die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

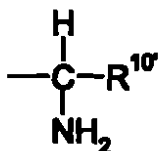
10

für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{11} für (C₁-C₄)-Alkyl steht, und R^{12} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder für eine Gruppe der Formel

15



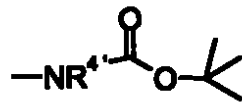
steht, worin $R^{10'}$ die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

20

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht, oder

5 R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl,



, worin $R^{4'}$ für Wasserstoff steht,

10 $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, worin n 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl und $-NR^{13}R^{14}$ besteht,

15 worin R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylamino (C_1-C_6) alkyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl bedeuten, oder

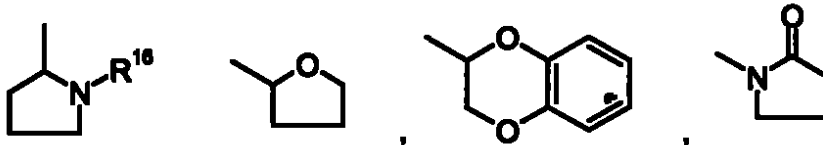
20 R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6 gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{15}$ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,

worin

25 R^{15} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, oder

30 R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann, oder durch

Reste der Formeln



oder $\text{-O-C(=O)-NR}^{17}\text{R}^{18}$ substituiert ist,

5

worin

R^{16} Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl bedeutet,

10

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ Alkyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryl bedeuten, wobei zuvor genanntes $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl und $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy und Halogen besteht,

15

R^5 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, Halogen, Amino, Mono- oder $\text{Di}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylamino oder für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkanoylamino steht,

20

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

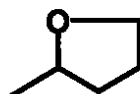
- Halogen,
- $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkanoyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,

25

5 Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl, Halogen-(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Tri-(C₁-C₆)-alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

10

- (C₁-C₆)-Alkoxy,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₆)-Alkylthio,
- Hydroxy,
- 15 - Carboxyl,
- partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,
- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

20

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6- gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl, Halogen-(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-

25

30

gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

- 5 - einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-
gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono-
oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten
ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
10 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl
und Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,
- (C₂-C₆)-Alkenyl

und Gruppen der Formeln

- 15 - -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³,
- Carbazol, Dibenzofuran oder Dibenzothiophen,
- Xanthen oder 9,10-Dihydroacridin
besteht, ..

20

worin R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine
Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist,

worin

- 25 R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-
Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

oder

30

R¹⁹ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach
durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C_1-C_6)-alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C_1-C_6)-Acyl oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,

5

wobei zuvor genanntes (C_1-C_6)-Alkyl gegebenenfalls durch (C_1-C_6)-Alkoxy, (C_1-C_6)-Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

10

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

15

R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,

und R^7 die Bedeutung von R^5 aufweisen kann und mit dieser gleich oder verschieden sein kann,

20

und deren Salze.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

30

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die Erfindung schließt in ihrem Umfang auch solche Verbindungen ein, die erst im Körper zu den eigentlichen Wirkstoffen der Formel (I) umgewandelt werden (sogenannte Prodrugs).

(C₁-C₆)-Alkyl steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-(C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt:

Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ((C₁-C₃)-Alkyl).

- 5 Halogen(C₁-C₆)-alkyl steht zweckmäßig für eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe, die wie oben definiert sein kann, und die 1 bis 3 Halogenatome, nämlich F, Cl, Br und/oder I, bevorzugt Chlor oder Fluor, als Substituenten aufweist, beispielsweise seien erwähnt Trifluormethyl, Fluormethyl etc.
- 10 Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl steht zweckmäßig für eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe, die wie oben definiert sein kann, und die 1 bis 3 Hydroxygruppen als Substituenten aufweist, beispielsweise seien erwähnt Hydroxymethyl etc.
- 15 (C₂-C₆)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethenyl, n-Prop-2-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.
- 20 (C₁-C₆)-Alkoxy steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-(C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen-(C₁-C₃).
- 25 Halogen-(C₁-C₆)-alkoxy steht zweckmäßig für einfach oder mehrfach halogensubstituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy. Bezüglich des (C₁-C₆)-Alkoxy-Anteils sowie der Definition von Halogen sei auf die obige Definition verwiesen. Beispielsweise schließt Halogen-(C₁-C₆)-alkoxy ein oder mehrfach partiell chloriertes und/oder fluoriertes oder
- 30 perfluoriertes (C₁-C₆)Alkoxy ein wie Trifluormethoxy, Fluormethoxy, Chlormethoxy, Pentafluorethoxy, Trifluormethylmethoxy etc. ein.

5 Partiell fluoriertes (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, noch bevorzugter 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Fluoratomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy, die jeweils ein bis 4 Fluoratome aufweisen. Besonders bevorzugt sind (1,3-Difluorprop-2-yl)-oxy und 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy.

10

(C₁-C₆)-Alkylthio steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-(C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃)-Alkylthio.

15

(C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-(C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-(C₁-C₄).

20

25 Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl zweckmäßig steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für eine Carbamoylgruppe (H₂N-CO-), in der ein oder beide Wasserstoffatome durch eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe ersetzt sind. Bezüglich der Definition der (C₁-C₆)-Alkylgruppe sei auf die obigen Erläuterung von (C₁-C₆)-Alkyl verwiesen. Beispielsweise seien erwähnt Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl etc.

30

Mono- oder Di- (C₁-C₆)-acylamino steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für eine Aminogruppe (H₂N-), in der ein oder beide Wasserstoffatome durch eine (C₁-C₆)-Acylgruppe ersetzt sind. Bezüglich der Definition der (C₁-C₆)-Acylgruppe sei auf die obigen Erläuterung von (C₁-C₆)Acyl verwiesen. Beispielsweise seien
5 erwähnt (C₁-C₆)Alkanoyl, wie in der Definition von (C₁-C₆)Acyl erwähnt.

(C₁-C₆)-Alkylsulfoxy stellt zweckmäßig eine (C₁-C₆)-Alkyl-S(=O)-Gruppe dar, wobei bezüglich der (C₁-C₆)-Alkylgruppe auf die diesbezügliche obige Definition verwiesen werden kann.

10

(C₁-C₆)-Alkylsulfonyl stellt zweckmäßig eine (C₁-C₆)-Alkyl-SO₂-Gruppe dar, wobei bezüglich der (C₁-C₆)-Alkylgruppe auf die diesbezügliche obige Definition verwiesen werden kann.

15 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₆)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:
20 Formyl, Acetyl, Ethanoyl, Propanoyl, Isopropanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl und Pentanoyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Ethanoyl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Bedeutung von (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht entsprechend zweckmäßig für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl.
25

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5 (C₁-C₅)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für Formyl, sowie (C₁-C₅)-Alkylcarbonylgruppen, (C₁-C₅)-Alkyl eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen sein kann, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl.

10 Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl.

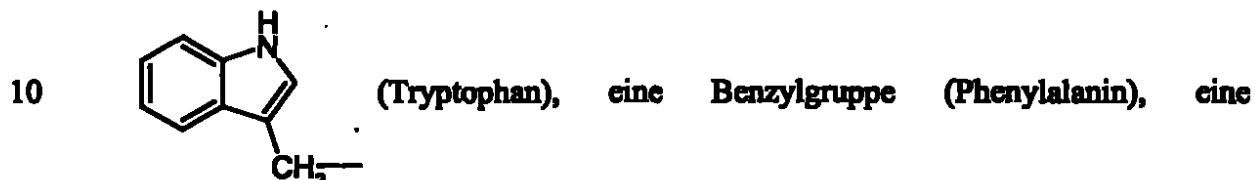
15 Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Benzimidazolyl.

20 Ein 5- bis 6-gliedriger über ein Stickstoffatom gebundener gesättigter Heterocyclus, der aus zwei Substituentengruppen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden kann, und der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einem Rest der Formel -NR¹⁵, worin R¹⁵ wie oben definiert ist, enthalten kann, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Methylpiperazinyl, Thiomorpholinyl oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl und
25 Thiomorpholinyl.

30 Ein gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundener 3- bis 8- gliedriger gesättigter oder ungesättigter, nicht aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O schließt z.B. die oben genannten 5- bis 6-gliedrigen über ein Stickstoffatom gebundenen gesättigten Heterocyclen ein sowie 3-, 7- und 8-gliedrige Heterocyclen, wie z.B. Aziridine (z.B. 1-Azacyclopropan-1-yl),

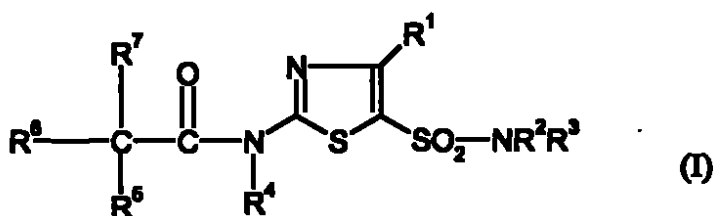
Azetidine (z.B. 1-Azacyclobutan-1-yl) und Azepine (z.B. 1-Azepan-1-yl) ein. Die ungesättigten Vertreter können 1 bis 2 Doppelbindungen im Ring enthalten.

- 5 Die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure in der Bedeutung von R^{10} schließt beispielsweise ein: Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), 2-Methyl-propan-1-yl (Leucin), 1-Methyl-propan-1-yl (Isoleucin), eine Propan-1,3-diyl-Gruppe, die mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe verbunden ist (Prolin), eine 2-Hydroxypropan-1,3-diyl-Gruppe, die mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe verbunden ist (Hydroxyprolin), eine Gruppe der Formel



- Methylthioethylgruppe (Methionin), Hydroxymethyl (Serin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), 1-Hydroxy-ethan-1-yl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Carbamoylmethyl (Asparagin), Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure), Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin),
 15 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), 3-Ureidopropan-1-yl (Citrullin), Mercaptoethyl (Homocystein), Hydroxyethyl (Homoserin), 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl (Hydroxylysin), 3-Amino-propan-1-yl (Ornithin), etc.

- 20 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1:



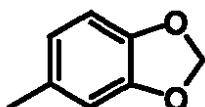
in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Amino (C_1-C_6) alkyl oder Halogen (C_1-C_6) alkyl steht,

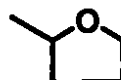
5 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Biphenylaminocarbonyl stehen, oder

für (C_1-C_6) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Resten der Formel

10



oder



einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann,

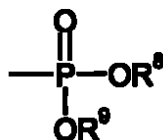
15

einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und

(C_6-C_{10}) -Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

20

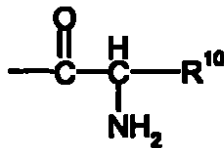
für eine Gruppe der Formel



25

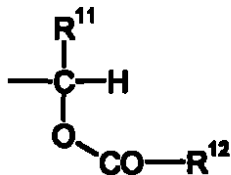
stehen, worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden voneinander sind und für Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl stehen, oder

für eine Gruppe der Formel



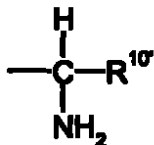
steht, worin R^{10} die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

5 für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{11} für $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht, und R^{12} für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder für eine Gruppe der Formel

10



steht, worin $\text{R}^{10'}$ die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

15

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

20

R^4 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Acyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkenyl, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl steht, oder

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) Acyl, (C_1-C_6) Alkoxy,

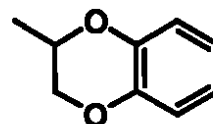
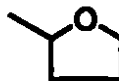
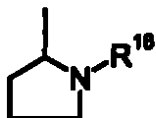
$-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, worin n 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl und $-NR^{13}R^{14}$ besteht,

worin R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylamino (C_1-C_6) alkyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl bedeuten, oder

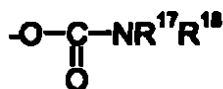
R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{15}$ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,

worin R^{15} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, oder

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann, oder durch Reste der Formeln



oder



substituiert ist,

worin

R^{16} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

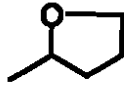
5 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl bedeuten, wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl und (C_6-C_{10}) -Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy und Halogen besteht,

10 R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, Amino, Mono- oder Di (C_1-C_6) -Alkylamino oder für (C_1-C_6) -Alkanoylamino steht,

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

- 15 - Halogen,
 - (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, (C_1-C_6) Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl,
 20 Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkanoylamino, (C_1-C_6) Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6) Alkylsulfoxy, (C_1-C_6) Alkylsulfonyl, Tri (C_1-C_6) alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono-
 25 oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
 - (C_1-C_6) -Alkoxy,
 - (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl,
 - (C_1-C_6) -Alkylthio,
 30 - Hydroxy,
 - Carboxyl,

- partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,
- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

- 5
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- 10
- 15

- 20
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkyl und Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,
- 25

und Gruppen der Formeln

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³

besteht,

worin R^{19} Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{24}R^{25}$ substituiert ist,

5

worin

R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten,

10

oder

R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

15

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Acyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

20

wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

25

R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

30

und R^7 die Bedeutung von R^5 aufweisen kann und mit dieser gleich oder verschieden sein kann,

und deren Salze.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) 1, worin R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch, worin R^5 für Wasserstoff steht.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

20

- Halogen,
- (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, Hydroxy, Mono- oder Di (C_1-C_6) alkylamino, Mono- oder Di (C_1-C_6) -Alkanoylamino, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonylamino, und/oder Cyano substituiert sein kann, und

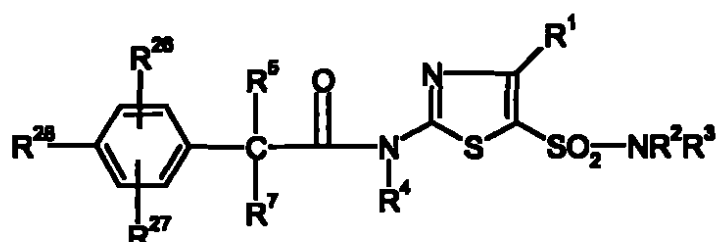
25

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 2 Halogenatome substituiert sein kann,

30

besteht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen, die die folgende Formel aufweisen:



worin

10

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^7 wie im Anspruch 1 definiert sind,

R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, partiell fluoriertes (C_1-C_6) -Alkoxy mit bis zu 6 Fluor-
atomen, (C_1-C_6) -Alkyl, eine Gruppe der Formeln $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ oder $-CO-NR^{22}R^{23}$ stehen, worin

R^{19} Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{24}R^{25}$ substituiert ist,

worin

R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten, oder

R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

5

wobei zuvor genanntes (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyl, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

10

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

15 **R²² und R²³** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

R²⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl steht, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl, Halogen-(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl-amino, (C₁-C₆)-Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Tri-(C₁-C₆)-alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann, oder

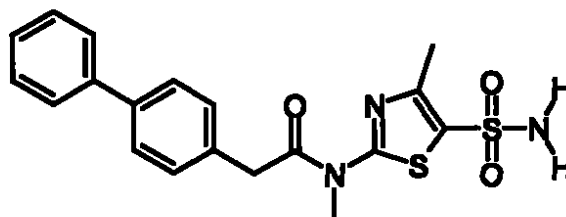
20

25

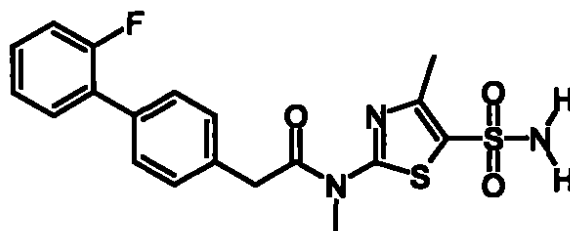
30

- R²⁸** für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- und deren Salze.

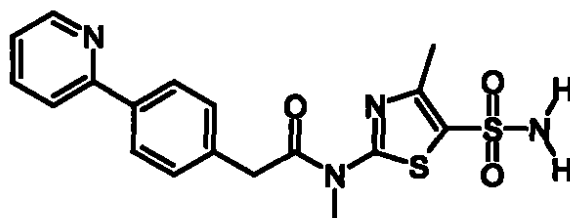
Besonders bevorzugt sind z.B. die Verbindung N-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-methylacetamid der Formel:



die Verbindung N-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2'-fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-methylacetamid der Formel:



sowie die Verbindung N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]acetamid der Formel:

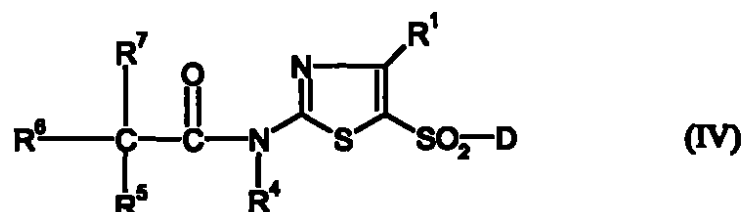


5

und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

10



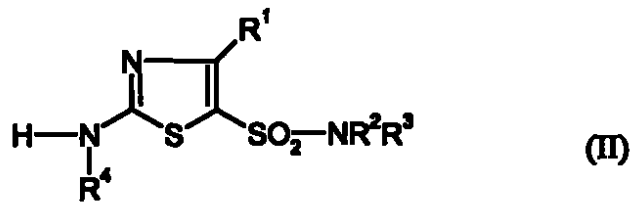
worin

15 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die für die Formel (I) angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom ist.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

20

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

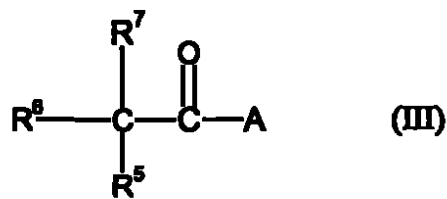


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



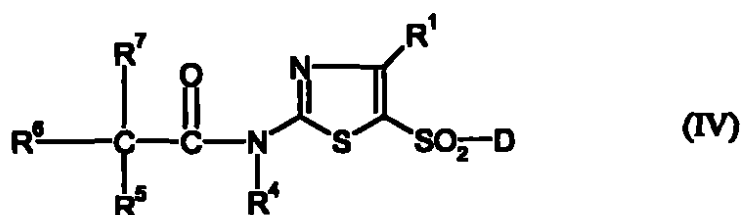
in welcher

10

A für eine Abgangsgruppe, wie z.B. Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Hydroxy steht, und R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

15

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



20

worin

R^1, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor ist, mit Aminen der allgemeinen Formel (V):

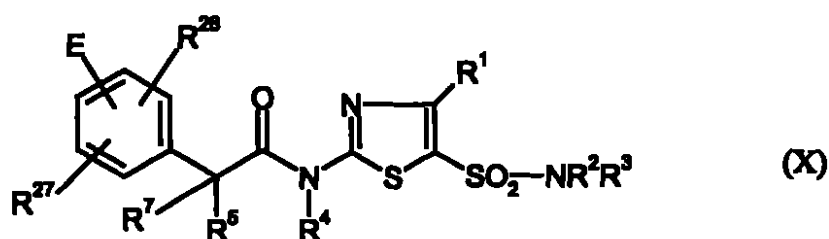


worin

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

10

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



15

worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^{26}$ und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und E Trifluormethansulfonat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod ist, mit Boronsäuren oder Stannanen der allgemeinen Formel (XI):

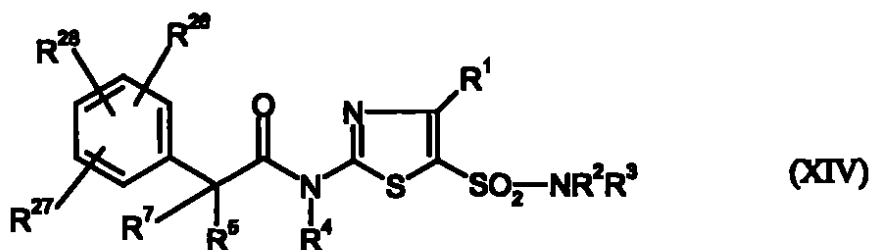
20



25

worin

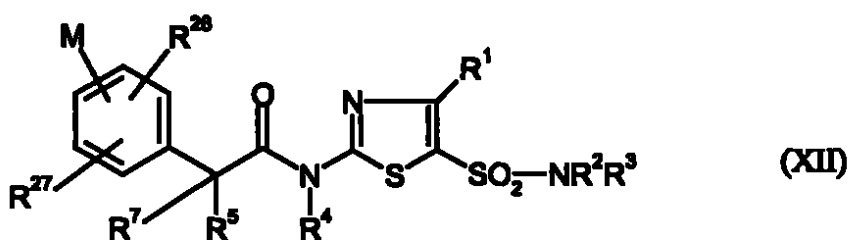
5 R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und M beispielsweise eine $\text{Tri}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylstannyl}$ gruppe, wie eine Trimethylstannylgruppe oder eine Boronsäuregruppe sein kann, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, z.B. Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0), ggf. in Anwesenheit von Base, z.B. Kaliumphosphat bei Temperaturen von 50 – 140 °C zu Verbindungen der Formel (XIV)



umsetzt, und

10

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



15

worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^{26}$ und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und M die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Trifluormethansulfonaten oder Halogeniden der allgemeinen Formel (XIII):

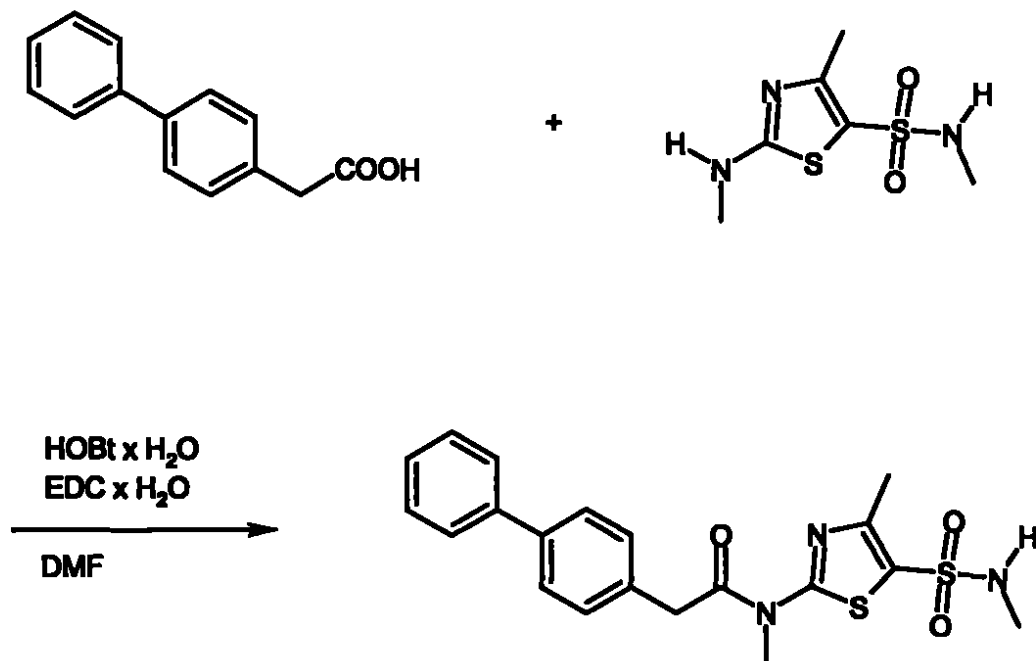
20



worin

5 R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und E die oben angegebene Bedeutung besitzt, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, z.B. Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0), ggf. in Anwesenheit von Base, z.B. Kaliumphosphat bei Temperaturen von 50 – 140 °C zu Verbindungen der Formel (XIV) umsetzt.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren [A] kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



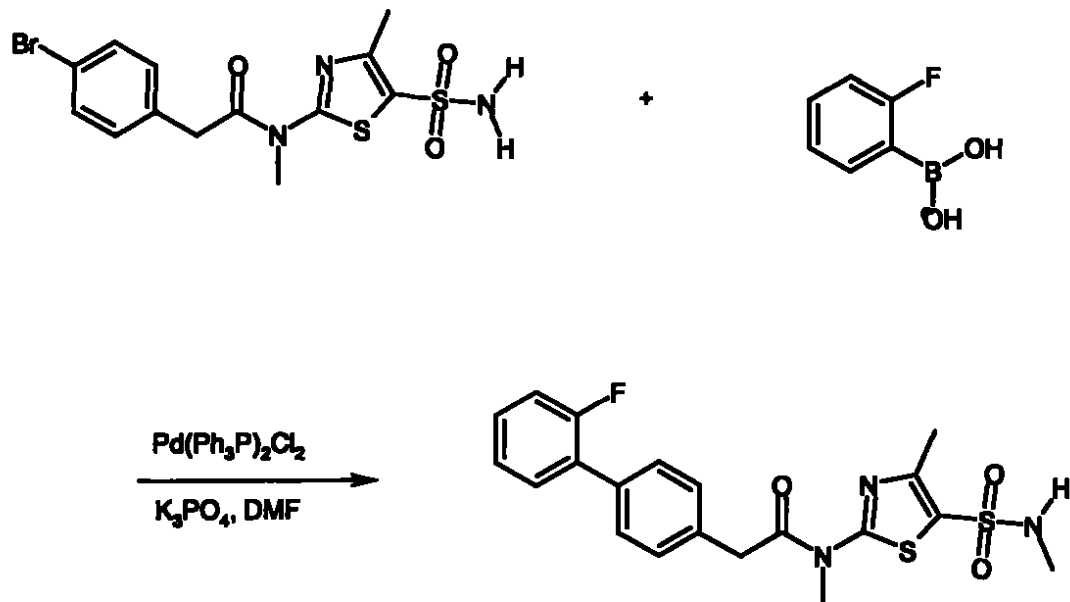
Hierin bedeuten:

15 HOBt: 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

EDC: *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid x HCl

DMF: *N,N*-Dimethylformamid

20 Das erfindungsgemäße Verfahren [C] kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

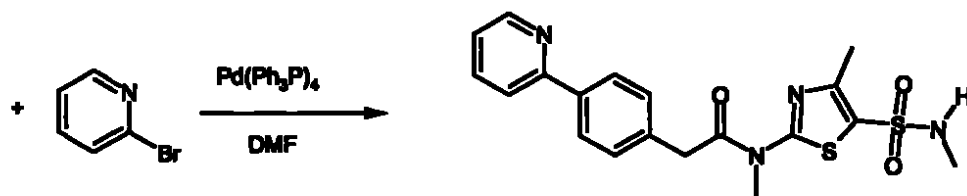
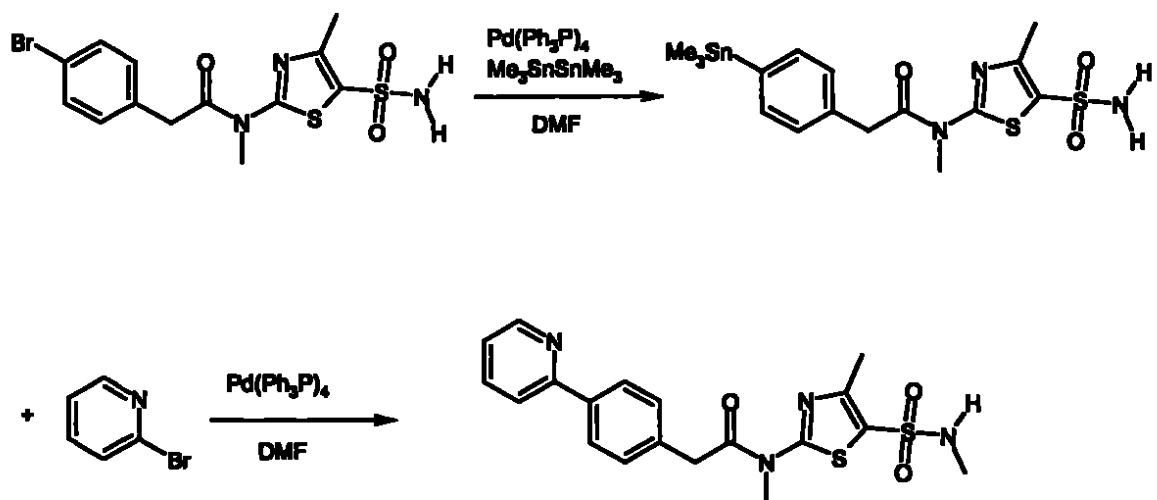


Hierin bedeutet:

DMF: *N,N*-Dimethylformamid

5

Das erfindungsgemäße Verfahren [D] kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



10

Hierin bedeutet:

DMF: *N,N*-Dimethylformamid

Als Lösemittel für die Verfahren [A], [B], [C] und [D] eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid (DMF) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist DMF.

10

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren [A] können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Morpholin. Bevorzugt ist Triethylamin.

15

Als Hilfsmittel eignen sich an sich bekannte Dehydratisierungs- bzw. Kupplungsreagenzien, wie beispielsweise Carbodiimide, wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol (CDI) oder Isobutyl-chloroformiat, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat, oder Phosphorverbindungen wie Propanphosphonsäureanhydrid, Phosphorsäurediphenylesterazid, Benzotriazolyl-*N*-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat (BOP), oder Uronium-Verbindungen wie *O*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HBTU), oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen wie *N*-Hydroxysuccinimid oder *N*-Hydroxybenzotriazol.

20

25

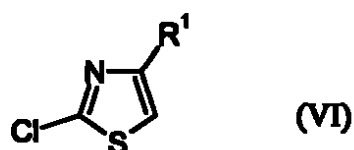
30

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (III) ein.

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -30°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, durchgeführt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

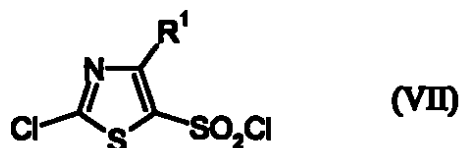


in welcher

15

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung mit dem System Chlorsulfonsäure/ SOCl_2 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



20

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

25

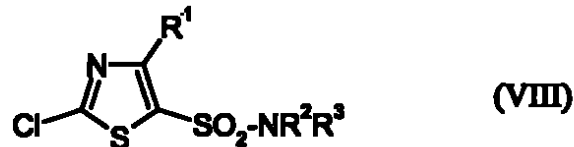
überführt, anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

10

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, und in einem letzten Schritt eine Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel (IX)

15



in welcher

20 R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, aber nicht Wasserstoff ist,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base durchführt.

25 Die Reaktion mit Chlorsulfonsäure/ SO_2Cl erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Ethers.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (V) eignen sich Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol. Bevorzugt ist Methanol.

- 10 Die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (V) erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Ethers.

- 15 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 20 Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) erfolgt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether. Bevorzugt ist Methanol.

- 25 Als Basen können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise organische Amine (Tri(C₁-C₆)alkylamine, wie Triethylamin), oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Bevorzugt ist Triethylamin.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII) ein.

- 30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind teilweise bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar [vgl. Hantzsch, Chem. Ber. 1927, 60, 2544].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) und (VIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

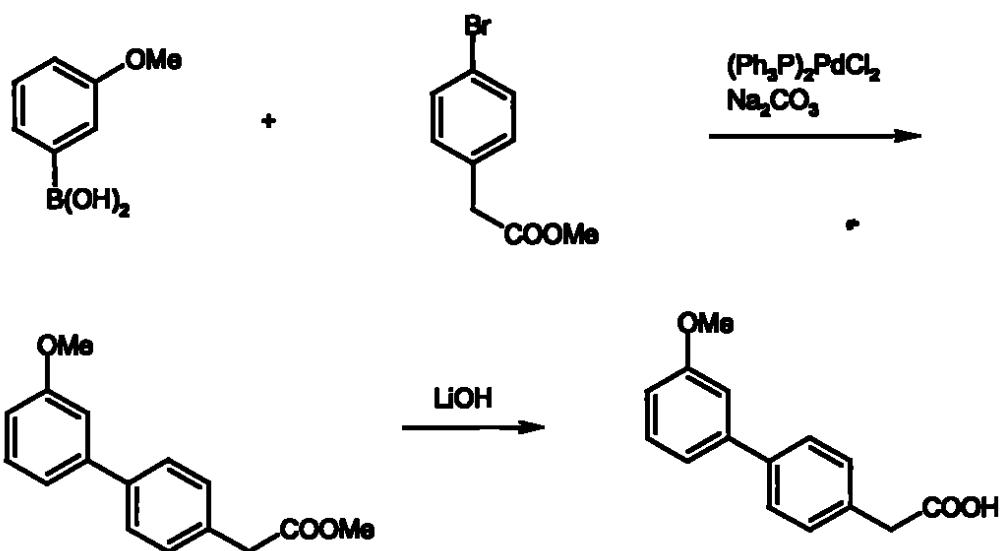
5 Amine der allgemeinen Formeln (V) und (IX) sind bekannt.

Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Verfahren herstellen.

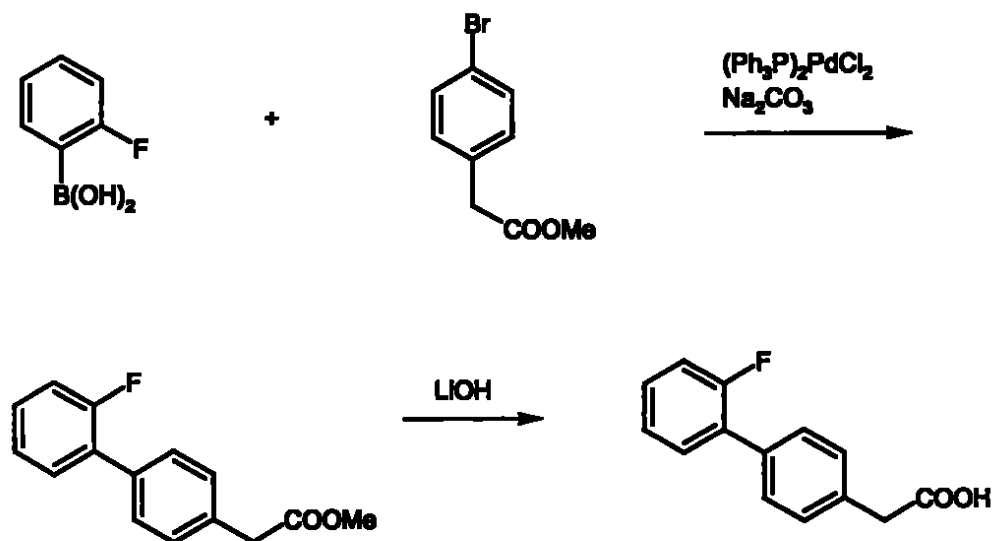
10 Biphenylmethylcarbonsäure- bzw. Biphenylelessigsäurederivate der Formel (III) lassen sich in an sich bekannter Weise durch Übergangsmetallkatalysierte, beispielsweise palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen, wie z.B. der Suzuki- oder Stille-Kupplung herstellen. Die Pyridylphenylmethylcarbonsäurederivate der Formel (III) sind literaturbekannt (siehe z.B. M. Artico et al. in *Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27,
15 219-228) oder lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen. Die folgenden Reaktionsschemata A, B, C und D illustrieren beispielhaft die Synthese von Biphenylelessigsäurederivaten aus den entsprechenden Boronsäuren sowie die Synthese von Pyridylphenylelessigsäurederivaten aus den entsprechenden Stannylverbindungen:

20

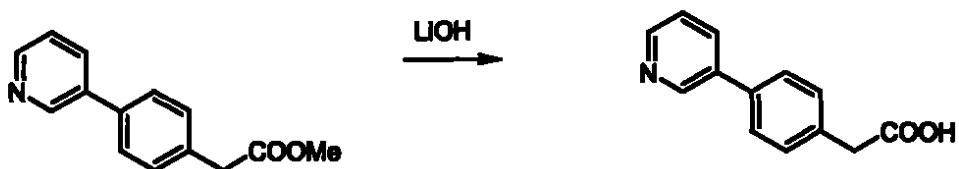
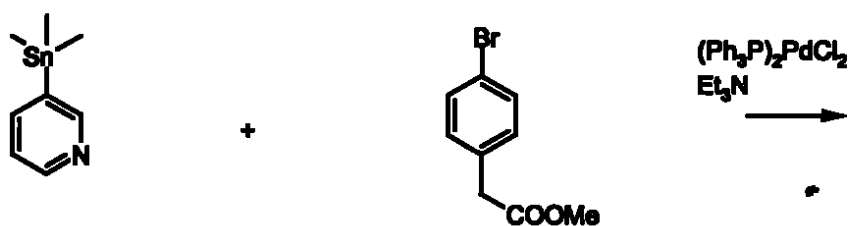
A:



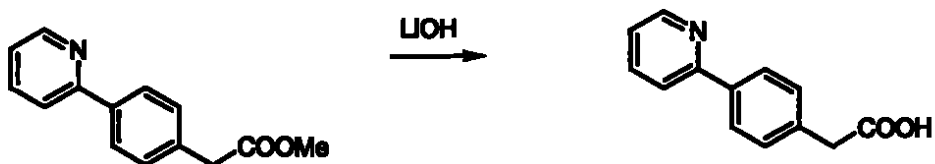
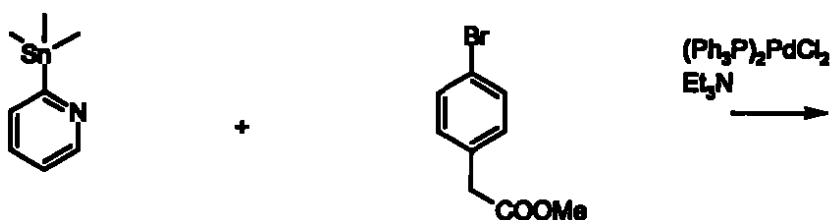
B:



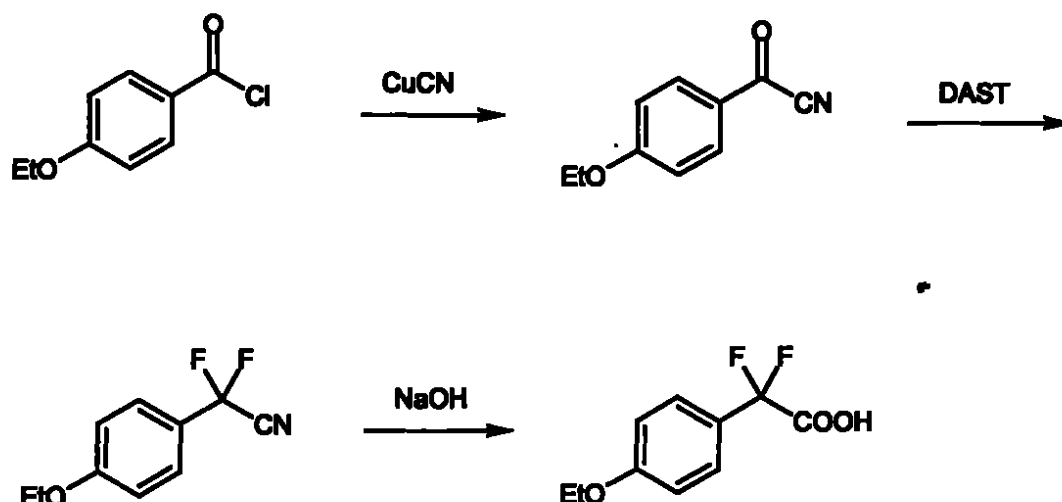
C:



D:



5 Verbindungen der Formel (III), in denen R^5 und R^7 zum Beispiel Fluor ist, lassen sich nach dem im folgenden Reaktionsschema gezeigten Verfahren herstellen:



Die Fluorierung mit DAST (N,N-Diethylaminoschwefeltrifluorid) erfolgt dabei gemäß J. Fluor. Chem. 61, 1993, 117.

5

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindungen der Formel (I) Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.

10

Die Erfindung betrifft ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Mischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfaßt.

15

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) 1 zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention viraler Infektionen, wie Herpes Viren, insbesondere Herpes Simplex-Viren.

20

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivaten, bevorzugt von N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid-Derivaten, noch bevorzugter von N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere die Verwendung der genannten Derivate zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder

Tieren, wie durch Herpes-Viren, insbesondere durch Herpes Simplex-Viren. N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivate, N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid-Derivate bzw. N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid-Derivate meint hier solche Verbindungen, die aus der Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome aus N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid, N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid bzw. N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid ableiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe Herpes viridae, besonders gegenüber den Herpes Simplex Viren (HSV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes-Viren, insbesondere Erkrankungen, die durch Herpes Simplex Viren hervorgerufen werden.

In vitro-Aktivität

Viren und Zellen:

HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F oder HSV-2G) wurde auf Vero-Zellen (ATCC CCL-81) unter folgenden Bedingungen vermehrt: Die Zellen wurden in M199 Medium (5 % fötales Kälberserum, 2 mM Glutamin, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml streptomycin) in Zellkulturflaschen bei 37°C und 5 % CO₂ gezüchtet. Die Zellen wurden zweimal pro Woche jeweils 1:4 gesplittet. Für die Infektion wurde das Medium abgenommen, die Zellen mit „Hank's solution“ gewaschen, mit 0.05 %Trypsin, 0.02 %EDTA (Seromed L2143) abgelöst und mit einer Dichte von 4×10^5 Zellen pro ml unter den oben genannten Bedingungen für 24 Stunden inkubiert. Dann wurde das Medium abgenommen und die Viruslösung mit einer m.o.i von < 0.05 in einem Volumen von 2 ml pro 175 cm² Oberfläche dazugegeben. Nach einstündiger Inkubation unter den genannten Bedingungen wurde das Medium auf ein Volumen von 50 ml pro 175 cm² -Flasche aufgefüllt. 3 Tage nach Infektion

zeigten die Kulturen deutliche Zeichen eines zytopathischen Effektes. Das Virus wurde durch zweimaliges Frieren (-80°C) und Tauen (37°C) freigesetzt. Der Zelldebris wurde durch Zentrifugation (300g, 10min, 4°C) abgetrennt und der Überstand in Aliquots bei -80°C weggefroren.

5

Der Virustiter wurde über einen Plaque-Assay bestimmt. Dafür wurden Verozellen in einer Dichte von 4×10^5 Zellen pro Vertiefung in 24 well Platten ausgesät und nach 24 Stunden Inkubation (37°C , 5 % CO_2) mit Verdünnungen des Virusstocks von 10^{-2} bis 10^{-12} (100 μl Inokulum) infiziert. 1 Stunde nach Infektion wurde das Medium
10 abgenommen und die Zellen mit 1 ml Overlay-Medium (0.5% Methylcellulose, 0.225 Natriumbikarbonat, 2 mM Glutamin, 100 IU/ml Penicillin, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Streptomycin, 5 % fötales Kälberserum in MEM-Eagle Medium mit Earl's Salz) überschichtet und für 3 Tage inkubiert. Im Anschluß wurden die Zellen mit 4 %
15 Formalin für 1 Stunde fixiert, mit Wasser gewaschen, mit Giemsa (Merck) für 30 min gefärbt und im Anschluß gewaschen und getrocknet. Mit einem Plaqueviewer wurde der Virustiter bestimmt. Die für die Experimente verwendeten Virusstocks hatten einen Titer von $1 \times 10^6/\text{ml}$ – $1 \times 10^8/\text{ml}$.

Die Anti-HSV-Wirkung wurde in einem Screening-Testsystem in 96-Well-Mikrotiterplatten unter Zuhilfenahme von diversen Zelllinien neuronalen, lymphoiden und
20 epithelialen Ursprungs wie zum Beispiel Vero (Nierenzelllinie der grünen Meerkatze), MEF (murine embryonale Fibroblasten), HELF (humane embryonale Fibroblasten), NT2 (humane neuronale Zelllinie) oder Jurkat (humane lymphoide T-Zelllinie) bestimmt. Der Einfluß der Substanzen auf die Ausbreitung des cytopathogenen Effektes wurde im Vergleich zu der Referenzsubstanz Acyclovir-
25 Natrium (Zovirax^R), einem klinisch zugelassenen anti-Herpes-Chemotherapeutikum, bestimmt.

Die in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelösten Substanzen (50 mM) werden auf Mikrotiterplatten (z.B. 96-Well MTP) in Endkonzentrationen von 250 – 0,5 μM
30 (mikromolar) in Doppelbestimmungen (4 Substanzen/Platte) untersucht. Bei poten-

ten Substanzen werden die Verdünnungen über mehrere Platten bis 0,5 pM (picomolar) weitergeführt. Toxische und cytostatische Substanzwirkungen werden dabei miterfaßt. Nach den entsprechenden Substanzverdünnungen (1:2) auf der Mikrotiterplatte in Medium wird eine Suspension von Zellen (1×10^4 Zellen pro Vertiefung) wie zum Beispiel von Vero-Zellen in M199 (Medium 199) mit 5 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin oder MEF-Zellen in EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) mit 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, oder HELF-Zellen in EMEM mit 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, oder NT2- und Jurkat-Zellen in DMEM (4,5 mg/l Glukose plus Pyridoxin) mit 10 % fötalem Kälberserum 2 mM Glutamin, 1 mM Natrium Pyruvat, nicht essentiellen Aminosäuren und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin in jedes Nöpfchen gegeben und die Zellen in den relevanten Vertiefungen mit einer entsprechenden Virusmenge infiziert (HSV-1 F oder HSV-2 G mit einer m.o.i (multiplicity of infection) von 0,0025 für HELF, Vero und MEF Zellen sowie einer m.o.i von 0,1 für NT2- und Jurkat-Zellen). Die Platten werden anschließend bei 37°C in einem CO₂-Brutschrank (5 % CO₂) über mehrere Tage inkubiert. Nach dieser Zeit ist der Zellrasen von z.B. Vero-Zellen in den substanzfreien Viruskontrollen, ausgehend von 25 infektiösen Zentren, durch den cytophathogenen Effekt der HSV-Viren völlig lysiert bzw. zerstört (100 % CPE). Die Platten werden zunächst optisch mit Hilfe eines Mikroskopes ausgewertet und dann mit einem Fluoreszenzfarbstoff analysiert. Hierzu wird der Zellkulturüberstand aller Nöpfchen der MTP abgesaugt und mit 200 µl PBS-Waschlösung befüllt. Das PBS wird abermals abgesaugt und alle Wells mit 200 µl Fluoreszenzfarbstofflösung (Fluorescein-diacetate, 10 µg/ml in PBS) befüllt. Nach einer Inkubationszeit von 30-90 min werden die Testplatten in einem Fluoreszenzmessgerät bei einer Anregungswellenlänge von 485 nm und einer Emissionswellenlänge von 538 nm vermessen.

Die Ergebnisse sind für einige Verbindungen in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle

Beispiel	IC ₅₀ HSV-1 F/Vero	IC ₅₀ HSV-2 G/Vero
14	0,1 µM	0,75 µM
57	<0,01 µM	<0,01 µM
8	0,1 µM	0,1 µM
23	0,03 µM	0,1 µM
38	0,05 µM	0,016 µM
87	< 0,01 µM	< 0,01 µM
126	0,01 µM	0,1 µM
Zovirax (Aciclovir-Natrium)	1 µM	3 µM

- 5 IC₅₀ bedeutet hier die halbmaximale Fluoreszenzintensität mit Bezug zur nicht infizierten Zellkontrolle (100 % Wert). Man kann den IC₅₀-Wert auch auf eine geeignete Wirkstoffkontrolle (siehe Assaybeschreibung: infizierte Zellen in Gegenwart von einer Substanz mit anti-herpes Wirkung geeigneter Konzentration, wie z.B. Zovirax 20 µM) beziehen. Diese Wirkstoffkontrolle erreicht etwa Fluoreszenzintensitäten von 85 bis 95 % mit Bezug zur Zellkontrolle.
- 10

- Bevorzugt sind erfindungsgemäße N-[5-(aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivate, deren IC₅₀ (HSV-1 F/Vero) im oben beschriebenen in-vitro Screening-Testsystem bevorzugt weniger als 50 µM, bevorzugter weniger als 25 µM und ganz besonders bevorzugt weniger als 10 µM beträgt.
- 15

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen dar, die durch Herpes-Viren, insbesondere Herpes Simplex-Viren ausgelöst werden. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:
- 20

- 1) **Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei Patienten mit Krankheitsbildern wie Herpes labialis, Herpes genitalis, und HSV bedingter Keratitis, Enzephalitis, Pneumonie, Hepatitis etc.**
- 5
- 2) **Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten (z.B. AIDS-Patienten, Krebspatienten, Patienten mit genetisch bedingter Immundefizienz, Transplantationspatienten)**
- 10
- 3) **Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern**
- 15
- 4) **Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen und Herpes-, insbesondere Herpes Simplex-positiven Patienten zur Unterdrückung der Rekurrenz (Suppressionstherapie)**

In vivo-Wirkung

20 **Tiere:**

6 Wochen alte weibliche Mäuse, Stamm BALB/cABom, wurden von einem kommerziellen Züchter (Bomholtgard Breeding and Research Centre Ltd.) bezogen.

Infektion:

Die Tiere wurden in einem dichten Glasgefäß mit Diethylether (Merck) anästhesiert. 50 µl einer Verdünnung des Virusstocks (Infektionsdosis 5×10^4 Pfu) wurden mit einer Eppendorfpipette in die Nase der anästhesierten Tiere eingebracht. Diese Infektionsdosis führt bei 90-100 % der Tiere durch eine generalisierte Infektion mit prominenten respiratorischen und zentralnervösen Symptomen im Mittel zwischen 5 und 8 Tagen zum Tode.

10 Behandlung und Auswertung:

6 Stunden nach Infektion wurden die Tiere mit Dosen von 0,1-100 mg/kg Körpermasse 3 mal täglich 7.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19 Uhr über einen Zeitraum von 5 Tagen behandelt. Die Substanzen wurden in DMSO vorgelöst und in Tylose/PBS(Hoechst) resuspendiert (Endkonzentration 1,5 % DMSO, 0,5 % Tylose in PBS).

Nach der letzten Applikation wurden die Tiere weiter beobachtet und die Todeszeitpunkte festgestellt.

20

Ein Vergleich der Überlebenskurven erbrachte für die Verbindung des Beispiels 57 z.B. eine ED_{50} von etwa 0,7 mg/kg für HSV-2, wobei ED_{50} bedeutet, das bei dieser Dosis 50 % der Tiere überleben.

25 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe und Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 30 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend, sind um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffe, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-
5 lösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch, insbesondere perlingual oder intravenös.

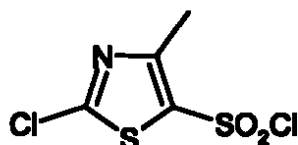
10

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 20 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht.

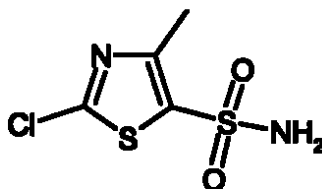
20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als
25 der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

30 Gegebenenfalls kann es sinnvoll sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen Wirkstoffen insbesondere antiviralen Wirkstoffen zu kombinieren.

AusgangsverbindungenBeispiel I5 **2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonylchlorid**

10 150 g (1,12 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 331 g (2,81 mmol) Thionylchlorid in 653 g (5,61 mmol) Chlorsulfonsäure zugetropft. Die Lösung wird 48 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf 3 l Eiswasser gegeben und mit 4 x 400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2,5 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Destillation des Rohproduktes werden

15 233,7 g Produkt in Form eines Öls erhalten. (Sdp 87-96°C, 0,7 mbar, GC 98,1%, Ausbeute 89,6%).

Beispiel II20 **2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid**

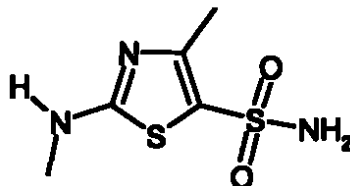
25 Zu einer Lösung aus 208 g (95 %ig, 0,9 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonylchlorid in 1000 ml Tetrahydrofuran werden 117,7 g (1,8 mol) einer 26 %igen wässrigen Ammoniaklösung bei -10°C zugetropft. Man läßt 2 h ohne weitere Kühl-

lung nachrühren und engt anschließend den Reaktionsansatz am Rotationverdampfer ein. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel III

5

4-Methyl-2-(methylamino)-1,3-thiazol-5-sulfonamid



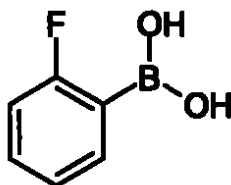
- 10 144 g (0,576 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid werden bei Raumtemperatur in 600 ml Acetonitril vorgelegt und 147 g (1,9 mol) einer 40 %igen wässrigen Methylamin-Lösung bei Raumtemperatur zudosiert. Der Reaktionsansatz wird 6 h bei 50°C nachgerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, abgesaugt und getrocknet.

- 15 Ausbeute: 78 g (66%)

Fp.: 194°C

Beispiel IV

- 20 2-Fluorphenylboronsäure



- 25 155 g (0,86 mol) 2-Fluorbrombenzol werden unter Argon in 732 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei -78 °C langsam mit 600 ml 1,6 M *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Dann wird 2 h bei -78 °C nachgerührt. Anschließend werden bei -78°C 298 ml (1.28 mol) Borsäuretrimethylester zugetropft. Nach 1 h wird die

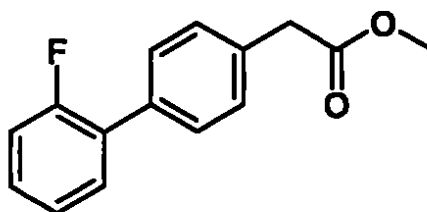
Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 346 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung bei 0 °C versetzt, der pH mit 1N HCl auf 6 eingestellt und die wässrige Phase 3 mal mit je 250 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält Beispiel IV in Form eines beigen Feststoffs.

Ausbeute: 60.0 g (48 %)

MS (EI, m/z): 140 (80%, $[M]^+$), 96 (100 %, $[C_6H_5F]^+$)

Beispiel V

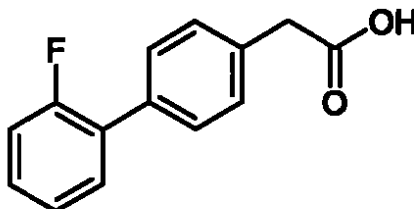
(2'-Fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäuremethylester



47,6 g (0,21 mol) 4-Bromphenylessigsäuremethylester werden unter Argon in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 320 ml 1M Sodalösung und 40 g (0,28 mol) 2-Fluorphenylboronsäure versetzt. Nach Zugabe von 7,0 g (0,01 mol) Bis(triphenylphosphan)palladium (II) chlorid wird 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 500 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 400 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Solvenz befreit. Man erhält Beispiel V nach Kieselgelfiltration (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) als farbloses Öl.

Ausbeute: 46.0 g (94 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 3.71 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.18 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz; 2H), 7.56 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz; 2H).

Beispiel VI**(2'-Fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäure**

5

26.5 g (0,11 mol) (2'-Fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäuremethylester werden in 50 ml Ethanol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 12,8 g (0,19 mol) Kaliumhydroxidplättchen in 25 ml Wasser versetzt. Dann wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohgemisch am Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und der Feststoff getrocknet. Man erhält Beispiel VI in Form weißer Kristalle.

10

Ausbeute: 22,7 g (91 %)

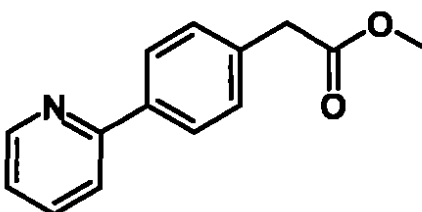
Fp.: 102°C

15

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 3.74 (s, 2H), 7.18 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.57 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.6 Hz; 2H).

Beispiel VII

20

[4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäuremethylester

25

7,85 g (34,3 mmol) 4-Bromphenylessigsäuremethylester werden unter Argon in 95 ml Toluol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 7,97 g (61,7 mmol) Diisopropylethylamin, 9,50 g (37,7 mmol) 2-Trimethylstannylpyridin und 0,4 g

(0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0) versetzt. Anschließend wird 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit je 100 ml 1N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde verworfen. Die saure und die basische Wasserphase wurden neutral gestellt, mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Solvenz befreit. Man erhält Beispiel VII nach Kieselgelchromatographie (Toluol/Essigsäureethylester Gradient 5:1 – 1:1) als farbloses Öl.

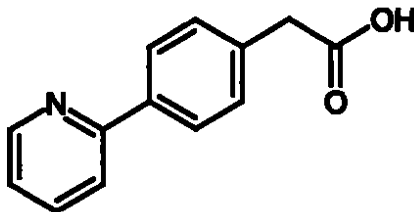
Ausbeute: 1,6 g (19 %)

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 3.64 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.33 – 7.40 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz; 2 H), 7.86 – 7.90 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz; 2 H), 8,67 (d, J = 4.2 Hz, breit; 1H).

Beispiel VIII

15

[4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäure



700 mg (3,11 mol) [4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäuremethylester werden in 5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 6,2 ml einer 1M Kaliumhydroxidlösung in Wasser versetzt. Dann wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Solvenz am Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 2N Salzsäure ein pH-Wert von ca. 5 eingestellt. Zweimalige Extraction der wässrigen Phase mit je 10 ml Dichlormethan lieferte nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Solvenz am Vakuum die Verbindung von Beispiel VIII in Form eines Feststoffs.

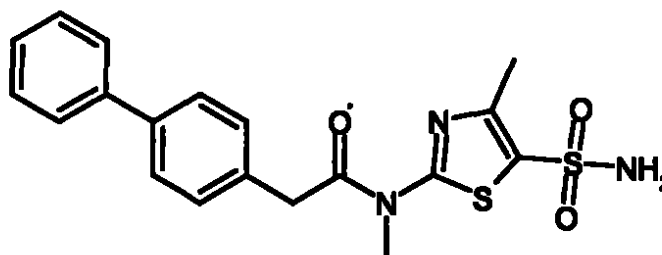
Ausbeute: 300 mg (46 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 3.76 (s, 2H), 7.45 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 8.00 (td, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 1.9 Hz; 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz; 1 H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz; 2H), 8.78 (dt, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 0.9 Hz; 1H).

5 Herstellungsbeispiele

Beispiel 15

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-methylacetamid



138,2 mg (0,65 mmol) 4-Biphenylelessigsäure und 99,7 mg (0,65 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 5 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 150 mg (0,72 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 138,7 mg (0,72 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz abgesaugt und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 240 mg (83,0 %)

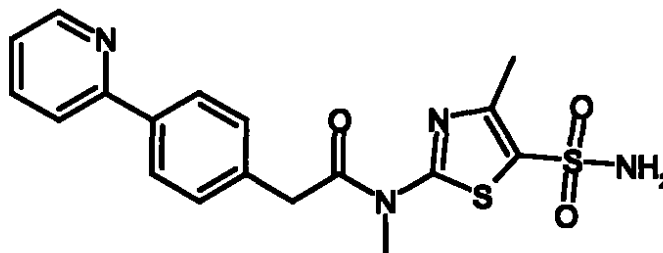
Fp.: 191°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 2.47 (s, 3H; teilweise unter DMSO Signal), 3.71 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 7.32 – 7.70 (m, 11H).

Beispiel 38

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]acetamid

5



300 mg (1,41 mmol) [4-(2-Pyridinyl)phenyl]essigsäure und 190 mg (1,41 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 4 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 307 mg (1,48 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 284 mg (1,48 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird am Vakuum vom Solvenz befreit, der Rückstand in Toluol aufgenommen und das Solvenz erneut am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 15 ml Wasser und 3 ml Methanol verrührt, anschließend abfiltriert und das Filtrat mit 20 ml Dichlormethan nachextrahiert. Feststoff und Dichlormethanphase werden vereinigt und das Solvenz am Vakuum entfernt. Man erhält die Verbindung von Beispiel 38 in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 440 mg (74,0 %)

Fp.: 188 - 192°C

MS (ESI, m/z): 403 (100%, [M+H]⁺)

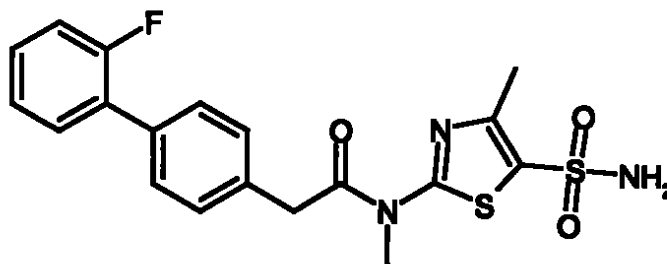
¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 2.38 (s, 3H; unter DMSO Signal), 3.64 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz; 2H), 7.58 (s, 2H), 7.82 – 7.96 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 8.61 (m; 1H).

25

Beispiel 57

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2'-fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-methylacetamid

5



17,33 g (73,3 mmol) (2'-Fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäure und 9,9 g (73,3 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 600 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 16,84 g (81,4 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 15,58 g (81,4 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur geführt. Das Dimethylformamid wird am Hochvakuum bei 50°C weitgehend entfernt, der Rückstand in 400 ml Dichlormethan aufgenommen und anschließend mit je 350 ml Wasser und 10 % Zitronensäurelösung gewaschen. Man erhält nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Solvenz am Vakuum die Verbindung von Beispiel 57 in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 23,2 g (76,0 %)

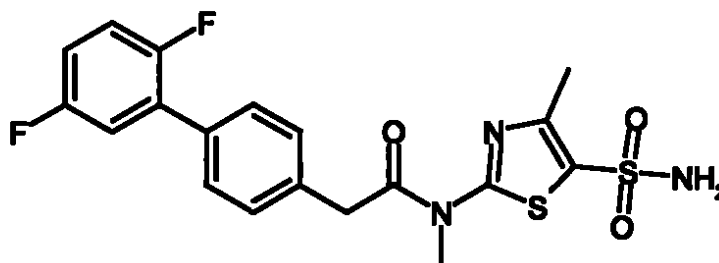
Fp.: 211°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 2.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.13 – 7.46 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz; 2H), 7.56 (d, breit, J = 8.1 Hz; 2H).

Beispiel 87

N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2',5'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-N-methylacetamid

5



1.00 g (4,0 mmol) (2',5'-Difluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)essigsäure und 0,54 g (4,0 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat werden in 15 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 0,84 g (4,0 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid und 0,77 g (4,0 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid werden zugegeben und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur geführt. Das Dimethylformamid wird am Hochvakuum bei 50°C weitgehend entfernt, der Rückstand 3 mal mit je 50 ml Wasser ausgeführt, abfiltriert, mit 50 ml Isopropanol verrührt und erneut abfiltriert. Man erhält nach Entfernen des Solvenz am Vakuum die Verbindung von Beispiel 87 in Form eines schwach gelb gefärbten Feststoffs.

Ausbeute: 0,83 g (47,3 %)

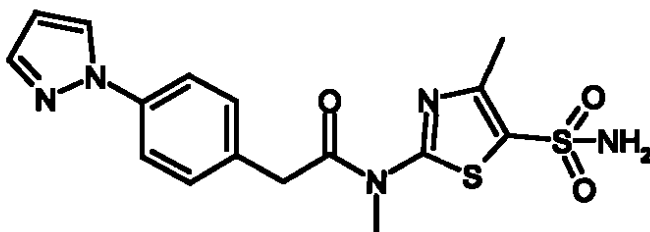
Fp.: 184°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, δ/ppm): 2.49 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.22 – 7.46 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz; 2H), 7.65 (s, 2H).

Beispiel 126

N-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetamid

5



10

0,100 g (0,48 mmol) 2-Methylamino-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid werden in 10ml N,N-Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,110 g (0,53 mmol) [4-(1H-Pyrazol-1-yl)phenyl]essigsäure, 0,070 g (0,53 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 0,070 g (0,53 mmol) N,N'-Diisopropylcarbodiimid versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Anschließend wird die Mischung auf Wasser gegossen und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird an einer präparativen HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) feingereinigt.

15

Ausbeute: 0,11 g (59 %)

LC-MS (Methode: SMKL-N1-1Low Vol HCl): Retentionszeit: 3,65

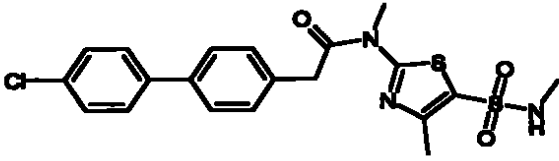
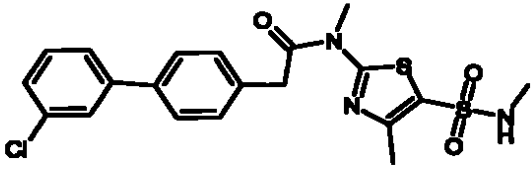
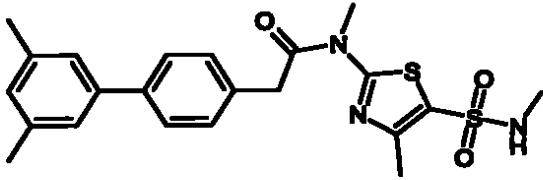
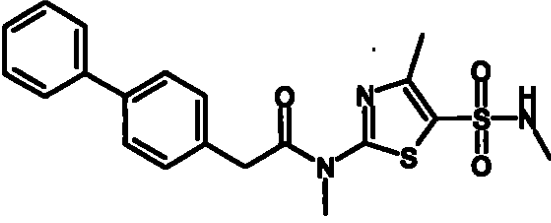
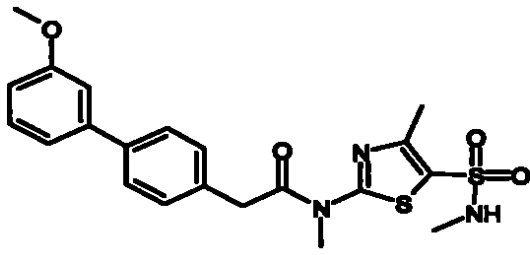
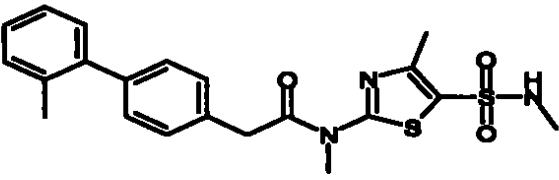
MS(ESI): 783 (2Mz+H), 392 (Mz+H).

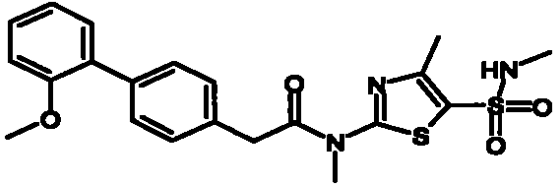
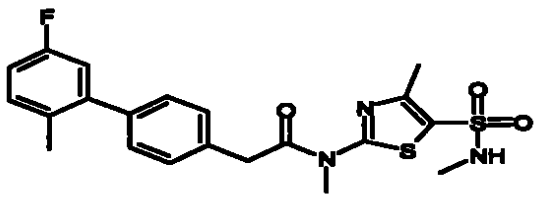
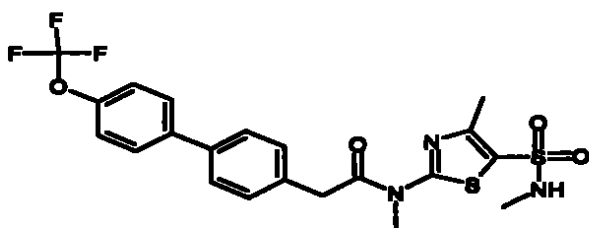
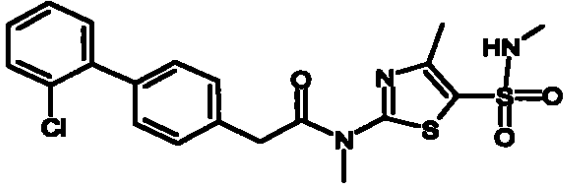
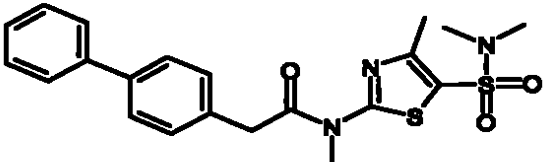
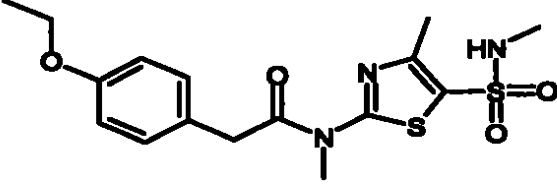
20

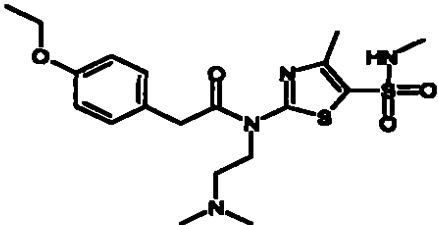
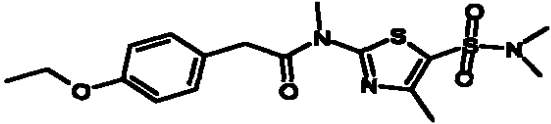
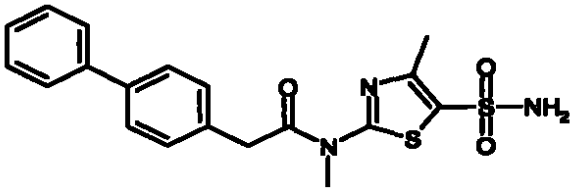
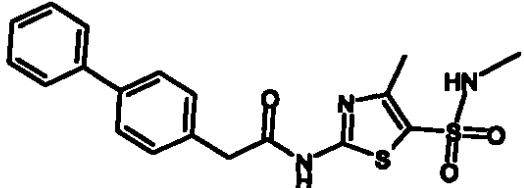
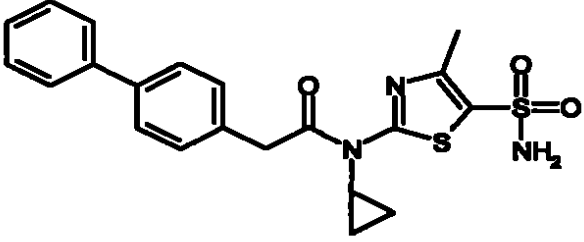
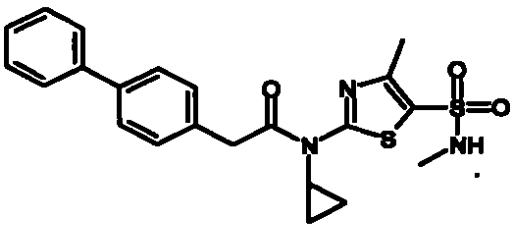
¹H-NMR (300 MHz, DMSO, δ/ppm): 2.48 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.55 (t, J=2Hz; 1H), 7.38 (d, J=7Hz; 2H), 7.65 (s, 2H), 7.75 (d, J=2Hz; 1H), 7.82 (d, J=7Hz; 2H), 8.49 (d, J=2Hz; 1H).

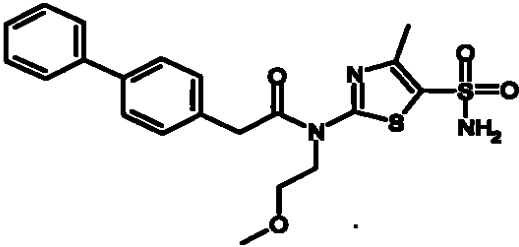
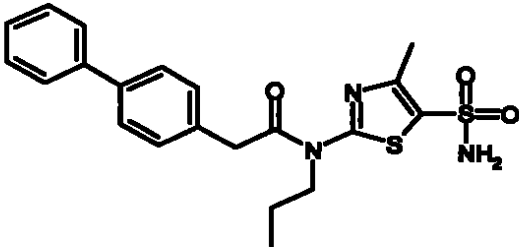
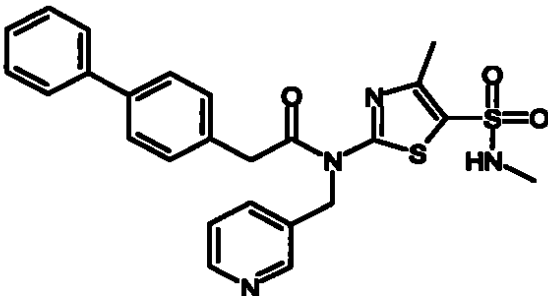
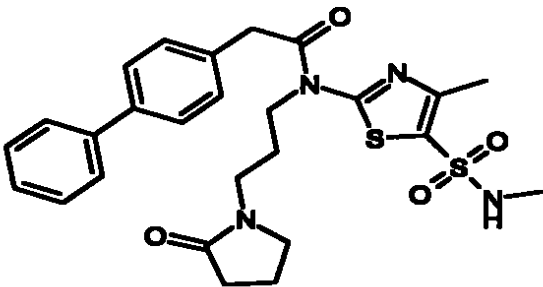
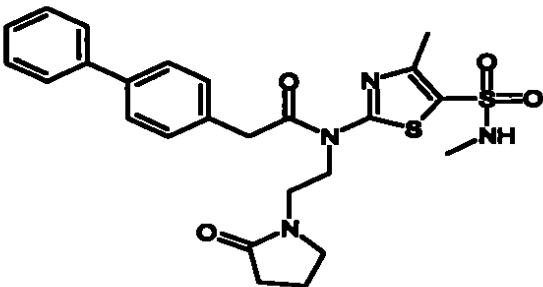
25

Analog der oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen hergestellt:

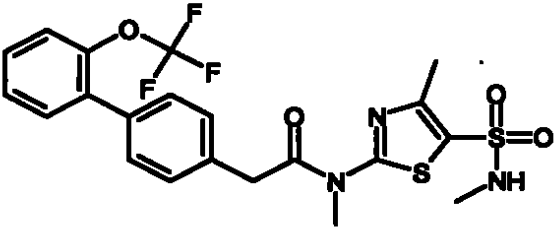
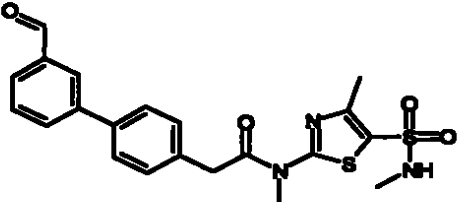
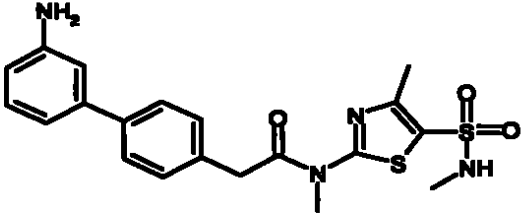
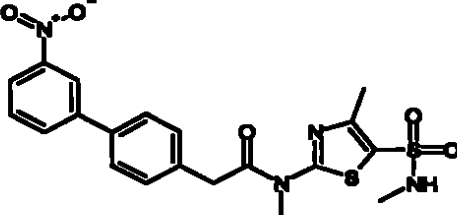
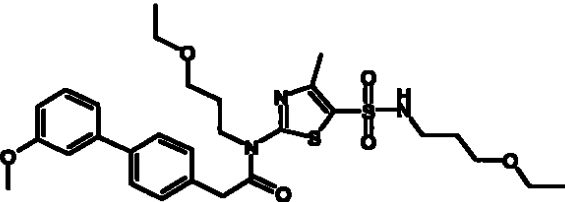
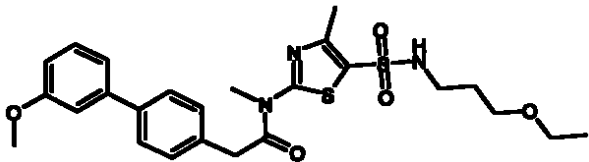
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
1		186			
2		187			
3		170			
4		180			
5		154			
6		167			

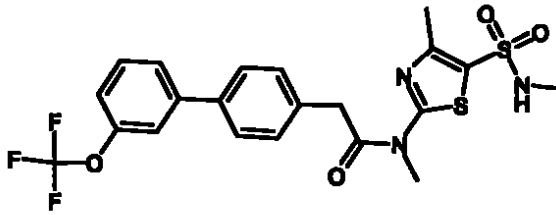
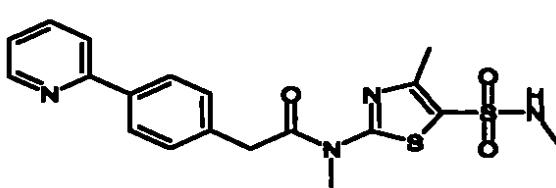
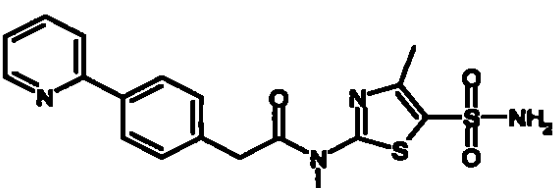
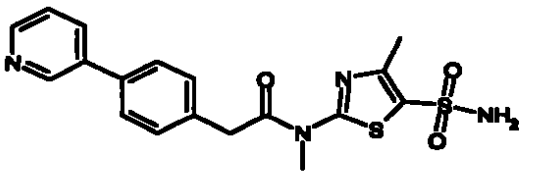
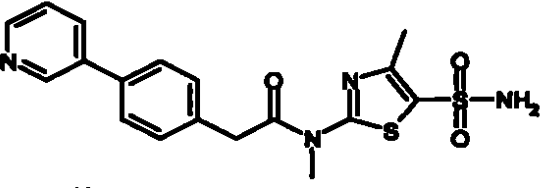
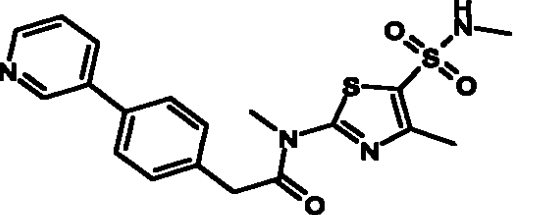
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
7		192			
8		186			
9		109			
10		128			
11		184			
12		157			

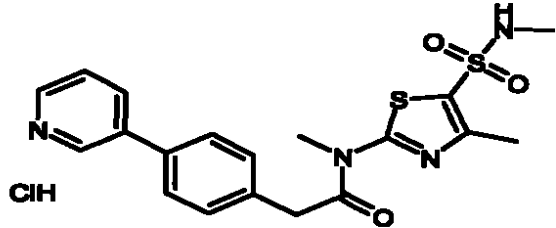
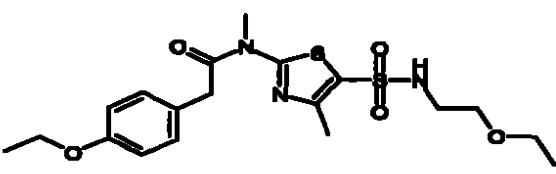
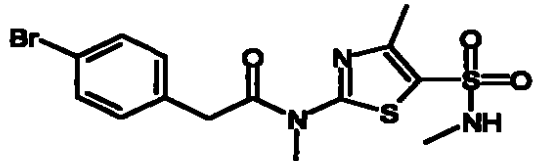
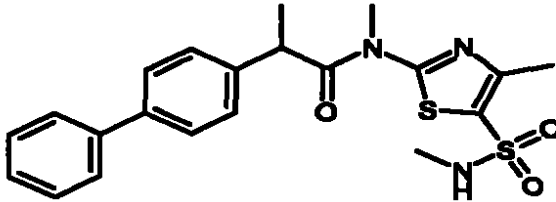
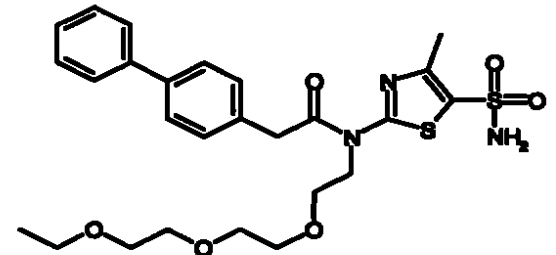
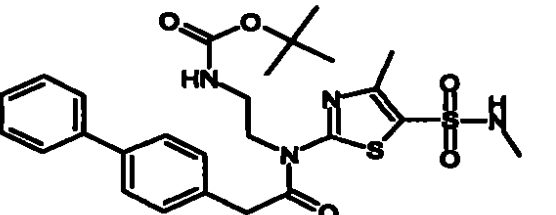
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
13		153			
14		154			
15		191			
16		133			
17		179			
18		202			

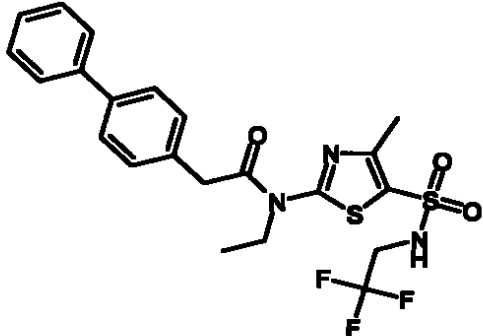
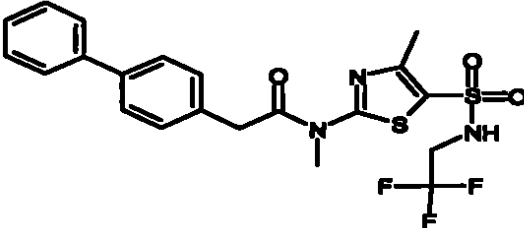
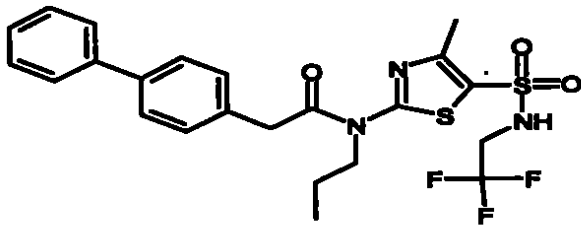
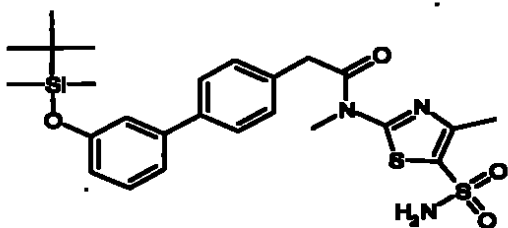
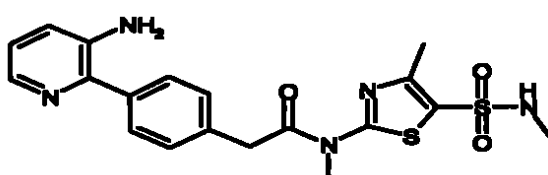
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
19		163			
20		154			
21		161			
22		158			
23		156			

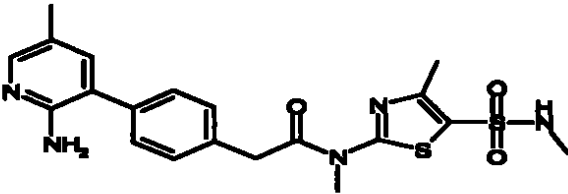
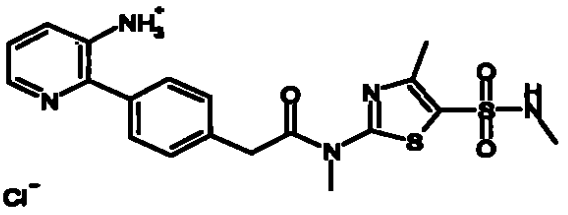
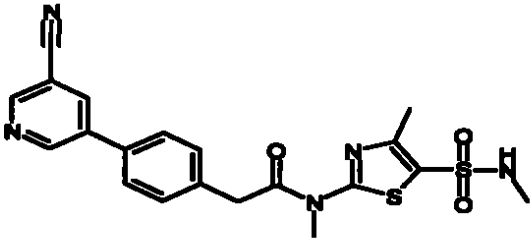
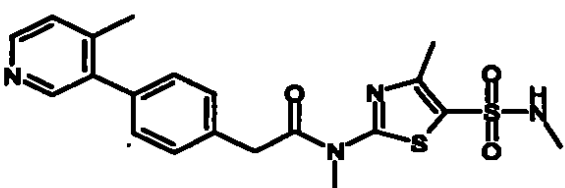
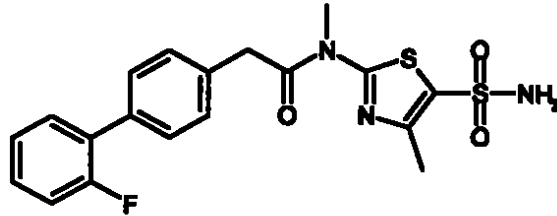
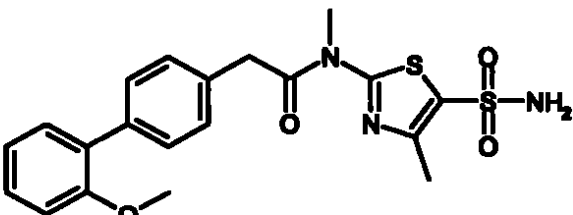
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
24		129			
25		105-106			
26		142-143			
27		139-140			
28		Öl		5,66	
29		179			

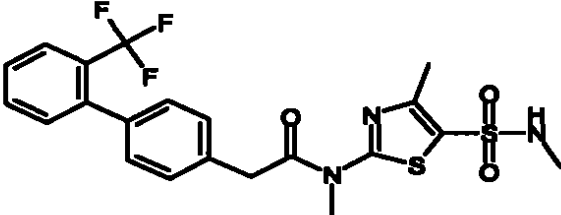
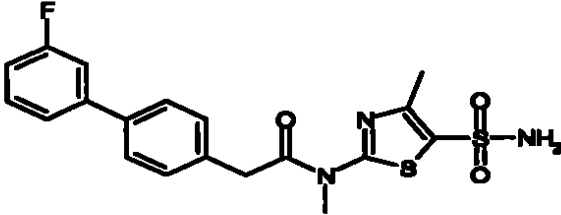
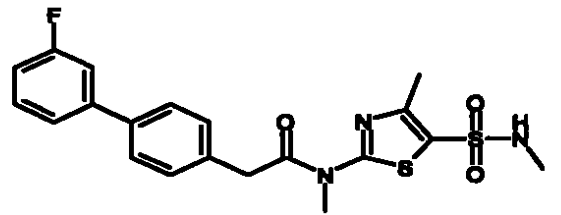
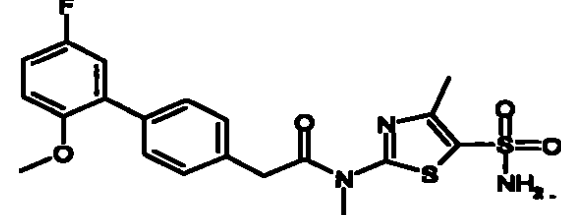
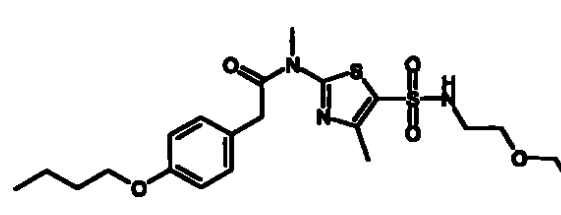
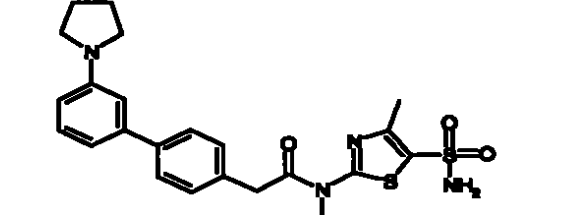
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
30		190			
31		192			
32		193			
33		201			
34		74-75			
35		125-127			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
36		158			
37		Öl	0.11 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH 98:4)		
38		188 - 192			
39		208			
40	 ClH	177			
41		200			

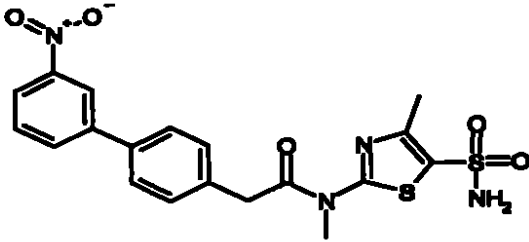
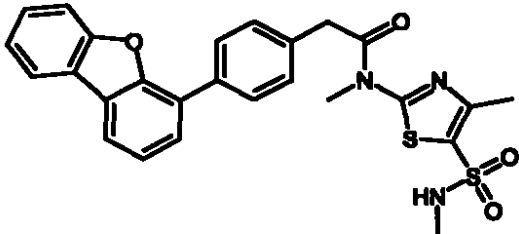
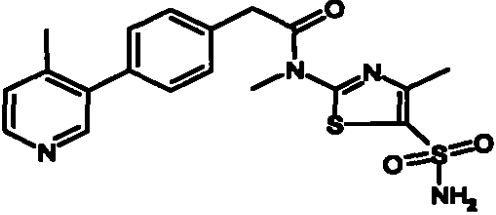
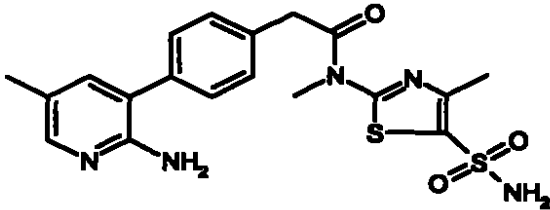
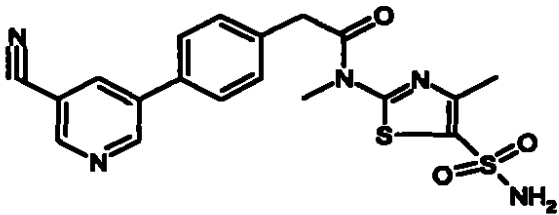
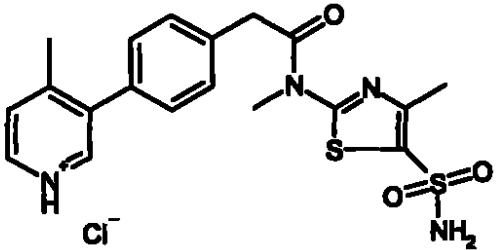
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
42	 <chem>CN(C)C(=O)Cc1ccc(cc1-c2ccncc2)C3=C(C)N(CS(=O)(=O)NC)S3</chem>	270			
43	 <chem>CCOCc1ccc(cc1)C(=O)N(C)C2=C(C)N(CS(=O)(=O)NCCOCC)S2</chem>	125-127			
44	 <chem>CN(C)C(=O)Cc1ccc(Br)cc1C2=C(C)N(CS(=O)(=O)NC)S2</chem>	168			
45	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)C2=C(C)N(CS(=O)(=O)NC)S2Cc1ccc(cc1)c2ccccc2</chem>	170-172			
46	 <chem>CCOCCCOCN(C)C2=C(C)N(CS(=O)(=O)N)S2C(=O)C(C)Cc1ccc(cc1)c2ccccc2</chem>	94			
47	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCN(C)C2=C(C)N(CS(=O)(=O)NC)S2C(=O)C(C)Cc1ccc(cc1)c2ccccc2</chem>	188			

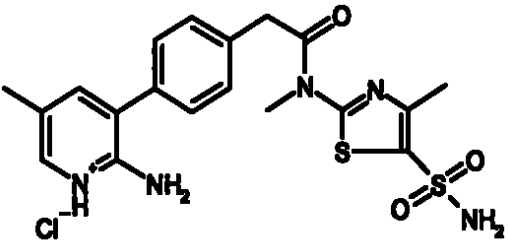
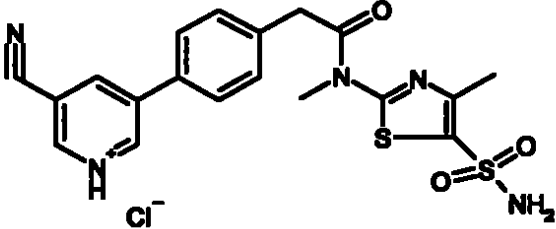
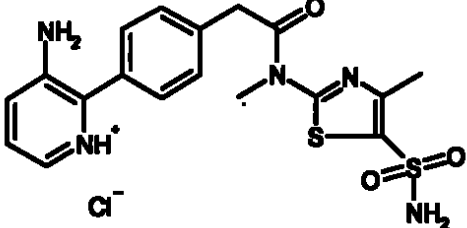
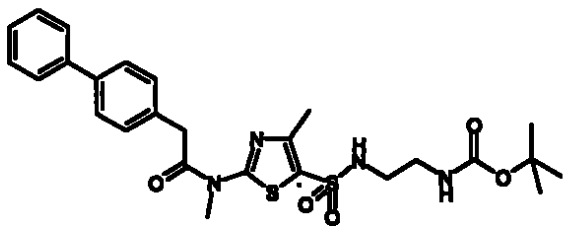
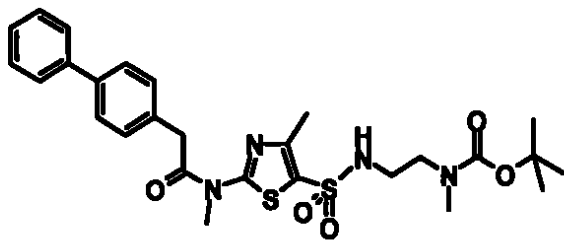
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
48		152			
49		216			
50		108			
51		161			
52		80			

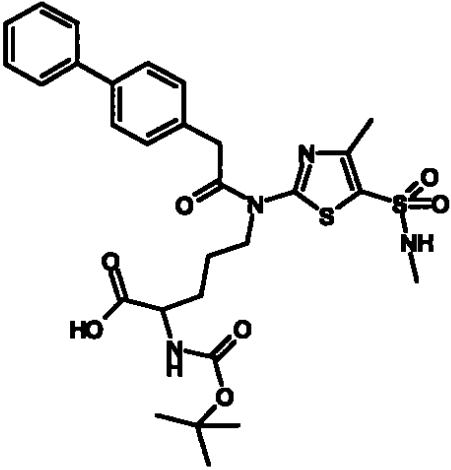
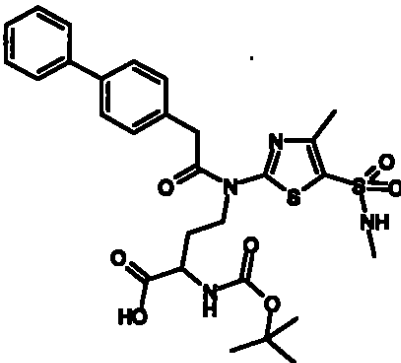
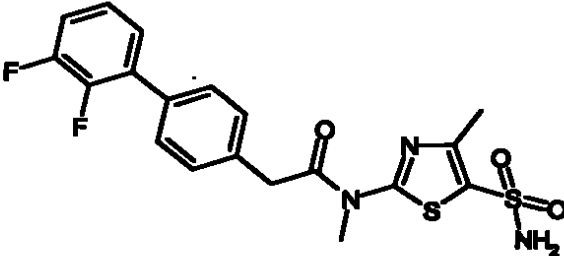
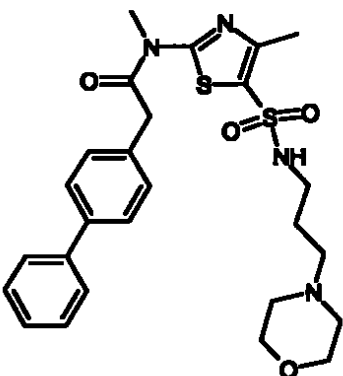
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
53			0.30 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 100 : 5)		
54	 Cl ⁻	160			
55		130			
56		113			
57		211			
58		230			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
59		202			
60		145			
61		190			
62		219			
63		68-70			
64		152			

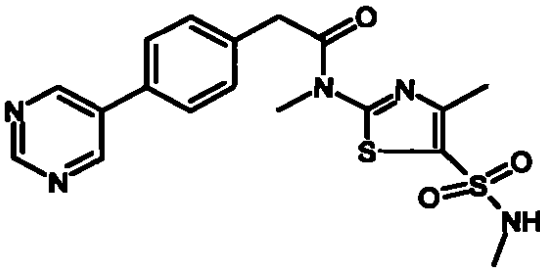
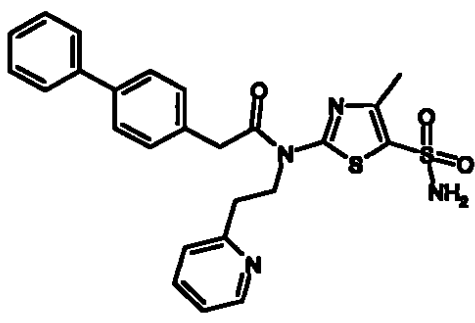
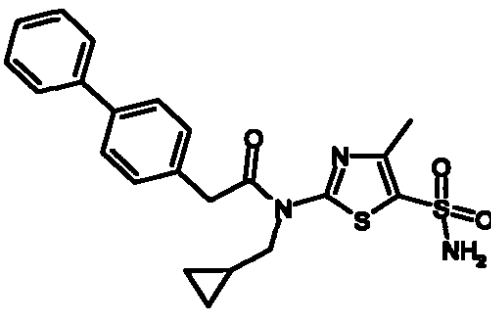
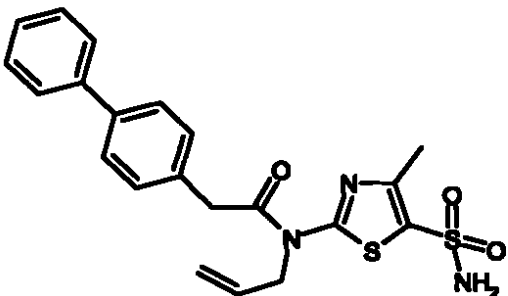
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
65		165			
66		122			
67		168			
68		205			
69		189			
70		130			

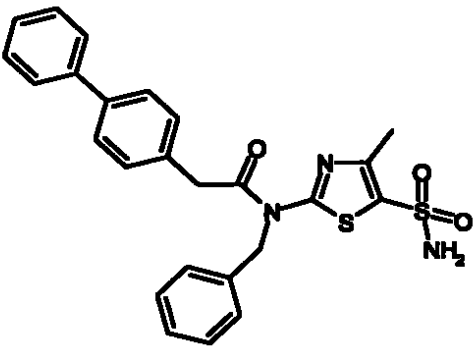
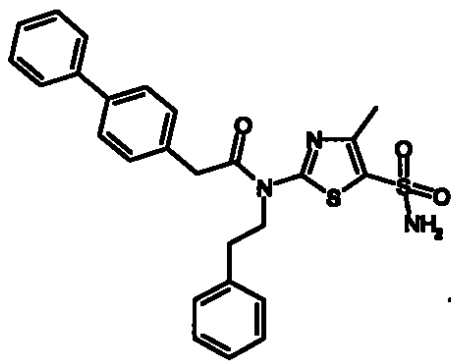
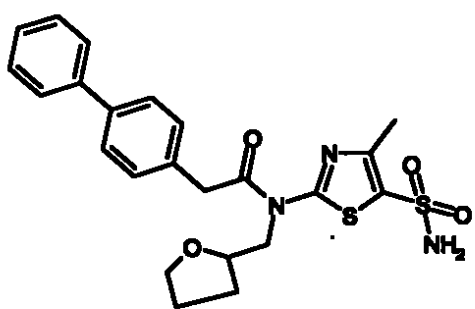
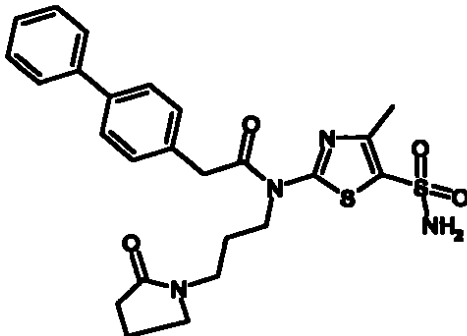
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
71		202			
72		109			
73		204			
74		183			
75		231			
76		234			

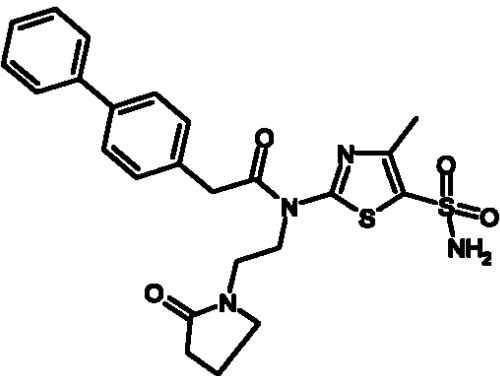
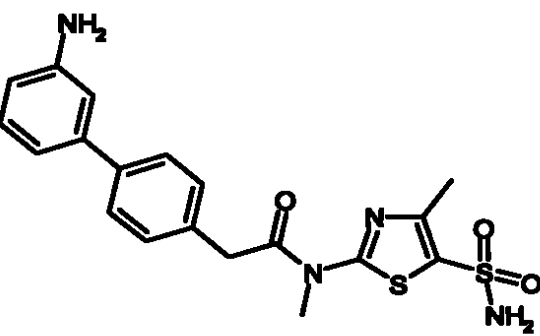
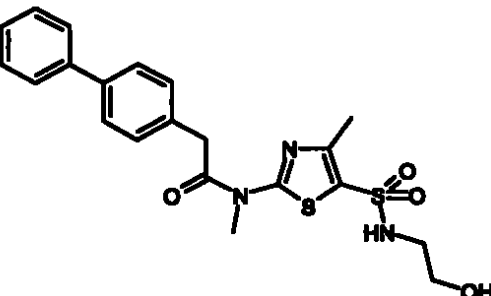
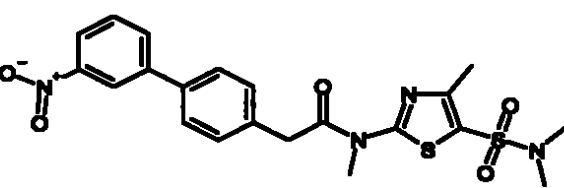
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
77		230			
78		232			
79		264			
80		150			
81		175			

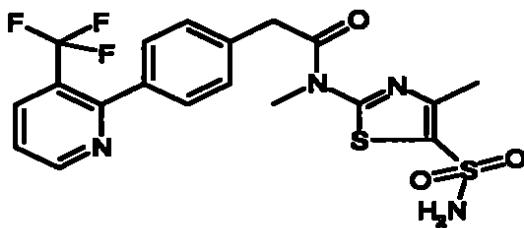
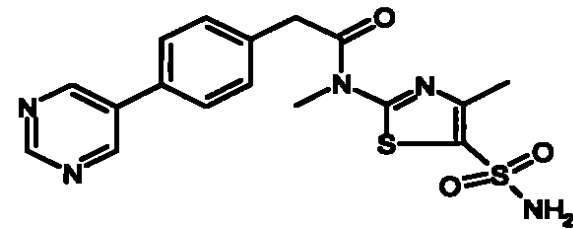
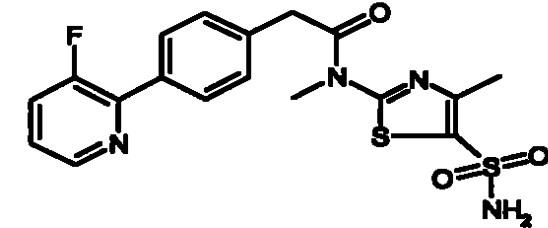
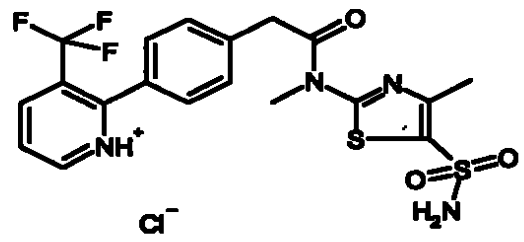
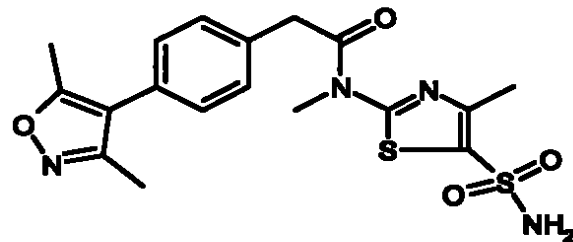
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
82			0.13 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH/NH ₃ 10:1:0.1)		
83			0.10 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH/NH ₃ 10:1:0.1)		
84		202			
85				3,38	

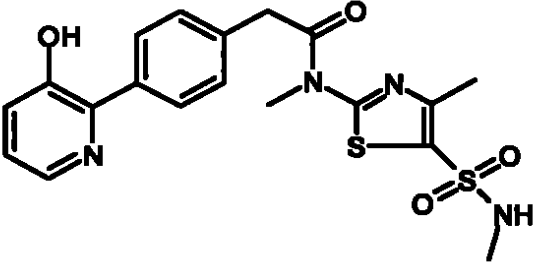
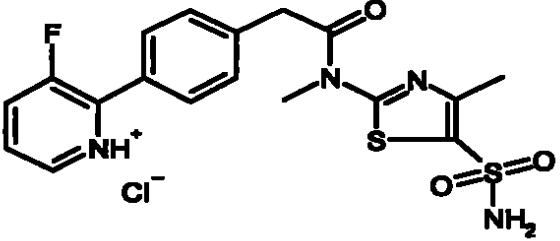
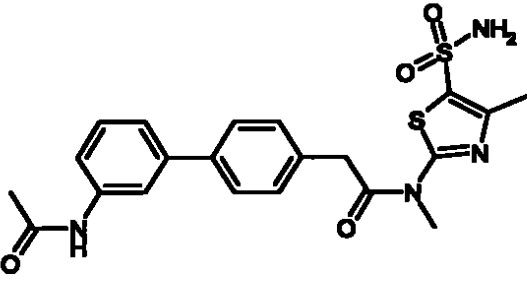
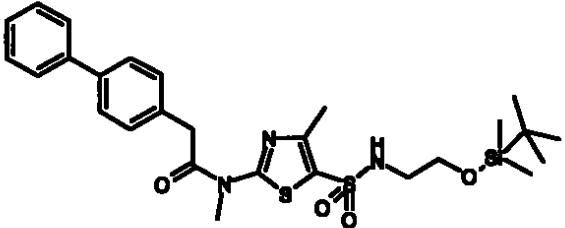
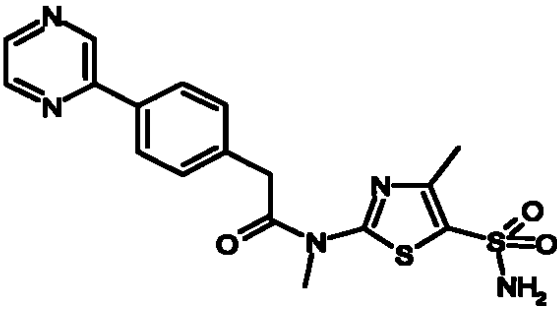
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
86				3,1	
87		184			
88		215			
89		138			
90		180			

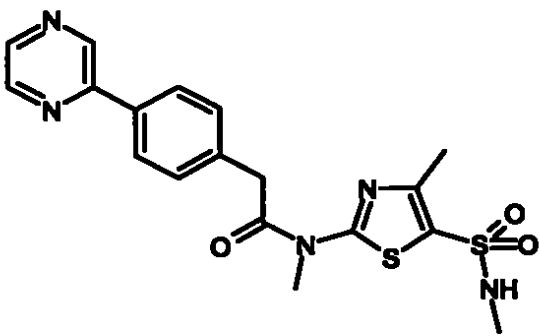
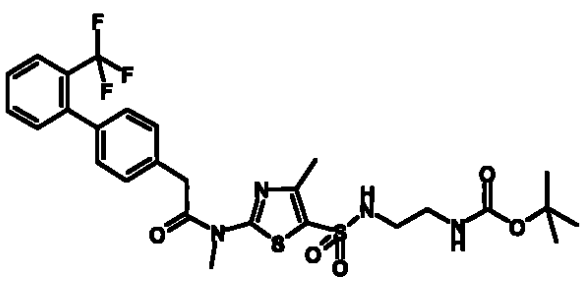
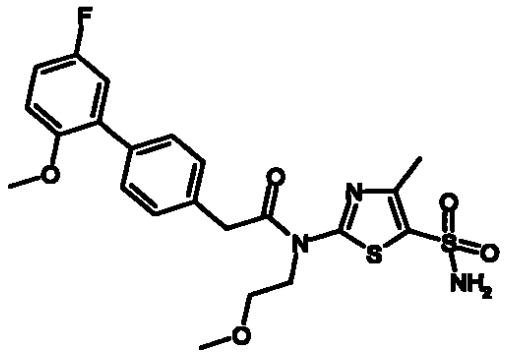
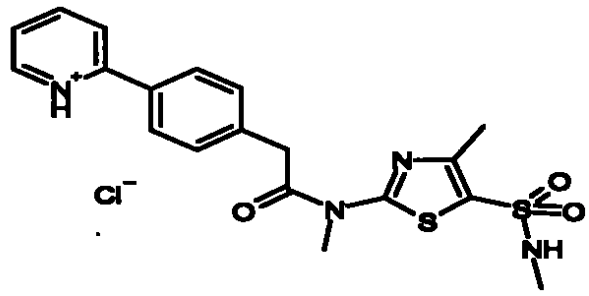
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
91		193			
92		136			
93		161			
94		117			

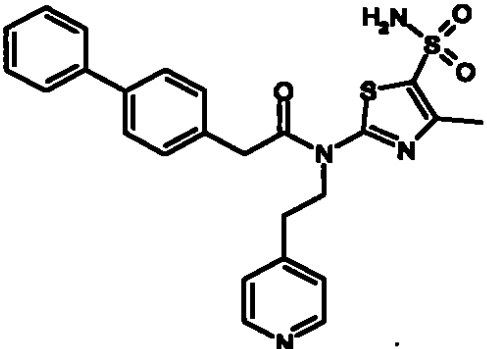
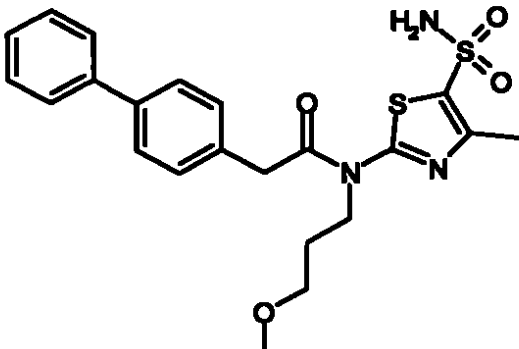
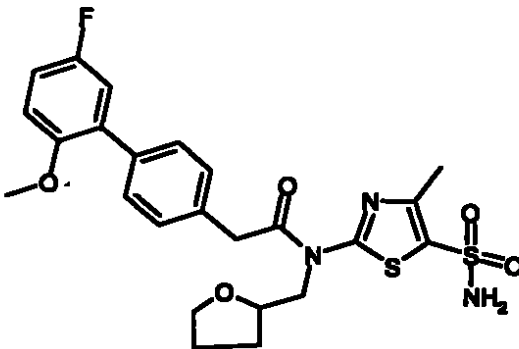
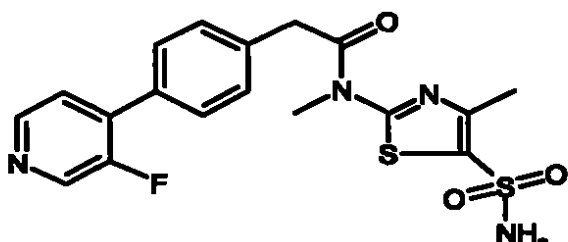
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
95		154			
96		174			
97		159			
98		203			

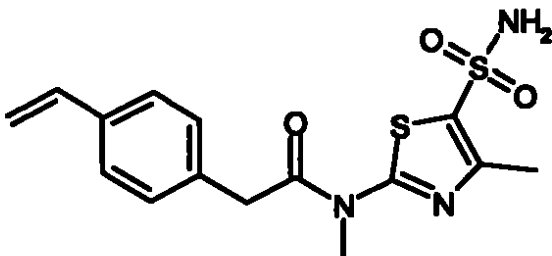
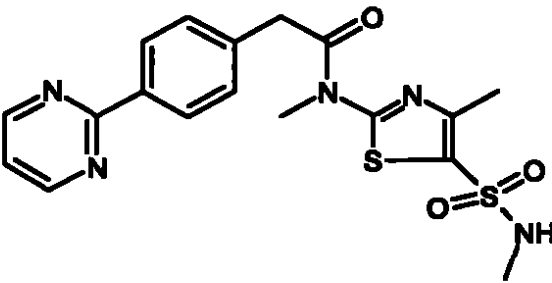
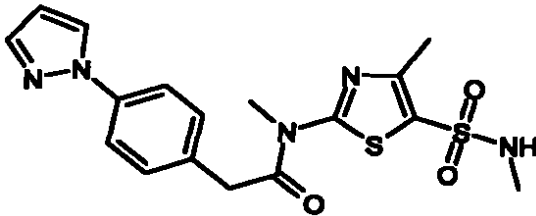
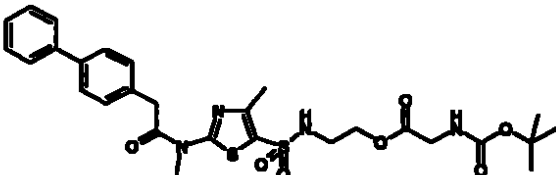
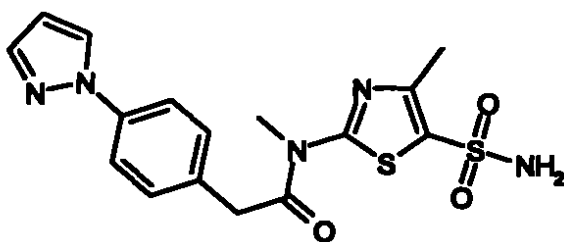
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
99		202			
100		209			
101		167			
102		81			

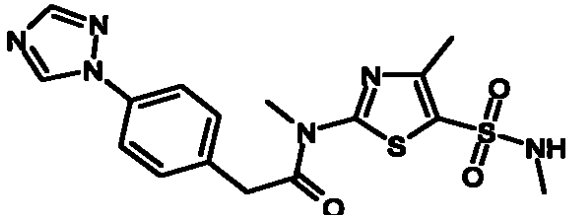
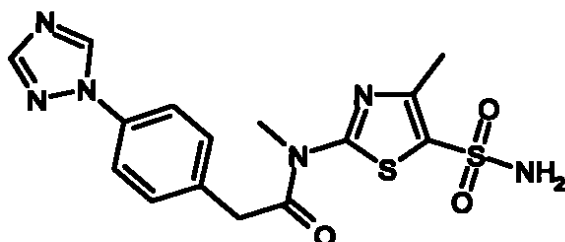
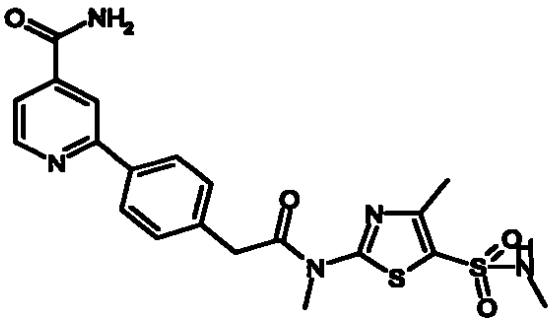
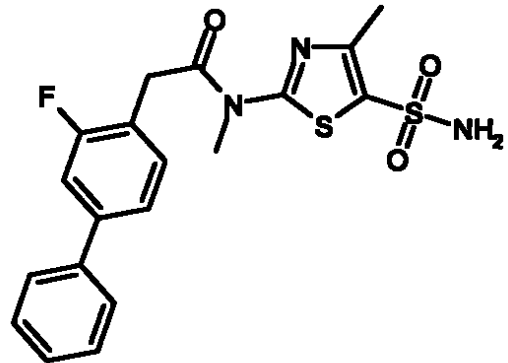
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
103		221			
104		234			
105		218			
108		225			
107			0.38 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:3)		

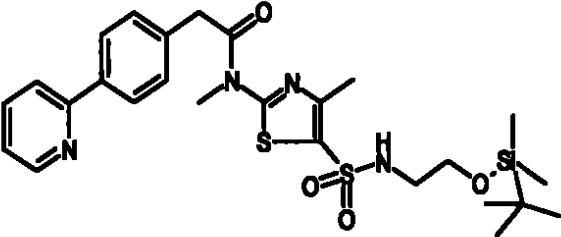
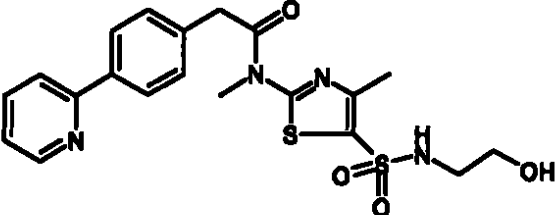
Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
108		225			
109		208			
110		234			
112		128			
113		217			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
114		187			
115		156			
116		199			
117		237			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
118		204			
119		148			
120		79			
121		223			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
122			0.50 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:5)		
123			0.57 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:5)		
124				4.05	
125		150			
128				3.65	

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
127				3,45	
128				3,1	
129			0.14 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:5)		
130		130			

Bsp.- Nr.	Struktur	Fp [°C]	Rf-Wert	Rt [min]	Methode
131		130			
132		175			

In der vorstehenden Tabelle bedeutet der Rf-Wert den Retentionsindex bei der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel. SMKL-N1-1 bezeichnet die folgende LC-MS-Methode

Methode: SMKL-N1

Gerätetyp MS: Finnigan MAT 900S

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: TSP : P4000,AS3000,UV3000HR

Pumpenkopf: normal

Säule: Symmetry C 18

150 mm x 2,1 mm 5 µm

Lieferfirma: Waters

UV-Detektor DAD: 210 nm

Ofentemp.: 40°C

Gradient:	Time	A:%	B:%	C:%	D:%	Flow
	0	10,0	45	45	—	0,6
	4	90	5	5	—	0,6
	9	90	5	5	—	0,6
	9,5	10,0	45	45	—	0,8
	11,5	10,0	45	45	—	0,8
	12	10,0	45	45	—	0,6

A: CH₃CN

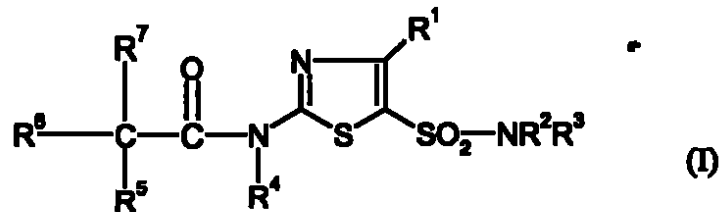
B: HCl 0,01n

C: H₂O

D: —

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

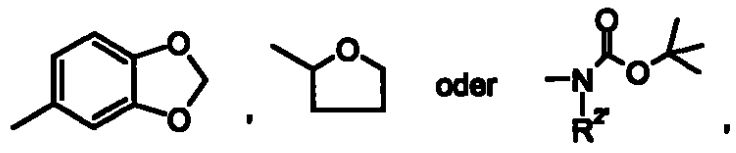


in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Amino- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl oder Halogen- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl oder Biphenylaminocarbonyl stehen, oder

für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Tri- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylsilyloxy, Resten der Formel



worin $\text{R}^{2'}$ für Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht,

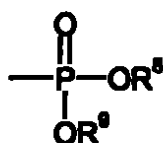
einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, wobei ein

5

stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann,
 einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und
 (C₆-C₁₀)-Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

10

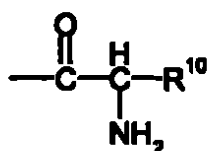
für eine Gruppe der Formel



15

stehen, worin R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden voneinander sind und für Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen, oder

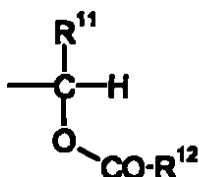
für eine Gruppe der Formel



20

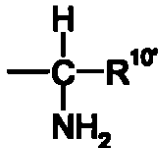
steht, worin R¹⁰ die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure darstellt, oder

für eine Gruppe der Formel



25

steht, worin R^{11} für (C_1-C_4) -Alkyl steht, und R^{12} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder für eine Gruppe der Formel



5

steht, worin R^{10} die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

10

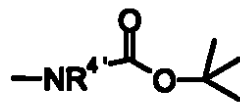
R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

15

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht, oder

20

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl,



, worin R^4 für Wasserstoff steht,

$-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}_3$, worin n 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl und $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ besteht,

25

worin R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder Di (C_1-C_6) -alkylamino (C_1-C_6) alkyl, Mono- oder Di $(C_1-$

C_6 -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl bedeuten, oder

5

R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6 gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{15}$ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,

10

worin

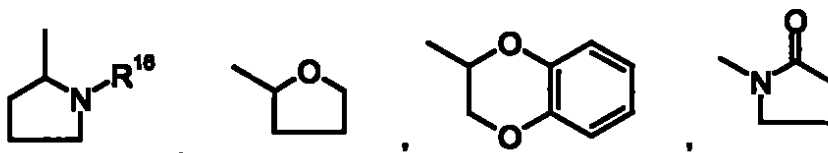
R^{15} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, oder

15

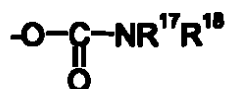
R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann, oder durch

20

Reste der Formeln



oder



substituiert ist,

25

worin

R^{16} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

5 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl bedeuten, wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl und (C_6-C_{10}) -Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy und Halogen besteht,

10

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -Alkylamino oder für (C_1-C_6) -Alkanoylamino steht,

15 R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

20

- Halogen,
- (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Nitro, Halogen- (C_1-C_6) -alkyl, Halogen- (C_1-C_6) -alkoxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino-carbonyl, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkanoylamino, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_6) -Alkylsulfoxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Tri- (C_1-C_6) -alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3-

25

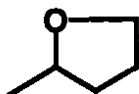
30

bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus

mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

- (C₁-C₆)-Alkoxy,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₆)-Alkylthio,
- Hydroxy,
- Carboxyl,
- partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,

- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl, Halogen-(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

5

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen-(C₁-C₆)-alkyl und Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,
- (C₂-C₆)-Alkenyl

10

und Gruppen der Formeln

15

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³,
- Carbazol, Dibenzofuran oder Dibenzothiophen,
- Xanthen oder 9,10-Dihydroacridin

besteht,

20

worin R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist,

worin

25

R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

oder

30

R¹⁹ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

5

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C_1-C_6)-alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C_1-C_6)-Acyl oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,

10

wobei zuvor genanntes (C_1-C_6)-Alkyl gegebenenfalls durch (C_1-C_6)-Alkoxy, (C_1-C_6)-Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

15

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

20

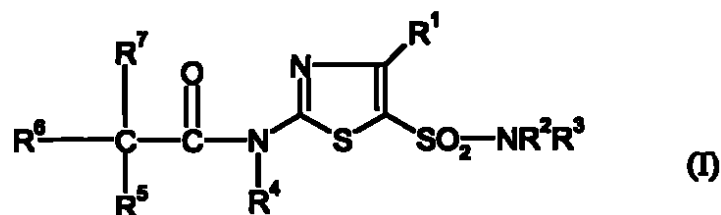
R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,

und R^7 die Bedeutung von R^5 aufweisen kann und mit dieser gleich oder verschieden sein kann,

und deren Salze.

25

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1:

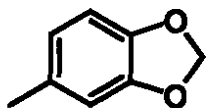


in welcher

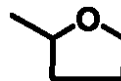
R^1 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Amino (C_1-C_6) alkyl oder Halogen (C_1-C_6) alkyl steht,

5 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Biphenylaminocarbonyl stehen, oder

10 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Resten der Formel



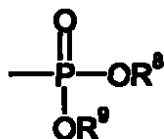
oder



15 einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, wobei ein stickstoffhaltiger Heterocyclus auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann,

einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und
20 (C_6-C_{10}) -Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

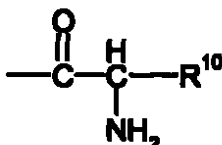
für eine Gruppe der Formel



25

stehen, worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden voneinander sind und für Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl stehen, oder

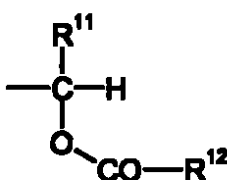
für eine Gruppe der Formel



5

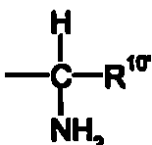
steht, worin R^{10} die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

für eine Gruppe der Formel



10

steht, worin R^{11} für $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht, und R^{12} für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder für eine Gruppe der Formel



15

steht, worin $\text{R}^{10'}$ die Seitengruppe einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure darstellt, oder

20

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

R^4 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Acyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkenyl, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl steht, oder

- R⁴** für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, 5
-(OCH₂CH₂)_nOCH₂CH₃, worin n 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl und -NR¹³R¹⁴ besteht,
- worin R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder 10
Di(C₁-C₆)-alkylamino(C₁-C₆)-alkyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl bedeuten, oder
- R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6 gliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls 15
ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel -NR¹⁵ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,
- worin R¹⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, oder
- R⁴** für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei 20
ein stickstoffhaltiger Heterocyclen auch über das Stickstoffatom gebunden sein kann, oder durch
- Reste der Formeln 25



oder $\text{--O--C(=O)--NR}^{17}\text{R}^{18}$ substituiert ist,

worin

5

R^{16} Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkyl bedeutet,

10

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ Alkyl oder $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ -Aryl bedeuten, wobei zuvor genanntes $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkyl und $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ -Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Hydroxy, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkoxy und Halogen besteht,

15

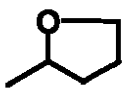
R^5 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkyl, Halogen, Amino, Mono- oder $\text{Di}(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkylamino oder für $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkanoylamino steht,

20

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

25

- Halogen,
- $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ Alkanoyl, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkoxy, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkyl, Halogen, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkyl, Halogen $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkoxy, Amino, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder $\text{Di}(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkyl-

- aminocarbonyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Tri(C₁-C₆)alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- (C₁-C₆)-Alkoxy,
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
 - (C₁-C₆)-Alkylthio,
 - Hydroxy,
 - Carboxyl,
 - partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,
 - (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
- 

substituiert ist,
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

5

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkyl und Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,

10

und Gruppen der Formeln

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³

15

besteht,

worin R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist, worin

20

R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

oder

25

R¹⁹ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

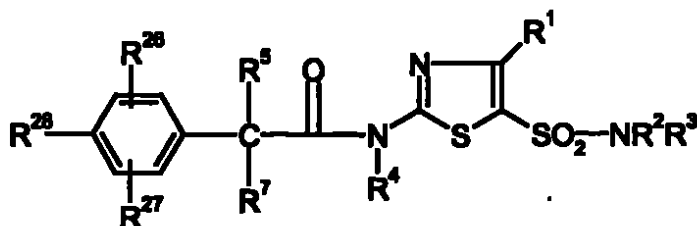
30

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

- 5 wobei zuvor genanntes (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und
- 10 R²² und R²³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, und R⁷ die Bedeutung von R⁵ aufweisen kann und mit dieser gleich oder verschieden sein kann,
- 15 und deren Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin R¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht.
- 20 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R² und R³ jeweils unabhängig für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 worin R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht.
- 25 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 worin R⁵ für Wasserstoff steht.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
- 30 worin

- R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus
- Halogen,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)-alkyl, Halogen(C₁-C₆)-alkoxy, Amino, Hydroxy, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di(C₁-C₆)-Alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, und/oder Cyano substituiert sein kann,
 - einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, die die folgende Formel aufweisen:



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^7 wie im Anspruch 1 definiert sind,

- R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, partiell fluoriertes (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluor-
atomen, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Gruppe der Formeln $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$
oder $-CO-NR^{22}R^{23}$ stehen, worin

- R^{19} Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{24}R^{25}$ substituiert ist,

worin R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten, oder R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

5 R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder $Di(C_1-C_6)$ alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Acyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

10 wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Acyl, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

15 wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

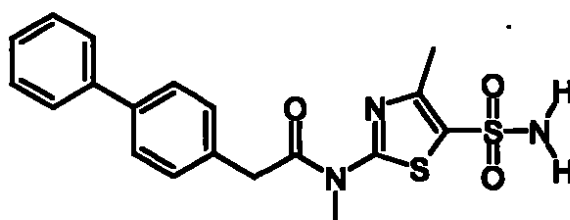
R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

20 R^{28} für (C_6-C_{10}) -Aryl steht, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C_1-C_6) alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen (C_1-C_6) alkyl, Halogen (C_1-C_6) alkoxy, Amino, (C_1-C_6) alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder $Di(C_1-C_6)$ alkylaminocarbonyl, Mono- oder $Di(C_1-C_6)$ alkanoylamino, (C_1-C_6) alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6) -Alkylsulfoxy, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, $Tri(C_1-C_6)$ alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann, oder

30

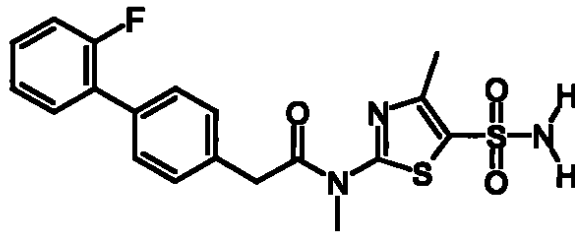
- 5 R^{28} für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-
gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus
der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch 1 bis 3
Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-
C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-
C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy,
Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl,
10 Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino,
(C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls
über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten
oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen
Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
15 und deren Salze.

9. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



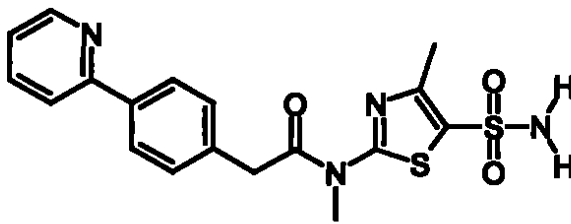
- 20 sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

10. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

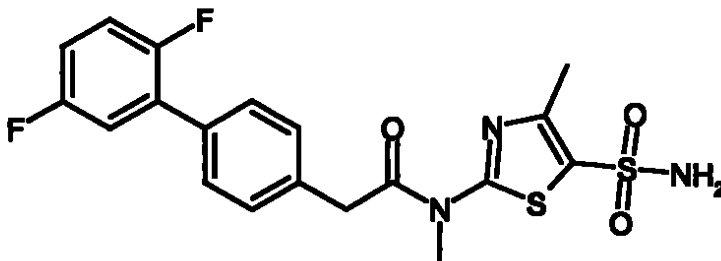
- 5 11. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



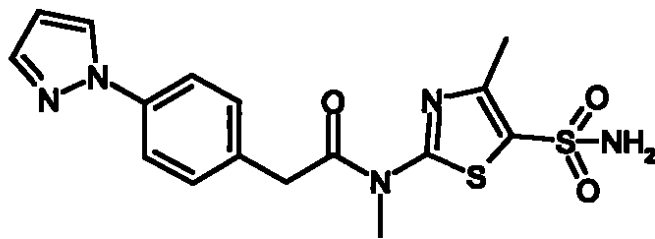
sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

10

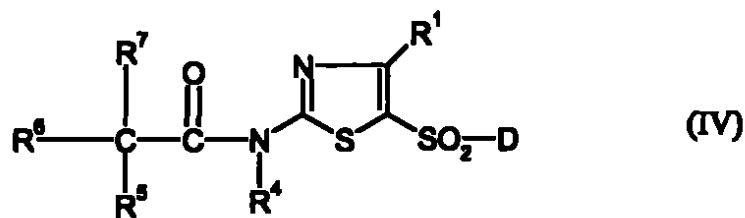
12. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



- 15 13. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



14. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

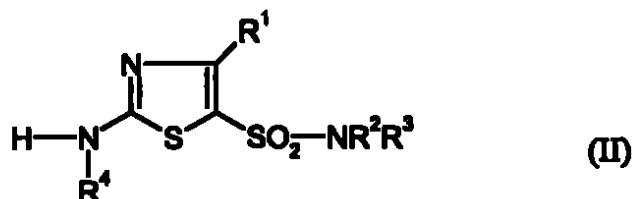


5

worin R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und D ein Halogenatom ist.

10 15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



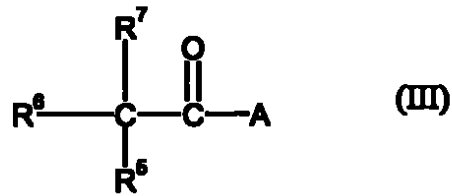
15

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

A für eine Abgangsgruppe steht, und

5

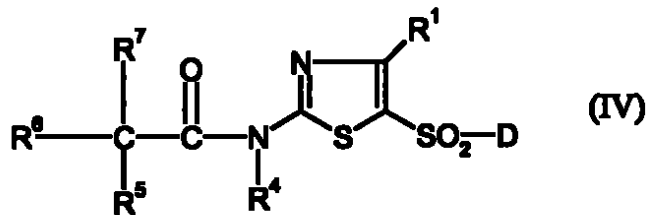
R^5 , R^6 und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels umgesetzt,

10

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



15

worin

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

20

D ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor ist,

mit Aminen der allgemeinen Formel (V):



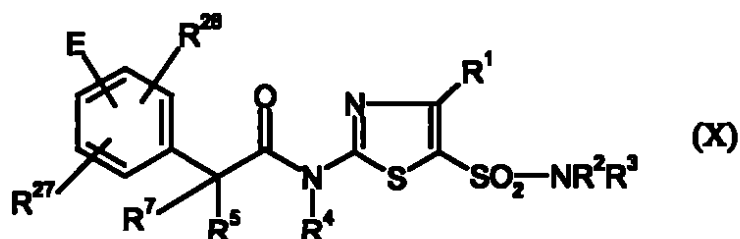
25

worin R^2 und R^3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

5

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



10

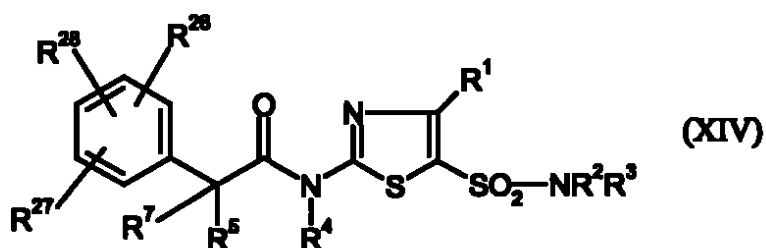
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und E Trifluormethansulfonat oder Halogen ist, mit Boronsäuren oder Stannanen der allgemeinen Formel (XI):



15

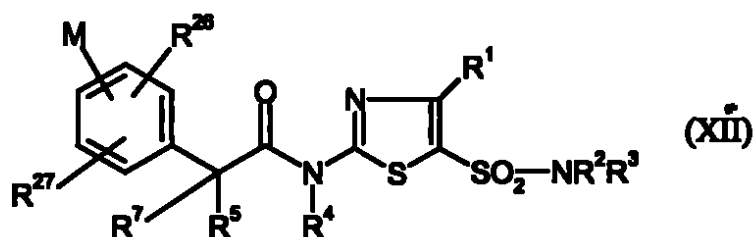
worin R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und M beispielsweise eine $\text{Tri}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylstannylgruppe}$ oder eine Boronsäuregruppe sein kann, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, ggf. in Anwesenheit von Base bei Temperaturen von $50 - 140^\circ\text{C}$ zu Verbindungen der Formel (XIV)

20



umsetzt, und

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben, und M die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Trifluormethansulfonaten oder Halogeniden der allgemeinen Formel (XIII):



worin R^{28} die oben angegebene Bedeutung hat und E die oben angegebene Bedeutung besitzt, in inerten Lösemitteln in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren, ggf. in Anwesenheit von Base, bei Temperaturen von 50-140°C zu Verbindungen der Formel (XIV) umsetzt.

16. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 in Mischung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfaßt.
18. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
19. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen.

443 458

20. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen durch Herpes-Viren.
- 5 21. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen durch Herpes Simplex-Viren.
- 10 22. Verwendung von N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
23. Verwendung von N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-phenylacetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 15 24. Verwendung von N-[5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-[1,1'-biphenyl]-4-ylacetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 20 25. Verwendung nach Anspruch 22, 23 oder 24 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren.
- 25 26. Verwendung nach Anspruch 22, 23 oder 24 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren durch Herpes-Viren.
27. Verwendung nach Anspruch 22, 23 oder 24 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren durch Herpes Simplex-Viren.

Thiazolylamid-Derivate

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 100 39 265.2, escrita en Alemán, para el invento denominado: **DERIVADOS DE TIAZOLILAMIDA.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblemata)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No. : 100 39 265.2 ✓
Fecha de presentación : 11 DE AGOSTO DE 2000 ✓
Nombre del Solicitante : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Leverkusen/Alemania.

Título del Invento : DERIVADOS DE TIAZOLILAMIDA
Clasificación : C07 D y A61K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud.

Munich, el día 13 de Noviembre de 2000

OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA

El Presidente

Por Delegación

((firma ilegible))

Weihmayr

Cinta tricolor y Sello de Oblea

La A 34 082-DE01 No/AB/MT/2000-07-26

Derivados de tiazolilamida

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, concretamente a derivados de tiazolilamida, a un procedimiento para su preparación, así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antivíricos.

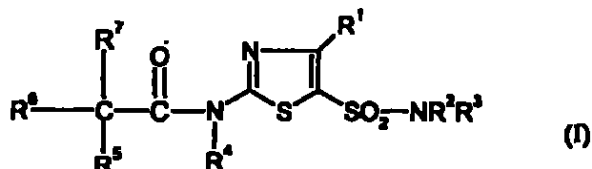
En la publicación C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455 se dan a conocer 2-aminotiazol-5-sulfonamidas. Además, se describen en la publicación para información de solicitud de patente alemana 2101640 N-tiazol-2-il-amidas y N-tiazol-2-il-ureas con acción herbicida.

El documento WO97/24343 se refiere a derivados de feniltiazol con propiedades antiherpesvirus.

El documento WO99/42455 se refiere asimismo a derivados de feniltiazol con propiedades antiherpesvirus.

El documento WO99/47507 se refiere a derivados de 1,3,4-tiadiazol con propiedades antiherpesvirus.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, que corresponden a derivados de tiazolilamida de fórmula general (I):

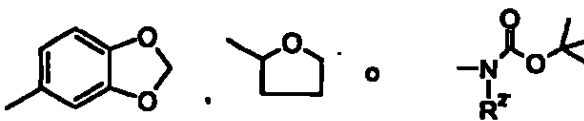


en la cual

R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi- ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o halógenoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) o bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halógeno, hidroxilo, amino, trialquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sililoxi, restos de fórmulas



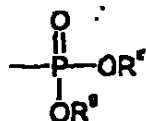
en la que $\text{R}^{2'}$ es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno,

un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxí o alcoxi (C_1-C_6),

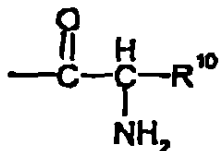
o

representan un grupo de fórmula



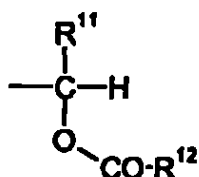
en la que R^{f} y R^{g} son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), o

representa un grupo de fórmula

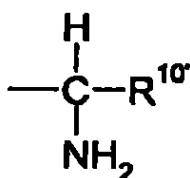


en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula

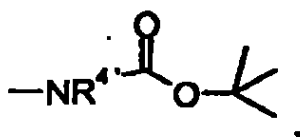


en la que $\text{R}^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, cicloalquilo (C_3-C_6), acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), carboxilo,



en la que R^4 representa hidrógeno, $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

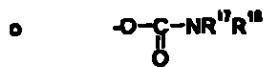
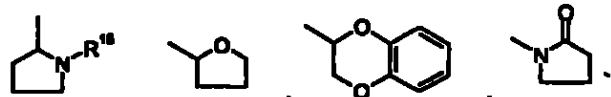
R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S

u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo,

en la que

R^{15} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

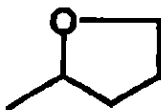
R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significa hidrógeno alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoílo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltío (C_1-C_6), hidroxí, carboxilo, carbamoílo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoílamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, trialquil (C_1-C_6) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C_1-C_6),
- Alcoxi (C_1-C_6) carbonilo,
- Alquiltío (C_1-C_6),
- Hidroxí,
- Carboxilo,
- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula

454 467



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, aminocarbonilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N

y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

- alqueno (C_2-C_6)

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,
- Carbazol, dibenzofurano o dibenzotiofeno,
- Xanteno o 9,10-dihidroacridina,

en las que R^{13} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{16} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxil y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

457 440

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de la invención pueden ser por ejemplo sales de las sustancias de la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Como sales se consideran también las sales con las bases habituales, como por ejemplo, las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas del amoníaco u aminas orgánicas, como por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

Los compuestos de la invención pueden existir dependiendo del patrón de substitución en formas estereoisoméricas, que se comportan como imagen e imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los

enantiómeros como a los diastereómeros o sus correspondientes mezclas. Las formas racémicas también se pueden separar según la forma conocida al igual que los diastereómeros en los componentes individuales estereoisómeros.

La invención incluye también en su alcance a compuestos tales que sólo se transforman en los verdaderos principios activos de fórmula (I) cuando entran en el organismo (los llamados profármacos).

Alquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo, cabe citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefiere especialmente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono (alquilo (C₁-C₃)).

Halógenoalquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆), que se puede definir como antes y que tiene como sustituyentes de 1 a 3 átomos de halógeno, es decir F, Cl, Br y/o I, prefiriéndose cloro o flúor. A modo de ejemplo cabe citar trifluorometilo, fluorometilo, etc.

Hidroxialquilo (C₁-C₆) representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆), que se puede definir como antes, y que tiene como sustituyentes de 1 a 3 grupos hidroxí. A modo de ejemplo cabe citar hidroximetilo, etc.

Alquenilo (C₂-C₆) representa en el ámbito de la invención convenientemente un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe citar: etenilo, n-prop-2-en-1-ilo y n-but-2-en-1-ilo. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono.

Alcoxi (C₁-C₆) representa convenientemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo cabe citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. Se prefiere especialmente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono (C₁-C₃).

Halógenoalcoxi (C₁-C₆) representa convenientemente alcoxi (C₁-C₆) sustituido una o más veces con halógeno. En cuanto a la fracción alcoxi (C₁-C₆) y a la definición de halógeno, véase la definición anterior. A modo de ejemplo, halógenoalcoxi (C₁-C₆) incluye un alcoxi (C₁-C₆) clorado y/o fluorado o

perfluorado parcialmente una o varias veces, como trifluorometoxi, fluorometoxi, clorometoxi, pentafluoroetoxi, trifluorometilmetoxi, etc.

Alcoxi (C₁-C₆) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor representa convenientemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con 1 a 6, preferentemente 1 a 4, aún más preferentemente 1 a 3 átomos de flúor. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de flúor. A modo de ejemplo cabe citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi, cada uno de ellos con 1 a 4 átomos de flúor. Se prefieren especialmente (1,3-difluoroprop-2-il)-oxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

Alquiltio (C₁-C₆) representa convenientemente un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo cabe citar: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio. Se prefiere especialmente un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono alquiltio (C₁-C₃).

Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo representa convenientemente un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). A modo de ejemplo cabe citar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo. Se prefiere especialmente un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄).

Mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo representa convenientemente en el ámbito de la invención un grupo carbamilo (H₂N-CO-), en el que uno o ambos átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo alquilo (C₁-C₆). En lo relativo a la definición del grupo alquilo (C₁-C₆), véase la descripción anterior de alquilo (C₁-C₆). A modo de ejemplo cabe citar metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etc.

Mono o diacilamino (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención convenientemente un grupo amino (H₂N-) en el que uno o ambos átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo acilo (C₁-C₆). En lo relativo a la definición de grupo acilo (C₁-C₆), véase la descripción anterior de acilo (C₁-C₆). A modo de ejemplo, cabe citar alcanilo (C₁-C₆), como se cita en la definición de acilo (C₁-C₆).

Alquil (C₁-C₆) sulfoxi representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆)-S(=O), refiriéndose grupo alquilo (C₁-C₆) a la correspondiente definición anterior.

Alquil (C₁-C₆) sulfonilo representa convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₆)-SO₂, refiriéndose grupo alquilo (C₁-C₆) a la correspondiente definición anterior.

Arilo (C₆-C₁₀) representa por lo general un resto aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Los restos arilo preferidos son fenilo y naftilo.

Acilo (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención convenientemente un resto acilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo cabe citar: formilo, acetilo, etanoilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, isobutanoilo y pentanoilo. Se prefiere un resto acilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere especialmente acetilo y etanoilo.

Cicloalquilo (C₃-C₈) representa en el ámbito de la invención ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferentemente cabe citar: ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El significado de

cicloalquilo (C_3-C_6) representa convenientemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

Halógeno representa en el ámbito de la invención por lo general flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefiere flúor, cloro y bromo. Se prefieren especialmente flúor y cloro.

Alcanoilo (C_1-C_6) representa en el ámbito de la invención formilo, así como grupos alquil(C_1-C_5)carbonilo, pudiendo ser alquilo (C_1-C_5) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo.

Un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa por ejemplo piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, N-triazolilo, oxazolilo o imidazolilo. Se prefieren piridilo, furilo, tiazolilo y N-triazolilo.

Un heterociclo aromático benzocondensado de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa por ejemplo bencimidazolilo.

Un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos unido a través de un átomo de nitrógeno que se puede formar a partir de dos

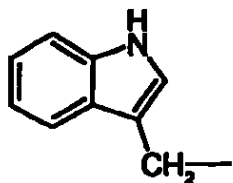
464 ~~AA~~

grupos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$, en la que R^{15} se define como se ha citado más arriba, representa por lo general en el ámbito de la invención morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, tiomorfolinilo o pirrolidinilo. Se prefieren especialmente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y tiomorfolinilo.

Un heterociclo no aromático, saturado o insaturado, de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O incluye, por ejemplo, los anteriormente citados heterociclos saturados unidos a través de un átomo de nitrógeno, con 5 a 6 elementos, así como los heterociclos de 3, 7 y 8 elementos, como por ejemplo, aziridina (por ejemplo, 1-azaciclopropan-1-ilo), azetidina (por ejemplo, 1-azaciclobutan-1-ilo) y azepina (por ejemplo, 1-azepan-1-ilo). Los representantes insaturados pueden contener de 1 a 2 dobles enlaces en el anillo.

El grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural en el significado de R^{10} incluye por ejemplo: hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), un grupo propan-1,3-diilo, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo

amino (prolina), un grupo 2-hidroxipropan-1,3-diilo, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo amino (hidroxiprolina), un grupo de fórmula



(triptófano), un grupo bencilo (fenilalanina), un grupo metiltioetilo (metionina), hidroximetilo (serina), p-hidroxibencilo (tirosina), 1-hidroxietan-1-ilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), carbamoilmetilo (asparagina), carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina), mercaptoetilo (homocisteína), hidroxietilo (homoserina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), etc.

En otra forma de realización la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1:

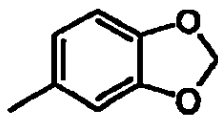


en la cual

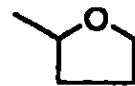
R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi-
(C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6) o halógenoalquilo (C_1-C_6),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno,
alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o
bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está
sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se
seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo
(C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, amino,
restos de fórmulas



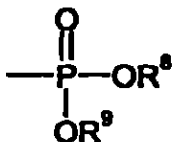
o



un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con
hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,
pudiendo también estar unido a través de un átomo
de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno,
un heterociclo no aromático, saturado o insaturado
de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de

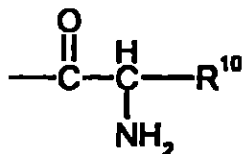
un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C₆-C₁₀), que a su vez puede estar sustituido con hidroxí o alcoxi (C₁-C₆), o

representan un grupo de fórmula



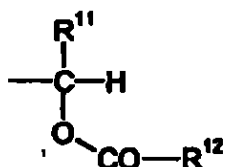
en la que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), o

representa un grupo de fórmula

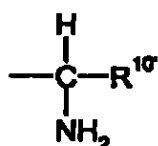


en la que R¹⁰ representa el grupo lateral de un α-aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula



en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se

seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxí, acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

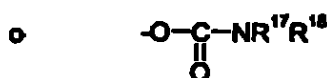
en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo,

en la que R^{15} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^i representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través

del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

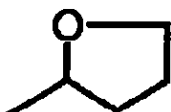
R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,
- Alquiltio (C₁-C₆),
- Hidroxilo,
- Carboxilo,

- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

475 988

En una forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^2 y R^3 representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación, en la que R^5 representa hidrógeno.

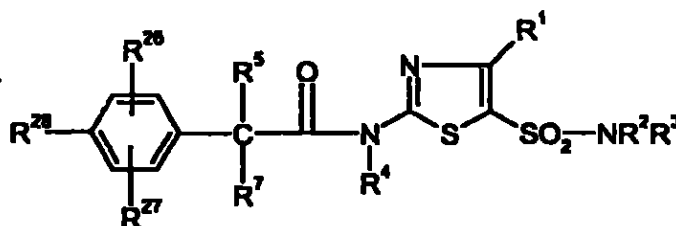
En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,

- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, hidroxilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6), mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino y/o ciano, y
- un heterociclo aromático eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno.

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a compuestos que presentan la siguiente fórmula:



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 y son como se ha definido en la reivindicación 1,

477 490

R^{26} y R^{27} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alquiltio (C_1-C_6), hidroxí, carboxilo, alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6), un grupo de fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$, en las que

R^{19} significa fenilo, que a su vez eventualmente está sustituido con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6), o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxí y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxil, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{20} representa arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxil, carboxilo, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxil, alquil (C_1-

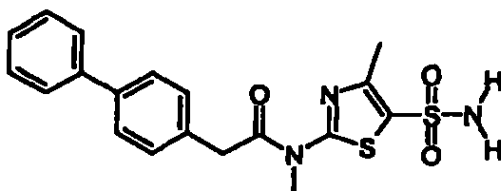
C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, que puede estar sustituido con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano, o

R^{2e}

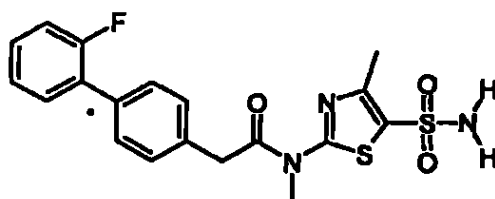
representa un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanollo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano

y sus sales.

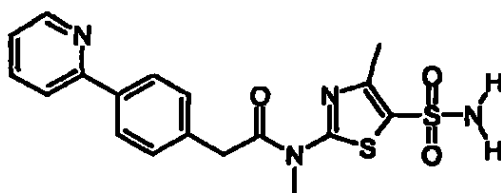
Se prefiere especialmente por ejemplo el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilacetamida de fórmula:



el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida de fórmula:



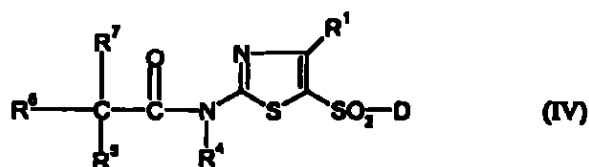
asi como el compuesto N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida de fórmula:



481/494

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula general (IV)

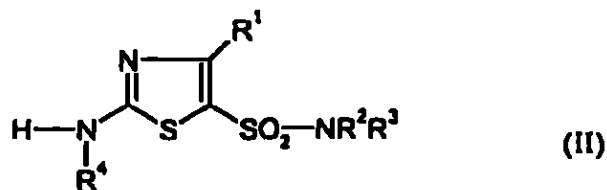


en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado para la fórmula (I) y D es un átomo de halógeno.

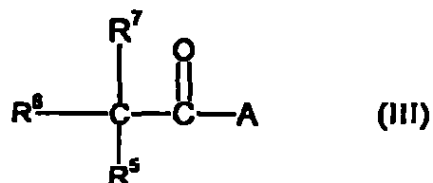
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II) .



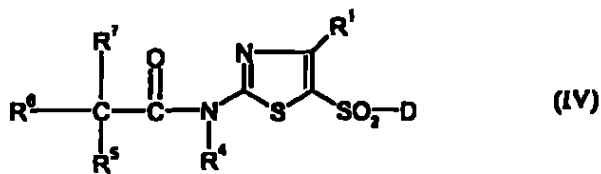
en la cual

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado anteriormente citado, con compuestos de fórmula general (III)



en la cual

A representa un grupo saliente, como por ejemplo, halógeno, preferentemente cloro, o hidroxilo, y R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o un coadyuvante, dando compuestos de fórmula (I),



[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)

en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente citado y D es un átomo de halógeno, preferentemente cloro,

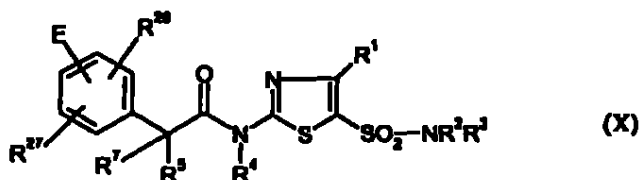
con aminas de fórmula general (V):



en la que

R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado, reaccionan en disolventes inertes dando los compuestos de fórmula (I),

[C] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (X)



en la que

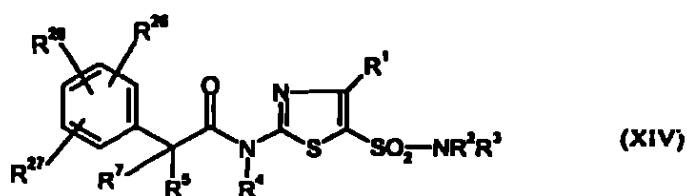
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y E es trifluorometano

sulfonato o halógeno,
preferentemente bromo o
yodo, con ácidos
borónicos o estannanos de
fórmula general (XI):

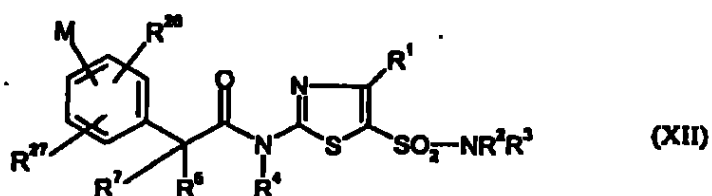


en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y M puede ser por ejemplo un grupo trialquil (C_1-C_6) estannilo, como un grupo trimetilestannilo o un grupo ácido borónico, en disolventes inertes en presencia de catalizadores de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0), eventualmente en presencia de bases, por ejemplo, fosfato potásico a temperaturas desde 50 hasta $140^{\circ}C$, dando compuestos de fórmula (XIV)



[D] Compuestos de fórmula general (XII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y M tiene el significado citado anteriormente, reaccionan con trifluorometanosulfonatos o halógenuros de fórmula general (XIII):

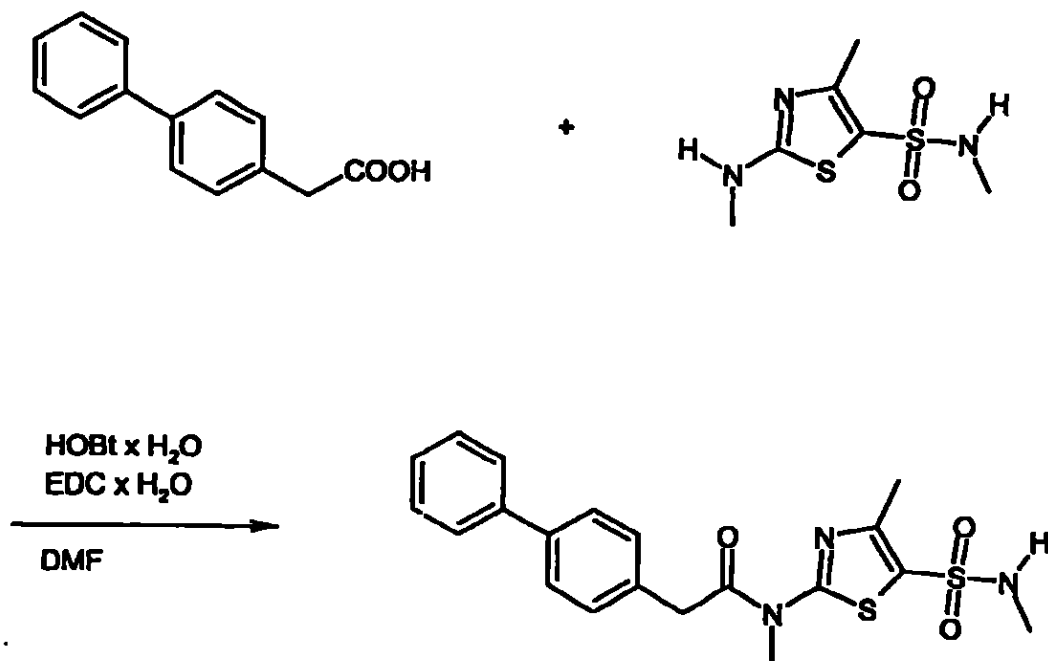


en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y E tiene el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, en presencia de catalizadores de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0), eventualmente en presencia de bases, por ejemplo,

fósforo potásico a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV)

El procedimiento de la invención [A] se puede aclarar mediante



el siguiente esquema de fórmulas:

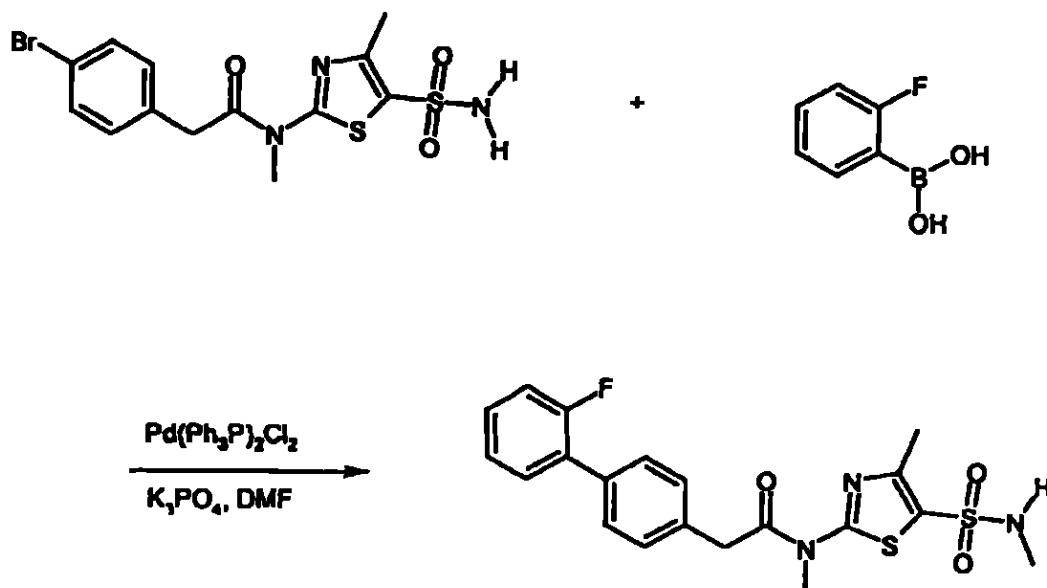
En el que:

HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol

EDC: N'-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl

DMF: N,N-Dimetilformamida

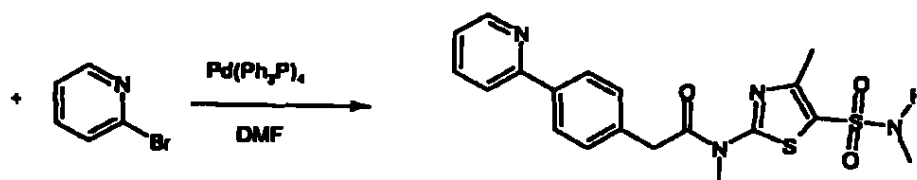
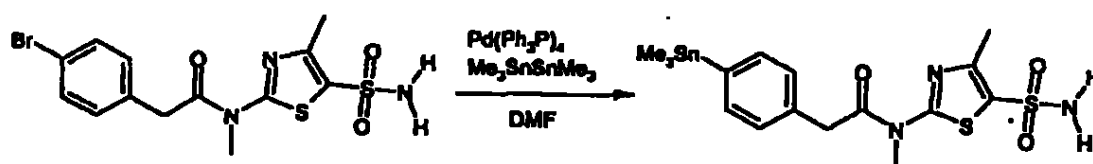
El procedimiento de la invención [C] se puede aclarar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



en el que:

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

El procedimiento de la invención [D] se puede aclarar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En el que:

DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

Como disolventes para los procedimientos [A], [B], [C] y [D] se pueden utilizar los disolventes orgánicos habituales que no se modifican en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción. Entre ellos, preferentemente éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo o hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno o acetato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo. Igualmente también es posible utilizar mezclas de los citados disolventes. Se prefiere DMF.

489 302

Como bases para el procedimiento de la invención [A] se pueden utilizar en general bases inorgánicas u orgánicas. Entre ellas, preferentemente aminas orgánicas (trialquil(C₁-C₄)aminas) como trietilamina, o heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, diaminopiridina, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina o morfolina. Se prefiere trietilamina.

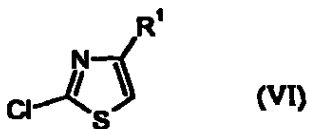
Como coadyuvantes se pueden utilizar los reactivos de deshidratación o de acoplamiento conocidos, como por ejemplo, carbodiimidas, como diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) o compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o compuestos de fósforo como anhídrido propanofosfónico, azida del éster difenílico del ácido fosfórico, hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o compuestos de uronio, como hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o cloruro metanosulfónico, eventualmente en presencia de coadyuvantes como N-hidroxisuccinamida o N-hidroxibenzotriazol.

Por lo general, se utilizan las bases en una cantidad entre 0,05 mol y 10 mol, preferentemente entre 1 mol y 2 mol, referidos a 1 mol del compuesto de fórmula (III).

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo por lo general en un intervalo de temperaturas desde -50°C hasta $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente desde -30°C hasta $+60^{\circ}\text{C}$.

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo por lo general a presión normal, aunque también es posible realizar el procedimiento a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

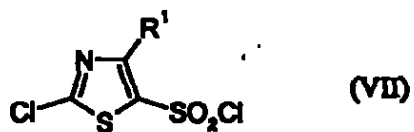
Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar por ejemplo, transformando los compuestos de fórmula general (VI)



en la cual

R' tiene el significado anteriormente citado,

por reacción con el sistema ácido clorosulfónico/ SOCl_2 , en los compuestos de fórmula general (VII)

491 ~~504~~

en la cual

R^1 tiene el significado citado anteriormente,

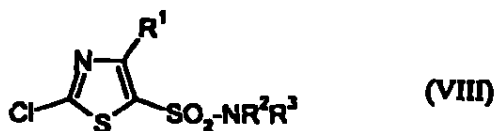
y a continuación con aminas de fórmula general (V)



en la cual

R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

se preparan en disolventes inertes los compuestos de fórmula general (VIII)



en la cual

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

y se hacen reaccionar en un último paso con aminas de fórmula general (IX)



en la cual

$R^{4'}$ tiene el significado citado anteriormente de R^1 y es igual o diferente a éste, pero sin ser hidrógeno,

en disolventes inertes y en presencia de una base.

La reacción con ácido clorosulfónico/ SO_2Cl se lleva a cabo primeramente a temperatura ambiente y a continuación a temperatura de reflujo del correspondiente éter.

La reacción se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero el procedimiento también se puede realizar a sobrepresión

o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

Como disolventes para la reacción con las aminas de fórmula general (V) se pueden utilizar alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol e isopropanol. Se prefiere metanol.

La reacción con las aminas de fórmula general (V) se realiza primero a temperatura ambiente y a continuación a la temperatura de reflujo del correspondiente éter.

La reacción se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero el procedimiento también se puede realizar a sobrepresión o a presión negativa (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 hasta 5 bar).

La reacción con los compuestos de fórmula general (IX) se realiza en éteres como por ejemplo éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano o glicoldimetiléter. Se prefiere el metanol.

Como bases se pueden utilizar por lo general bases inorgánicas u orgánicas. Entre ellas preferentemente aminas orgánicas (trialquil(C₁-C₆)aminas) como trietilemina, o heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina,

diaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. Se prefiere trietilamina.

Por lo general, la base se utiliza en una cantidad desde 0,05 mol hasta 10 mol, preferentemente desde 1 mol hasta 2 mol, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (VIII).

Los compuestos de fórmula general (VI) son parcialmente conocidos o se pueden preparar según los métodos habituales [véase Hantzsch, Chem. Ber. 1927, 60, 2544].

Los compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) son nuevos y se pueden preparar como se ha descrito más arriba.

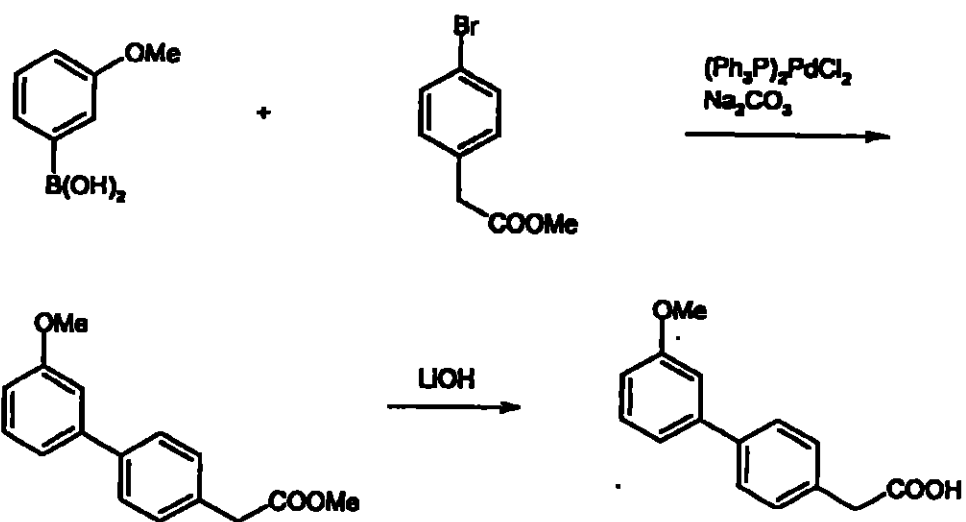
Las aminas de fórmulas generales (V) y (IX) son conocidas.

Los compuestos de fórmulas generales (III) son conocidos o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la bibliografía.

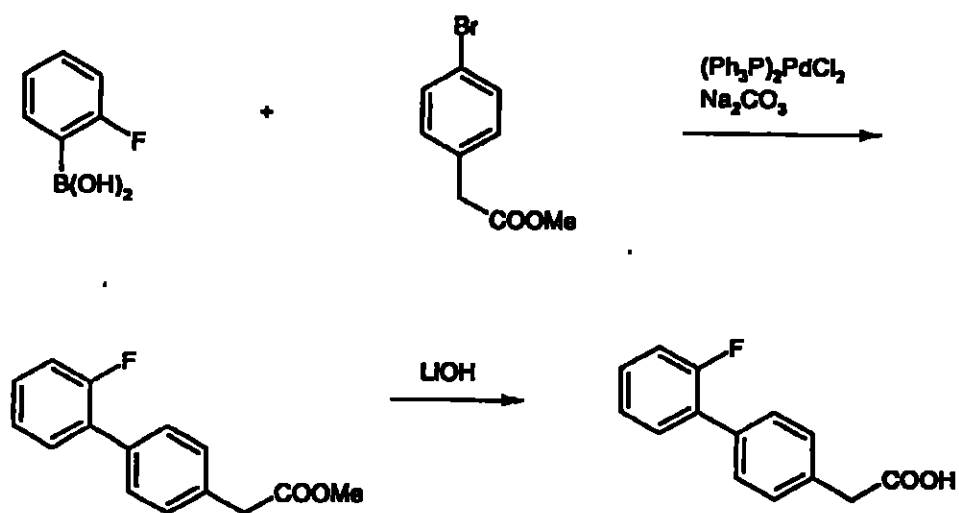
Los ácidos bifenilmetilcarboxílicos o derivados del ácido bifenilacético de fórmula (III) se pueden preparar de forma conocida mediante reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, por ejemplo catalizadas con paladio, como por ejemplo, el acoplamiento de Suzuki o de Stille. Los

derivados del ácido piridilfenilmetilcarboxílico de fórmula (III) son conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, M. Artico et al. en *Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27, 219-228) o se pueden preparar mediante métodos conocidos. Los siguientes esquemas de reacción A, B, C y D ilustran a modo de ejemplo la síntesis de derivados del ácido bifenilacético a partir de los correspondientes ácidos borónicos, así como la síntesis de derivados del ácido piridilfenilacético a partir de los correspondientes compuestos de estannilo:

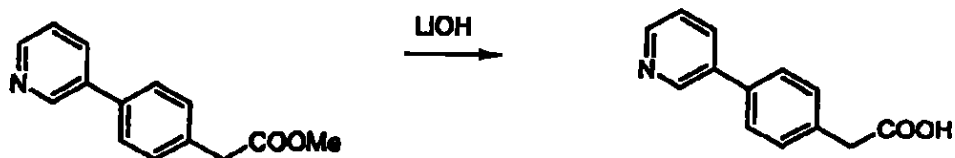
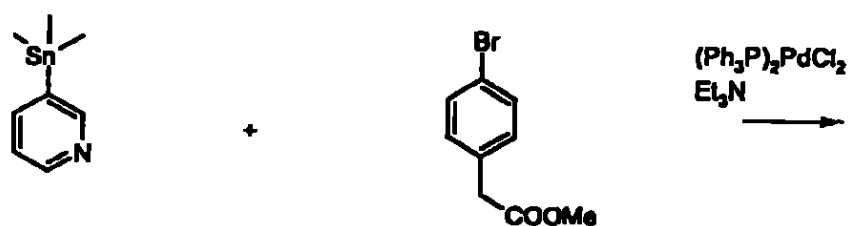
A:



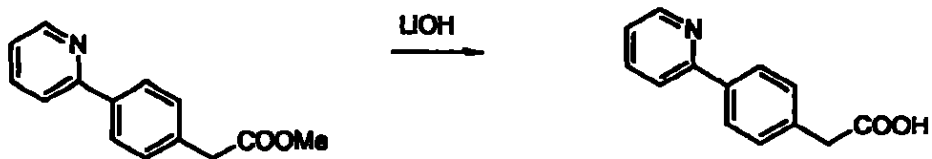
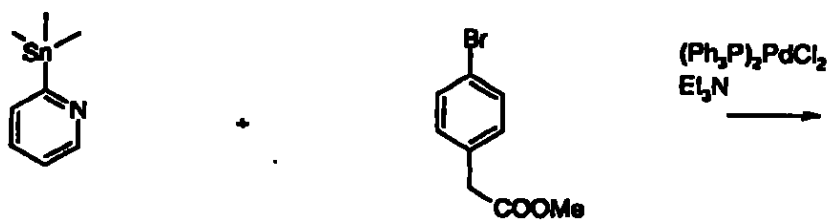
B:



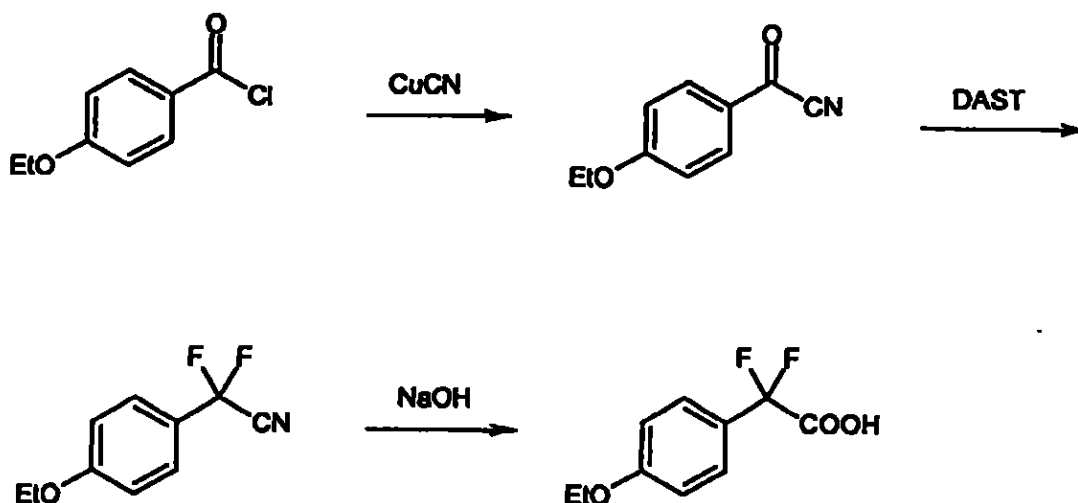
C:



D:



Los compuestos de fórmula (III), en la que R^5 y R^7 es por ejemplo flúor, se pueden preparar según el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de reacción:



La fluoración con DAST (N,N-dietilaminoazufretrifluoruro) se realiza según lo descrito en J. Fluor. Chem. 61, 1993, 117.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) reivindicación 1 para su uso como medicamentos.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que incluye a un compuesto de fórmula general (I) en mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula general (I) para la producción de un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento y/o

prevención de infecciones víricas, como herpesvirus, especialmente del virus herpes simple.

La invención se refiere además al uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, preferentemente derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida, prefiriéndose aún más los derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida para la preparación de medicamentos, especialmente al uso de los citados derivados para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en el hombre o en animales como las producidas por los herpesvirus, especialmente por el virus herpes simple. Por derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida o derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida se entiende en la presente aquellos compuestos que derivan de la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida o en la N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida.

Los compuestos de la invención de fórmula general (I) presentan un espectro de acción sorprendente no previsible.

Presentan una acción antivírica frente a los representantes del grupo de los herpesvirus, especialmente frente al virus herpes simple (HSV). Son por lo tanto apropiados para el tratamiento y profilaxis de enfermedades producidas por los herpesvirus, especialmente de enfermedades producidas por los virus herpes simple.

Actividad in vitro:

Virus y células:

Se reprodujo el HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F o HSV-2G) en células Vero (ATCC CCL-81) en las siguientes condiciones: las células se cultivaron en medio M199 (suero fetal bovino 5%, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina) en frascos de cultivo celular a 37°C y CO₂ al 5%. Las células se dividieron 1:4 dos veces por semana. Para la infección se extrajo el medio, las células se lavaron con "solución de Hank", se disolvieron con tripsina al 0,05%, EDTA al 0,02% (Seromed L2143) y se incubaron con una densidad de 4×10^5 células por ml en las condiciones anteriormente señaladas durante 24 horas. A continuación se retiró el medio y se añadió la solución vírica con una m.o.i. < 0,05 en un volumen de 2 ml por 175 cm² de superficie. Tras una incubación de una hora en las condiciones citadas se enrasó el medio en un

frasco hasta un volumen de 50 ml por 175 cm². Tres días después de la infección los cultivos presentaron un claro efecto citopático. El virus se liberó congelado (-80°C) y descongelando (37°C) dos veces. Los residuos celulares se separaron por centrifugación (300 g, 10 min 4°C) y el sobrenadante se eliminó por liofilización en alicuotas a -80°C.

El título vírico se determinó mediante un ensayo en placa. Para ello se sembraron células Vero con una densidad de 4×10^5 células por pocillo en placas de 24 pocillos y tras 24 horas de incubación (37°C, CO₂ al 5%) se infectaron con diluciones del cultivo de reserva del virus desde 10^{-2} hasta 10^{-12} (inóculo 100 μ l). Una hora después de la infección se retiró el medio y las células se recubrieron con 1 ml de medio de recubrimiento (metilcelulosa 0,5%, bicarbonato sódico 0,255, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina, suero bovino fetal 5% en medio MEM-Eagle con sal de Earl) y se incubaron durante 3 días. A continuación se fijaron las células con formalina al 4% durante 1 hora, se lavaron con agua, se tiñeron con Giemsa (Merck) durante 30 minutos y seguidamente se lavaron y se secaron. Con un visualizador de placa se determinó el título vírico. El título de los cultivos

de reserva víricos utilizados para el experimento era de $1 \times 10^6/\text{ml}$ - $1 \times 10^8/\text{ml}$.

La acción anti-HSV se determinó en un sistema de ensayo de evaluación sistemática en placas de microvaloración de 96 pocillos con la ayuda de diversas líneas celulares de origen neuronal, linfoide y epitelial, como por ejemplo Vero (línea de células renales del macaco verde, MEF (fibroblastos embrionarios murinos), HELF (fibroblastos embrionarios humanos), NT2 (línea celular neuronal humana) o Jurkat (línea celular linfoide T humana). Se determinó la influencia de las sustancias sobre el aumento del efecto citopatógeno en comparación con la sustancia de referencia aciclovir sodio (Zovirax®), un agente quimioterapéutico antiherpes de uso clínico autorizado.

Las sustancias disueltas en DMSO (dimetilsulfóxido) (50 mM) se analizan sobre placas de microvaloración (por ejemplo, MTP de 96 pocillos) a concentraciones finales de 250-0,5 μM (micromolar) en determinaciones dobles (4 sustancias/placa). En el caso de sustancias potentes, las diluciones se hacen en varias placas hasta 0,5 pM (picomolar). También se calculan las acciones tóxicas y citostáticas de la sustancia. Tras las correspondientes diluciones de la sustancia (1:2) sobre la

placa de microvaloración se añade al medio de cada pocillo una suspensión de células (1×10^4 células por pocillo), como por ejemplo, de células Vero en M199 (medio 199) con suero bovino fetal 5%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycinina o células MEF en EMEM (Medio Esencial Mínimo de Eagle) con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycinina o células HELF en EMEM con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycinina o células NT2 y Jurkat en DMEM (4,5 mg/l de glucosa más piridoxina) con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycinina, infectando las células en los pocillos pertinentes con la correspondiente cantidad de virus (HSV-1 F o HSV-2 G con una m.o.i. (multiplicidad de infección) de 0,0025 para células HELF, Vero y MEF, así como una m.o.i. de 0,1 para células NT2 y Jurkat). A continuación las placas se incuban a 37°C en una incubadora de cultivo de CO₂ (CO₂ al 5%) durante varios días. Tras este tiempo y en los controles de virus sin sustancia, el césped celular de por ejemplo células Vero, partiendo de 25 centros infecciosos, queda totalmente lisado o destruido por el efecto citopatógeno de los virus HSV (CPE 100%). Las placas se

504 ~~SIF~~

examinan a continuación ópticamente mediante un microscopio y a continuación se analizan con un colorante fluorescente. Para ello se absorbe el sobrenadante del cultivo celular de todos los pocillos de la MTP y se llena con 200 μ l de solución de lavado PBS. El PBS se extrae de nuevo y todos los pocillos se llenan con 200 μ l de una solución de colorante fluorescente (diacetato de fluoresceína, 10 μ g/ml en PBS). Tras un tiempo de incubación de entre 30 y 90 minutos se miden las placas de ensayo en un aparato de medida de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 538 nm.

En la siguiente tabla se resumen los resultados para algunos compuestos.

Tabla

Ejemplo	CI ₅₀ HSV-1 F/Vero	CI ₅₀ HSV-2 G/Vero
14	0,1 μM	0,75 μM
57	<0,01 μM	<0,01 μM
8	0,1 μM	0,1 μM
23	0,03 μM	0,1 μM
38	0,05 μM	0,016 μM
87	<0,01 μM	<0,01 μM
126	0,01 μM	0,1 μM
Zovirax (Aciclovir-sodio)	1 μM	3 μM

CI₅₀ significa aquí la intensidad de fluorescencia semimáxima en referencia a células control no infectadas (valor 100%). El valor CI₅₀ también se puede referir a un control de principio activo apropiado (véase descripción del ensayo: células infectadas en presencia de una sustancia con acción anti-herpes y a la concentración adecuada, como por ejemplo, Zovirax 20 μM). Este control con principio activo alcanza aproximadamente intensidades fluorescentes desde 85 hasta el 95%, relativo al control celular.

Se prefieren los derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida de la invención, cuyas CI_{50} (HSV-1 F/Vero) en el sistema de ensayo de evaluación sistemática in vitro anteriormente descrito son preferentemente menores de 50 μM , más aún preferentemente menores de 25 μM y con muy especial preferencia menores de 10 μM .

Los compuestos de la invención representan así principios activos valiosos para el tratamiento y profilaxis de enfermedades producidas por herpesvirus, especialmente por los virus herpes simple. Como campos de indicación cabe citar a modo de ejemplo:

- 1) Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por herpes, especialmente las infecciones por herpes simple en pacientes con cuadros clínicos como herpes labial, herpes genital y queratitis por HSV, encefalitis, neumonía, hepatitis, etc.
- 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por herpes, especialmente las infecciones con herpes simple en pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, los pacientes con SIDA, pacientes oncológicos, pacientes con

inmunodeficiencias de origen genético y receptores de trasplantes):

- 3) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por herpes, especialmente infecciones por herpes simple, asintomático en recién nacidos y niños pequeños.
- 4) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por herpes, especialmente las infecciones con herpes simple, especialmente en pacientes con herpes simple para la represión de la recurrencia (terapia inhibitoria).

Acción in vivo

Animales:

Se adquirieron ratones hembra de 6 semanas, raza BALB/cABom de un criador comercial (Bomholtgard Breeding and Research Centre Ltd.).

Infección:

Los animales se anestesiaron con éter dietílico (Merck) en una campana de vidrio hermética. Se introdujeron 50 μ l de una dilución del cultivo de reserva del virus (dosis de infección 5×10^4 ufp) con una pipeta de Eppendorf en la nariz de los

animales anestesiados. Esta dosis de infección provocó en el 90-100% de los animales una infección generalizada con síntomas respiratorios y del sistema nervioso central importantes y que provocó la muerte como término medio entre 5 y 8 días después.

Tratamiento y valoración:

Seis horas tras la infección los animales se trataron con dosis desde 0,1 hasta 100 mg/kg de masa corporal 3 veces al día, a las 7.00 h, 14.00 h y 19.00 h durante un período de 5 días. Las sustancias se disolvieron previamente en DMSO y se resuspendieron en tilosa/PBS (Hoechst) (concentración final DMSO 1,5%, tilosa 0,5% en PBS).

Tras la última administración, se observó a los animales y se registró el momento de la muerte.

Una comparación de las curvas de supervivencia arrojó para el compuesto del ejemplo 57, por ejemplo una DE_{50} de aproximadamente 0,7 mg/kg para HSV-2, indicando la DE_{50} que con esta dosis el 50% de los animales sobreviven.

Los nuevos principios activos se pueden incorporar según la forma conocida a las formulaciones habituales como

comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando vehículos y disolventes farmacéuticamente apropiados, inertes y no tóxicos. A este respecto, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el margen de dosificación citado.

Las formulaciones se preparan por ejemplo extendiendo el principio activo con disolventes y/o vehículos, eventualmente utilizando emulsionantes y/o dispersantes, para lo que por ejemplo en el caso de que se utilice agua como diluyente, se pueden utilizar eventualmente disolventes orgánicos.

La administración se realiza de modo habitual, y preferentemente por vía oral, parenteral o tópica, especialmente perlingual o intravenosa.

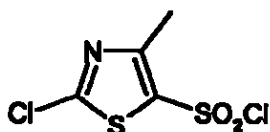
En el caso del uso parenteral, se pueden utilizar disoluciones del principio activo utilizando vehículos líquidos apropiados.

Por lo general, ha mostrado ser ventajoso en el caso de la administración intravenosa, la administración de cantidades de aproximadamente desde 0,001 hasta 20 mg/kg, preferentemente

aproximadamente desde 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal para la obtención de resultados eficaces, siendo la dosificación en el caso de la administración oral, desde aproximadamente 0,01 hasta 30 mg/kg, preferentemente desde 0,1 hasta 20 mg/kg de peso corporal.

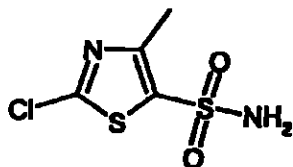
C. A pesar de ello, eventualmente debe ser necesario desviarse de las citadas cantidades dependiendo del peso corporal o de la vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede bastar con menos de las cantidades mínimas anteriormente citadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar los límites anteriormente citados. En el caso de administración de cantidades más grandes es aconsejable dividir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

C. Eventualmente puede resultar ventajoso combinar los compuestos de la invención con otros principios activos, especialmente principios activos antiviricos.

Compuestos de partida**Ejemplo I****Cloruro de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo**

Se añaden gota a gota 150 g (1,12 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol a temperatura ambiente a una solución de 331 g (2,81 mmol) de cloruro de tionilo en 653 g (5,61 mmol) de ácido clorosulfónico. La solución se calienta durante 48 horas a reflujo. A continuación se añade la mezcla a 3 l de agua helada y se extrae con 4 x 400 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 2,5 l de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Tras la destilación del producto bruto se obtienen 233,7 g del producto en forma de aceite. (P.e. 87-96°C, 0,7 mbar, GC 98,1%), rendimiento 89,6%).

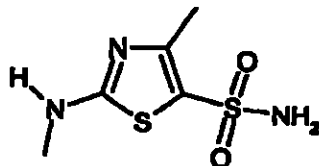
Ejemplo II**2-Cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida**



A una solución de 208 g (al 95%, 0,9 mol) de cloruro de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo en 1000 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 117,7 g (1,8 mol) de una solución acuosa de amoníaco al 26% a -10°C . Se agita 2 horas sin enfriar más y se concentra a continuación la mezcla de reacción en evaporador rotatorio. El producto bruto se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo III

4-Metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida



Se disponen 144 g (0,576 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida a temperatura ambiente en 600 ml de acetonitrilo y se añaden 147 g (1,9 mol) de una solución acuosa de metilamina

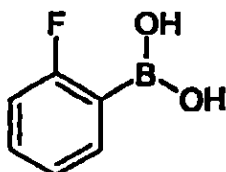
al 40% a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 50°C y a continuación se concentra en evaporador rotatorio. El residuo se mezcla con agua, se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 78 g (66%)

Pf: 194°C

Ejemplo IV

Ácido 2-fluorofenilborónico



Se disponen 155 g (0,86 mol) de 2-fluorobromobenceno, bajo argón, en 732 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla lentamente a -78°C con 600 ml de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano. A continuación, se agita durante 2 horas a -78°C. Seguidamente se añaden gota a gota a -78°C 298 ml (1,28 mol) de éster trimetílico del ácido bórico. Tras 1 hora, se retira la refrigeración y la mezcla de reacción se agita durante la noche y se calienta a temperatura ambiente. Para el procesamiento, a la mezcla se le añaden 346 ml de solución

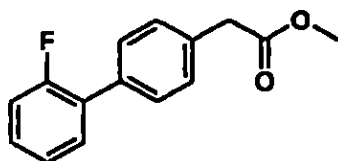
saturada de cloruro amónico a 0°C, ajustando el pH a 6 con HCl 1 N y se extrae la fase acuosa 3 veces con sendos 250 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato de magnesio. Se obtiene el ejemplo IV en forma de sólido beige.

Rendimiento: 60,0 g (48%)

EM (EI, m/z): 140 (80%, [M]⁺), 96 (100%, [C₆H₅F]⁺)

Ejemplo V

Éster metílico del ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



Se disponen 47,6 g (0,21 mol) de éster metílico del ácido 4-bromofenilacético, bajo argón, en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla a temperatura ambiente con 320 ml de una solución de carbonato sódico 1M y 40 g (0,28 mol) de ácido 2-fluorofenilborónico. Tras la adición de 7,0 g (0,01 mol) de cloruro de bis(trifenilfosfan)paladio (II) se calienta 18 horas a reflujo. Tras enfriar, se diluye con 500 ml de agua y se extrae tres veces con sendos 300 ml de acetato de etilo.

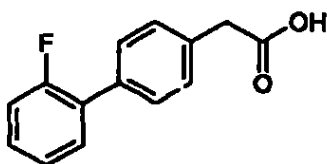
Las fases orgánicas reunidas se lavan con sendos 400 ml de solución saturada de cloruro amónico, de agua y de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se elimina a vacío el disolvente. Se obtiene el ejemplo V tras filtración en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) como aceite incoloro.

Rendimiento: 46,0 g (94%)

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 3,71 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,18 - 7,46 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 7,56 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz; 2H).

Ejemplo VI

Ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



Se disponen 26,5 g (0,11 mol) de éster metílico del ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético en 50 ml de etanol y se mezclan a temperatura ambiente con una solución de 12,8 g (0,19 mol) de pastillas de hidróxido potásico en 25 ml de agua. A continuación, se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla bruta se concentra a vacío, el residuo

JTB 529

se disuelve en 100 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtra, se lava varias veces con agua y se seca el sólido. Se obtiene el ejemplo VI en forma de cristales blancos.

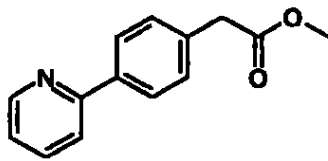
Rendimiento: 22,7 g (91%)

Pf: 102°C

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 3,74 (s, 2H), 7,18 - 7,47 (m, 4H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,57 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz; 2H).

Ejemplo VII

Éster metílico del ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



Se disponen 7,85 g (34,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromofenílico, bajo argón, en 95 ml de tolueno y se mezcla a temperatura ambiente con 7,97 g (61,7 mmol) de diisopropiletilamina, 9,50 g (37,7 mmol) de 2-trimetilestannilpiridina y 0,4 g (0,3 mmol) de tetraquis(trifenilfosfan)paladio (0). A continuación se calienta a reflujo durante 18 horas. Tras enfriar se lava con

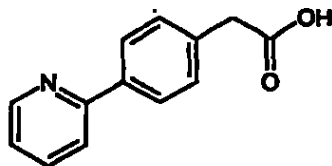
100 ml de ácido clorhídrico 1N y de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se desechó. Las fases acuosas ácida y básica se neutralizaron, se extrajeron cada una de ellas con sendos 100 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtiene el ejemplo VII tras cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo gradiente 5:1 - 1:1) como aceite incoloro.

Rendimiento: 1,6 g (19%)

RMN- ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 3,64 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 8,67 (d, $J = 4,2$ Hz, ancho; 1H).

Ejemplo VIII

Ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



Se disponen 700 mg (3,11 mol) de éster metílico del ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético en 5 ml de tetrahidrofurano y se mezcla a temperatura ambiente con 6,2 ml de una solución de

hidróxido potásico 1 M en agua. A continuación se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, seguidamente el disolvente se elimina a vacío, se extrae el residuo en 10 ml de agua y se ajusta con ácido clorhídrico 2N a un valor de pH de aproximadamente 5. Dos extracciones de la fase acuosa con 10 ml cada una de ellas de diclorometano, dio tras el secado de las fases orgánicas reunidas sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente a vacío, el compuesto del ejemplo VIII en forma de sólido.

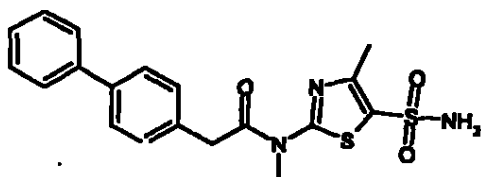
Rendimiento: 300 mg (46%)

RMN- ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 3,76 (s, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 8,00 (dt, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz; 1H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz; 1H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H), 8,78 (dt, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz; 1H).

Ejemplos de preparación

Ejemplo 15

N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilacetamida



Se disponen 138,2 mg (0,65 mmol) de ácido 4-bifenilacético y 99,7 mg (0,65 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 150 mg (0,72 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 138,7 mg (0,72 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo cristaliza en 2-propanol. Se obtiene un sólido blanco.

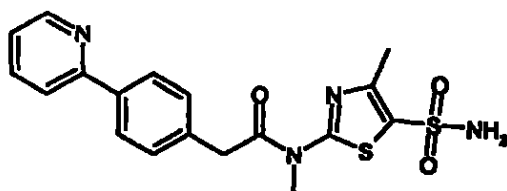
Rendimiento: 240 mg (83,0%)

Pf: 191°C

RMN- ^1H (300 MHz, d^6 -DMSO, δ /ppm): 2,47 (s, 3H; parcialmente bajo la señal del DMSO), 3,71 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,32 - 7,70 (m, 11H).

Ejemplo 38

N-[5-(aminosulfonyl)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida



Se disponen 300 mg (1,41 mmol) de ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético y 190 mg (1,41 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato en 4 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 307 mg (1,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 284 mg (1,48 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación el disolvente se elimina a vacío, se suspende el residuo en tolueno y el disolvente se elimina de nuevo a vacío. El residuo se agita con 15 ml de agua y 3 ml de metanol, a continuación se filtra y el filtrado se extrae con 20 ml de diclorometano. El sólido y la fase de diclorometano se juntan y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene el compuesto del ejemplo 38 en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 440 mg (74,0%)

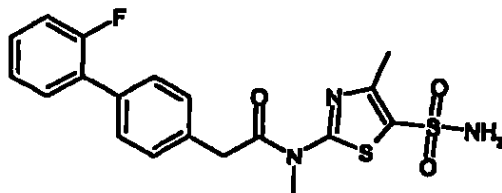
Pf: 188 - 192°C

EM (ESI, m/z): 403 (100%, [M+H]⁺)

RMN-¹H (400 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 2,38 (s, 3H; bajo la señal del DMSO), 3,64 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz; 2H), 7,58 (s, 2H), 7,82 - 7,96 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz; 2H), 8,61 (m; 1H).

Ejemplo 57

**N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-
flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida**



Se disponen 17,33 g (73,3 mmol) de ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético y 9,9 g (73,3 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol hidrato en 600 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añadieron 16,84 g (81,4 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 15,58 g (81,4 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Una gran proporción de la dimetilformamida se elimina a alto vacío a 50°C, el residuo se suspende en 400 ml de diclorometano y a continuación se lava con sendos 350 ml de agua y de solución de ácido cítrico al 10%. Tras el secado sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente a vacío se obtiene el compuesto del ejemplo 57 en forma de sólido blanco.

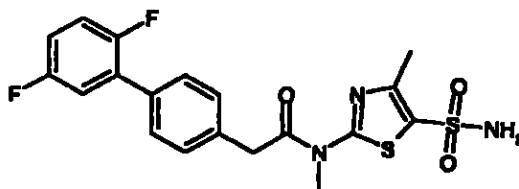
Rendimiento: 23,2 g (76,0%)

Pf: 211°C

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 2,58 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,13 - 7,46 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz; 2H), 7,56 (d, ancho, J = 8,1 Hz; 2H).

Ejemplo 87

N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-difluor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida



Se disponen 1,00 g (4,0 mmol) de ácido (2'5'-difluor[1,1'-bifenil]-4-il)acético y 0,54 g (4,0 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol hidrato en 15 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden 0,84 g (4,0 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida y 0,77 g (4,0 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se elimina la mayor parte de la dimetilformamida a alto vacío a 50°C, el residuo se agita 3 veces con sendos 50 ml de agua, se filtra, se mezcla con 50 ml

de isopropanol y se filtra de nuevo. Tras la eliminación del disolvente a vacío se obtiene el compuesto del ejemplo 87 en forma de sólido ligeramente amarillo.

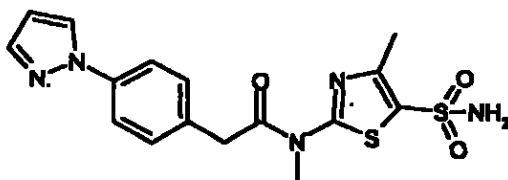
Rendimiento: 0,83 g (47,3%)

Pf: 184°C

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO, δ /ppm): 2,49 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 7,22 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,65 (s, 2H).

Ejemplo 126

N-[5-(Aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida



Se disuelven 0,100 g (0,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida en 10 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan a temperatura ambiente con 0,110 g (0,53 mmol) de ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acético, 0,070 g (0,53 mmol) de 1-hidrox-1H-benzotriazol y 0,070 g (0,53 mmol) de N,N'-diisopropilcarbodiimida. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se vierte la mezcla

sobre agua y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico y se concentran. El producto bruto se somete a una purificación fina con HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente acetonitrilo-agua).

Rendimiento: 0,11 g (59%)

EM-LC (Método: SMKL-N1 Bajo Vol HCl): tiempo de retención: 3,65

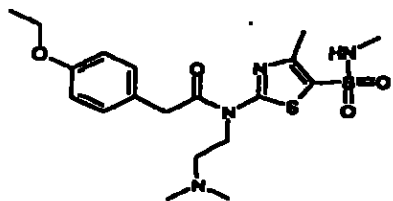
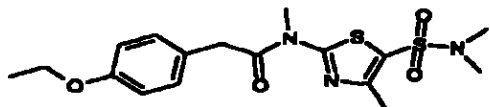
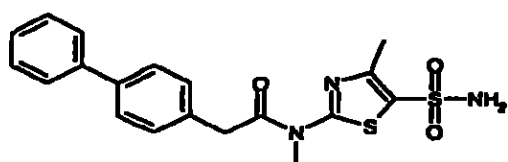
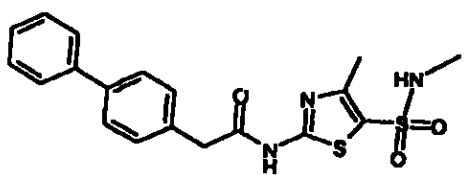
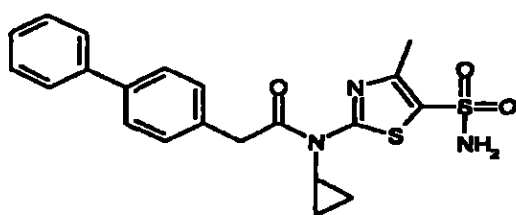
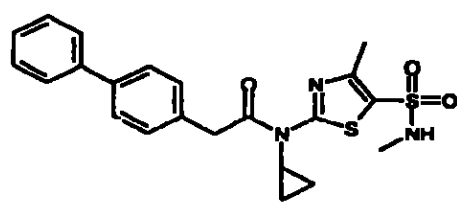
EM(ESI): 783 (2Mz+H), 392 (Mz+H).

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO, δ /ppm): 2,48 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,55 (t, J = 2Hz; 1H), 7,38 (d, J = 7Hz; 2H), 7,65 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2Hz; 1H), 7,82 (d, J = 7Hz; 2H), 8,49 (d, J = 2Hz; 1H).

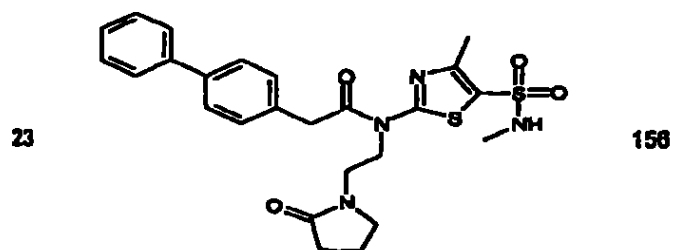
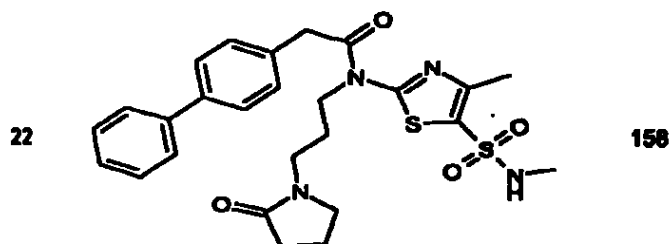
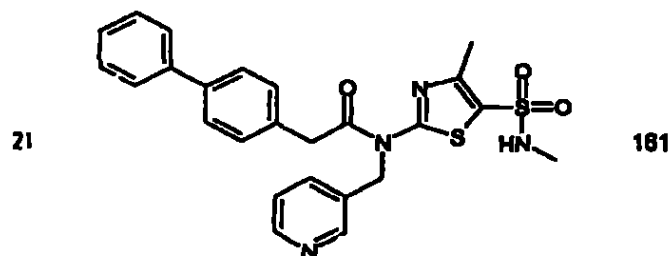
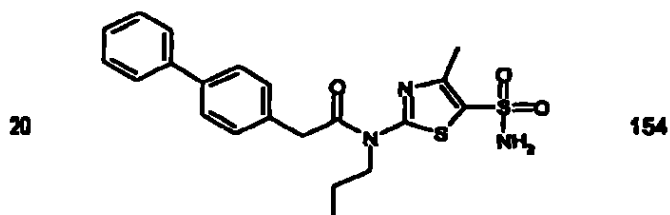
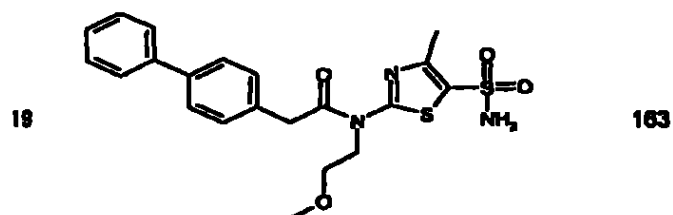
De forma análoga a las especificaciones anteriores se preparan los compuestos presentados en las siguientes tablas:

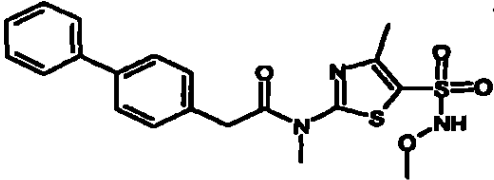
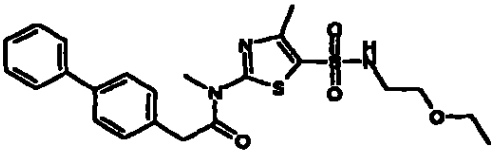
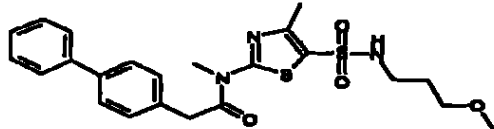
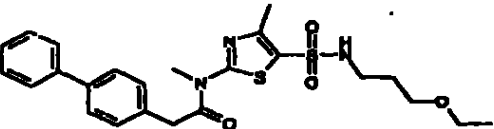
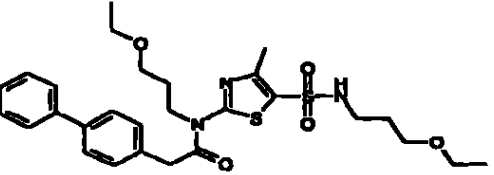
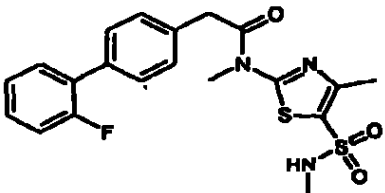
Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
1		186			
2		187			
3		170			
4		180			
5		154			
6		187			

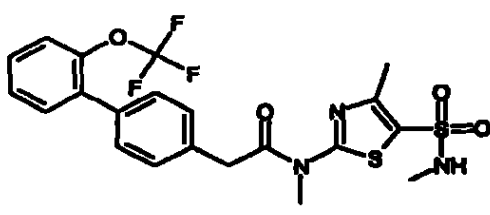
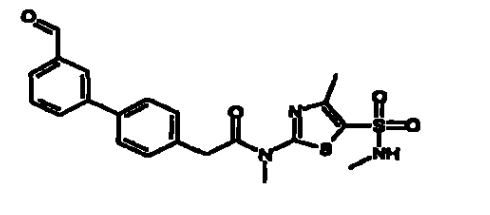
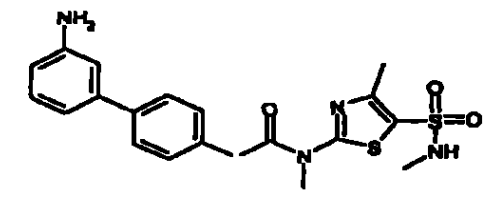
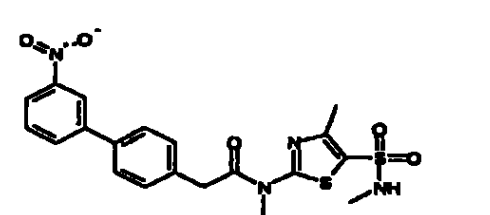
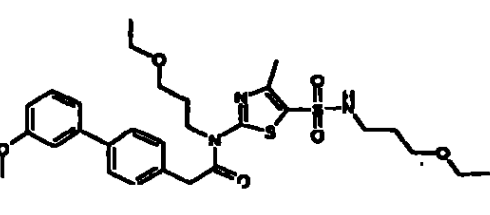
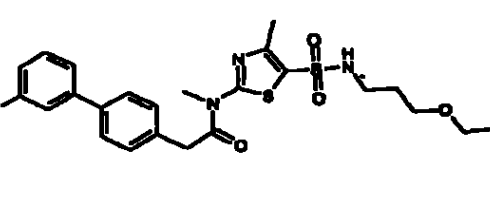
Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
7		192			
8		186			
9		109			
10		128			
11		184			
12		157			

Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
13		153			
14		154			
15		191			
16		133			
17		179			
18		202			

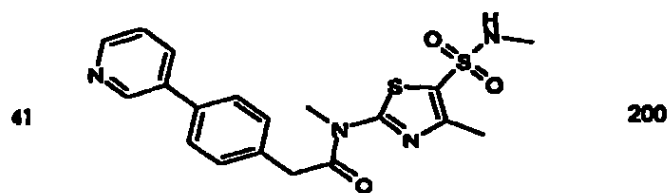
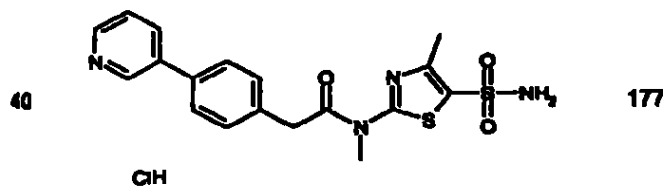
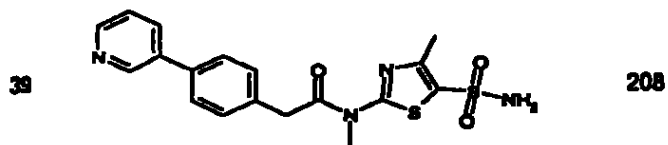
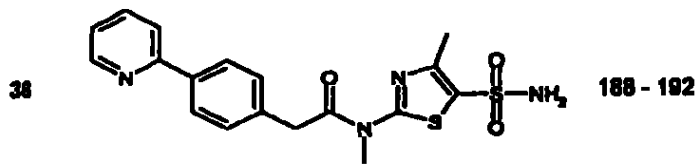
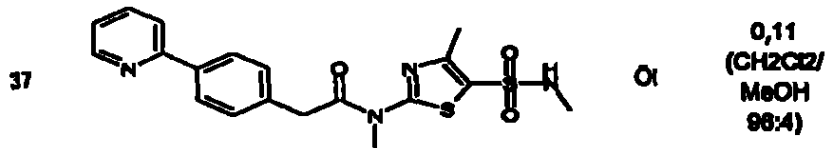
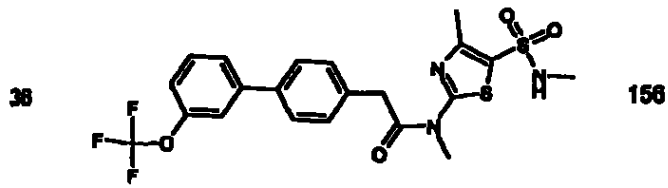
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
--------	------------	---------	----------	----------	--------

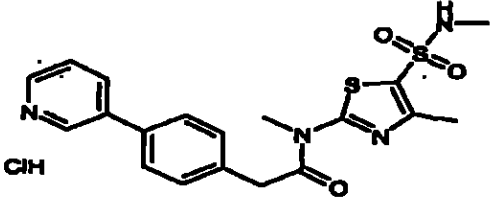
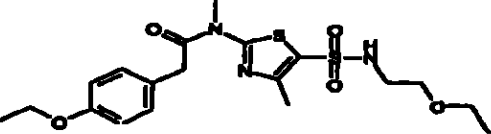
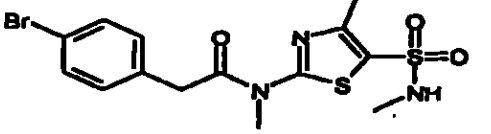
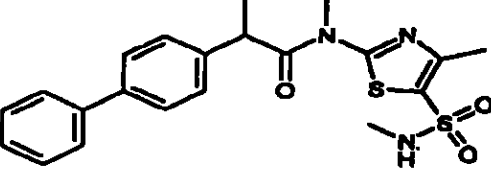
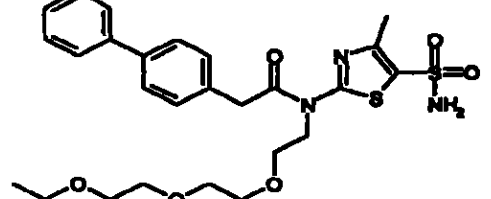
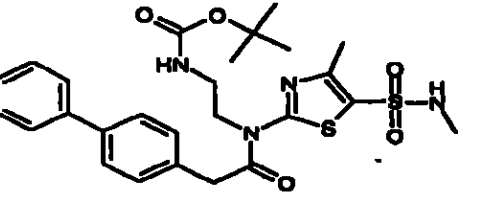


Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
24		128			
25		105-106			
26		142-143			
27		139-140			
28		aceite		5,86	
29		179			

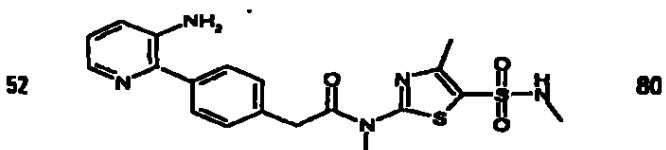
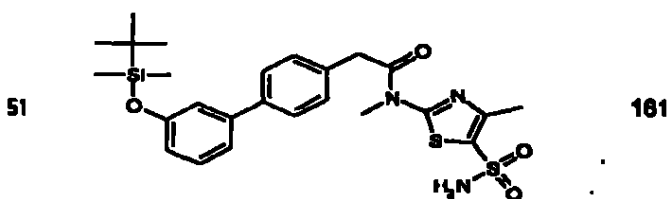
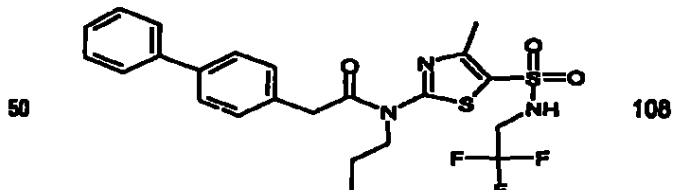
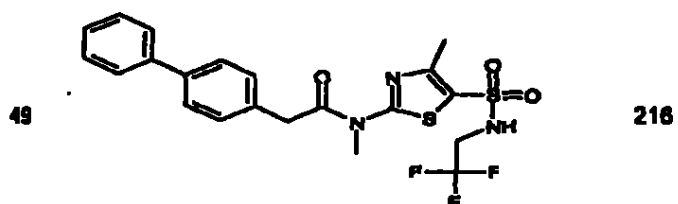
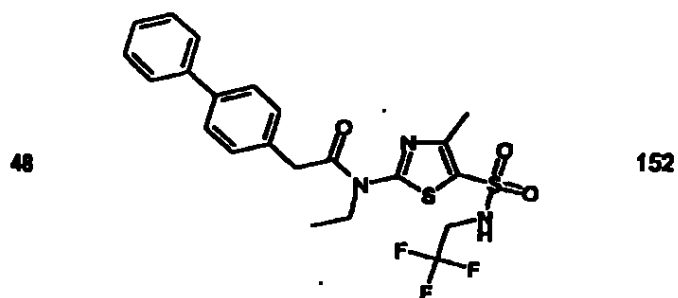
Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
30		180			
31		192			
32		193			
33		201			
34		74-75			
35		125-127			

Ej. n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método

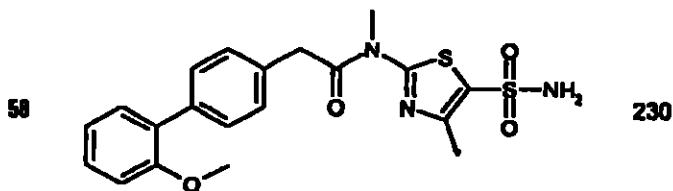
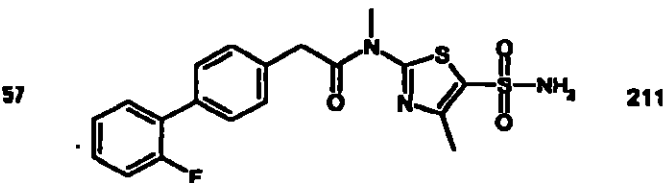
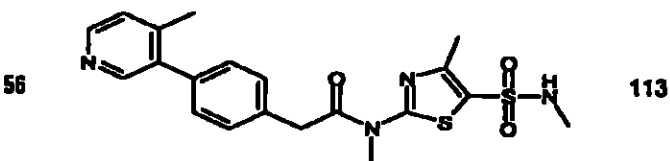
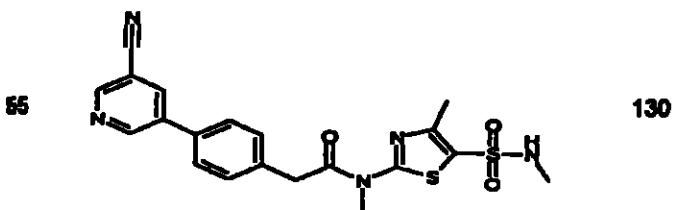
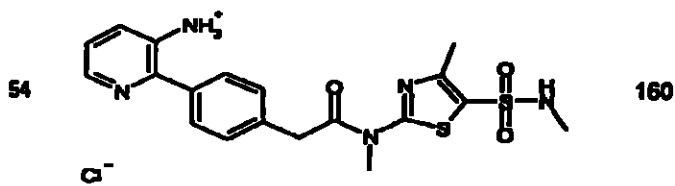
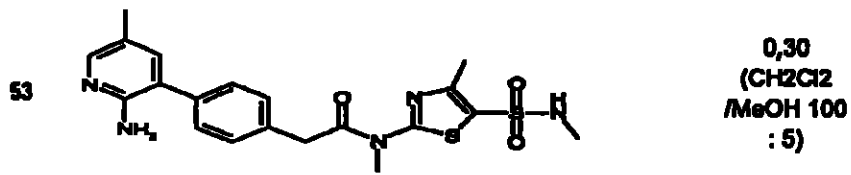


Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
42		270			
43		125-127			
44		168			
45		170-172			
46		94			
47		188			

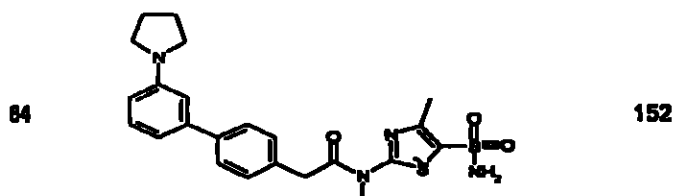
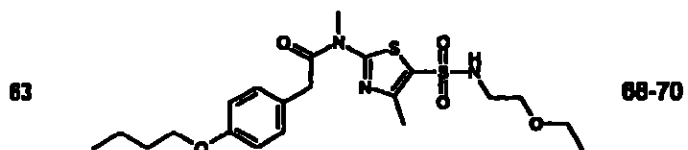
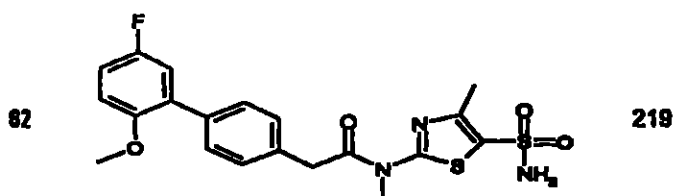
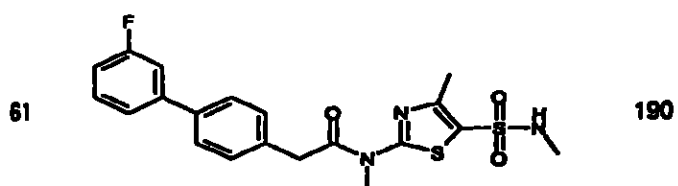
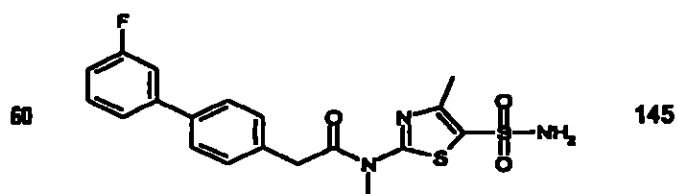
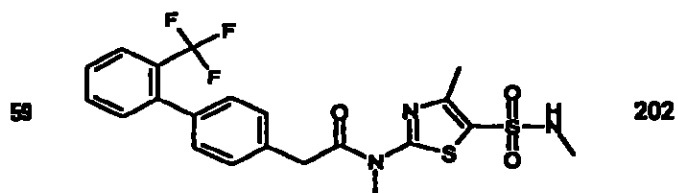
Ej. n° Estructura Pf [°C] Valor Rf Rt [min] Método

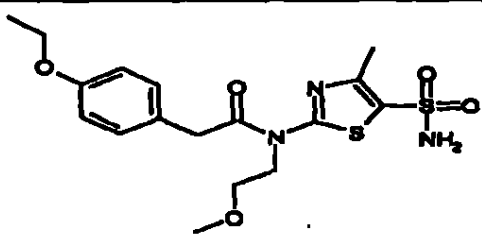
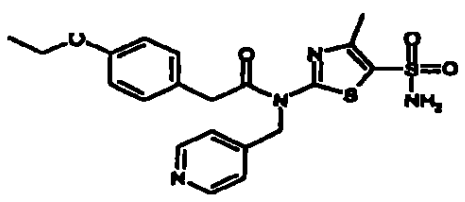
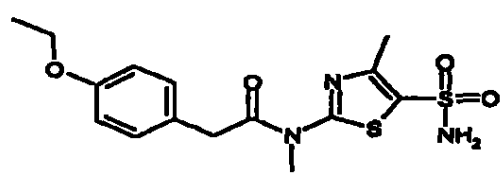
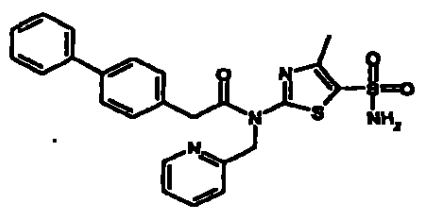
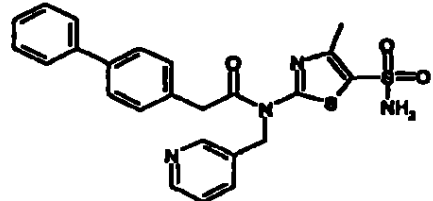
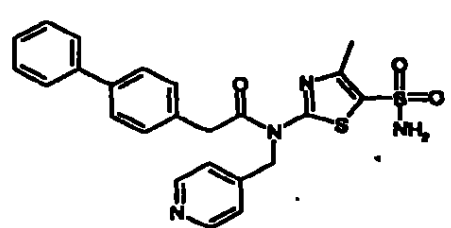


Ej.n°	Estructura	PF[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
-------	------------	--------	----------	---------	--------

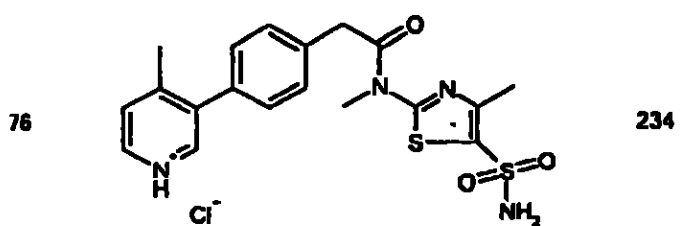
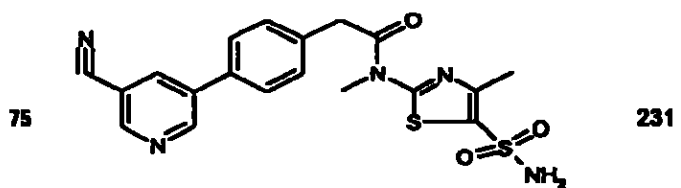
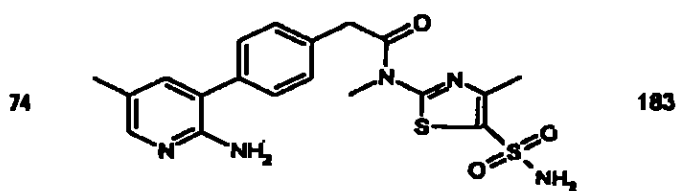
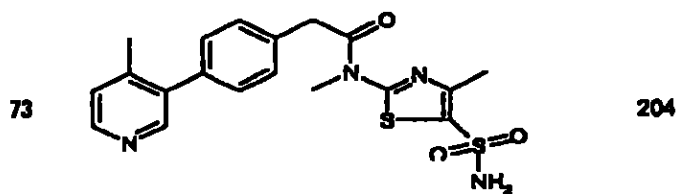
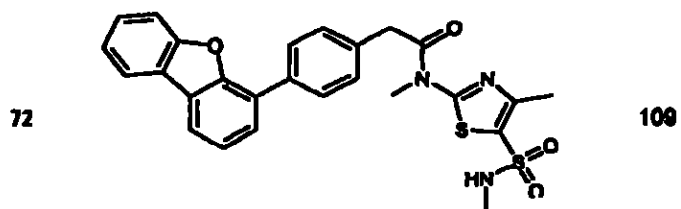
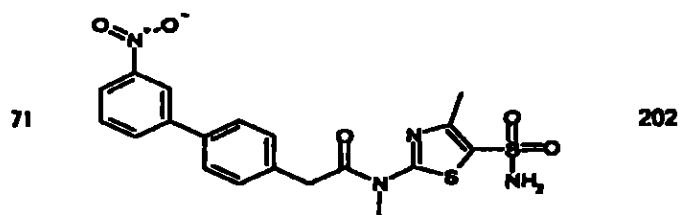


Ej. n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método

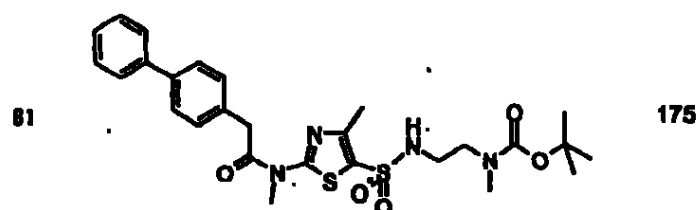
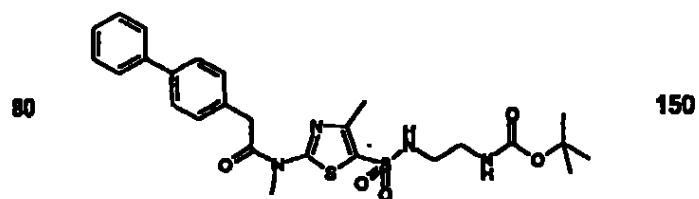
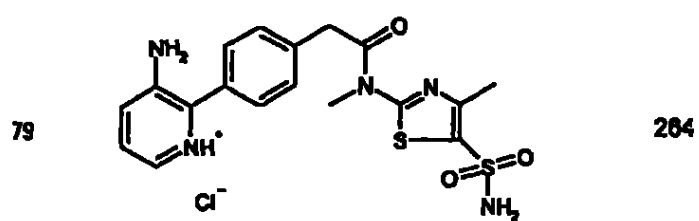
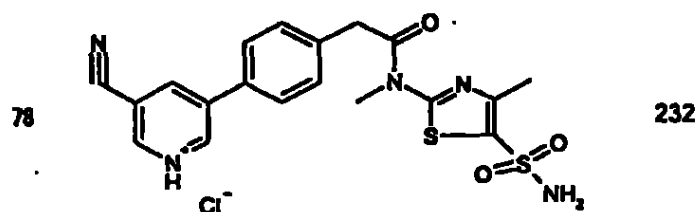
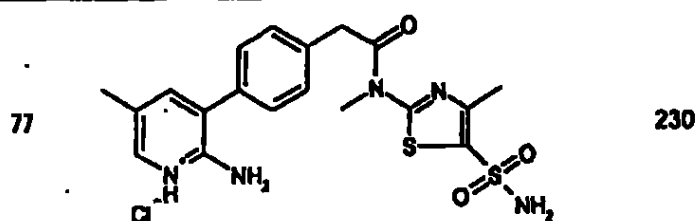


Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
65		165			
66		122			
67		168			
68		205			
69		189			
70		130			

Ej.n° **Estructura** **Pf[°C]** **Valor Rf** **Rt[min]** **Método**

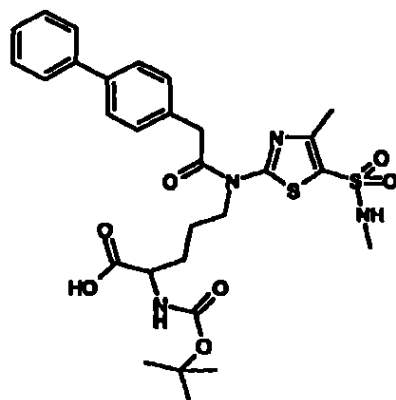


Ej.n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método



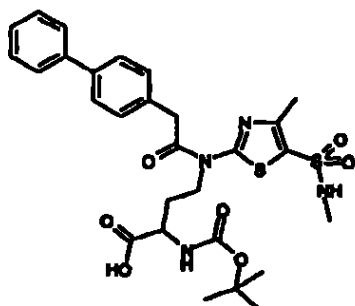
Ej.n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min]Método

82



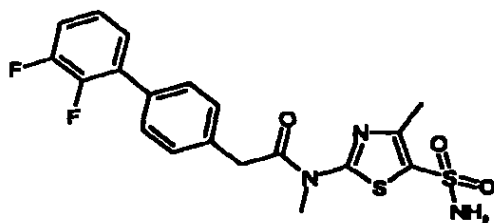
0,13
(CH₂Cl₂/M
eOH/NH₃
10:1:0.1)

83



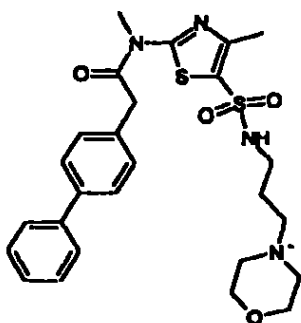
0,10
(CH₂Cl₂/M
eOH/NH₃
10:1:0.1)

84

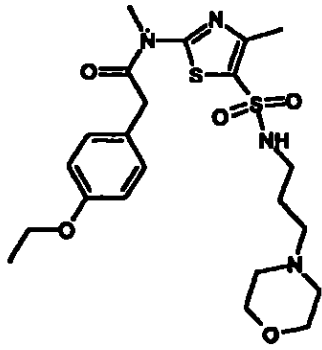
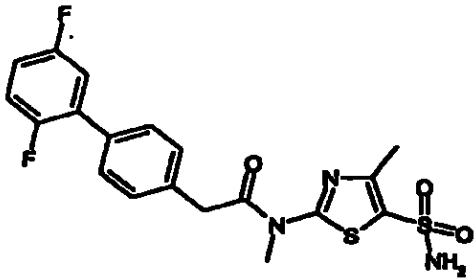
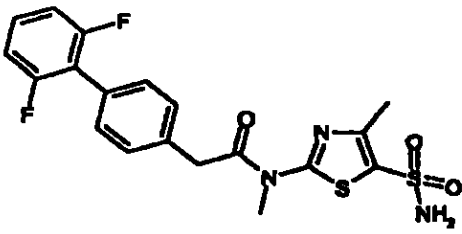
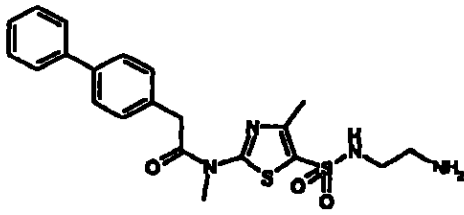
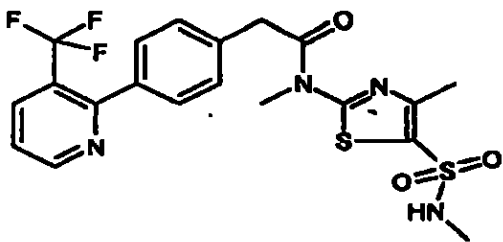


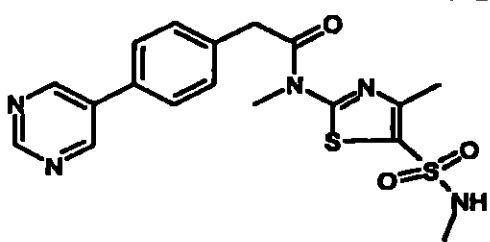
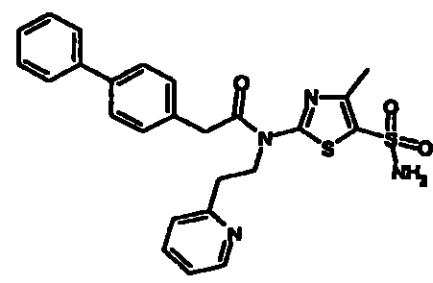
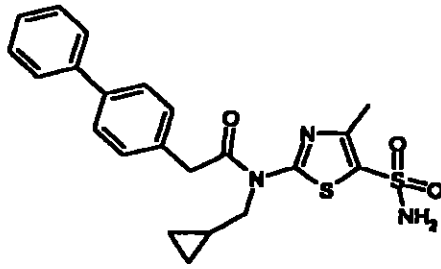
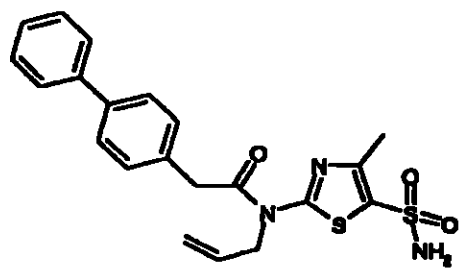
202

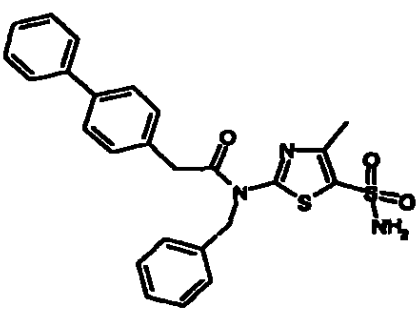
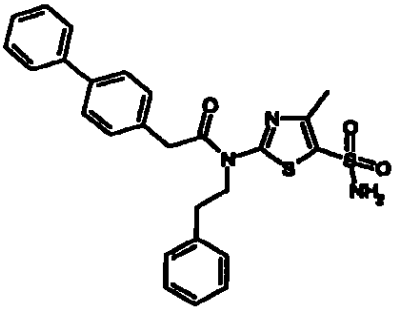
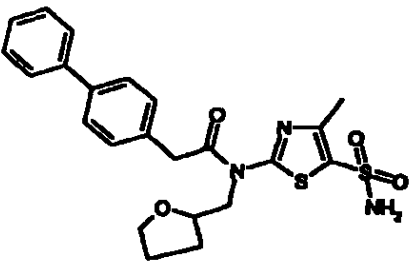
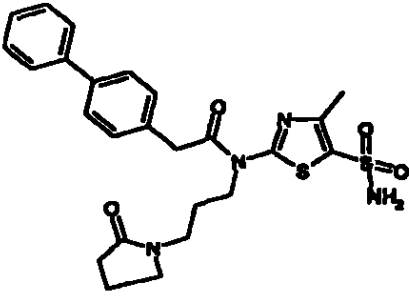
85

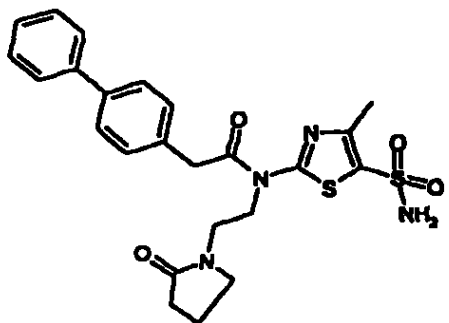
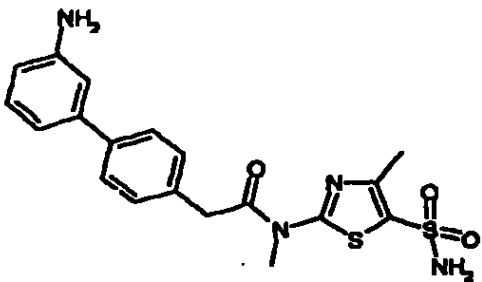
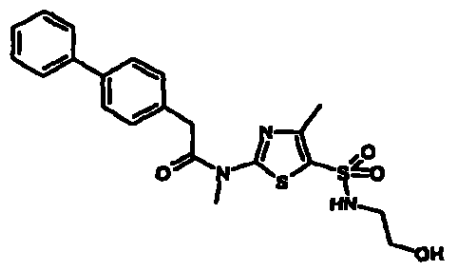
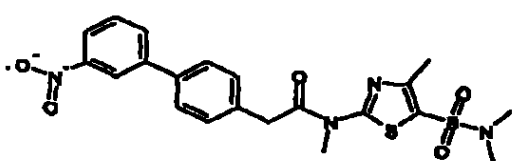


3,38

Ej. n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
86				3,1	
87		184			
88		215			
89		13A			
90		180			

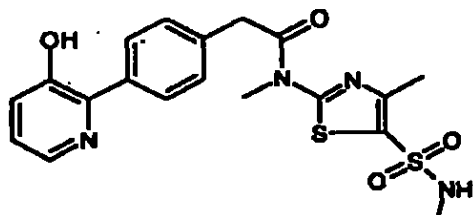
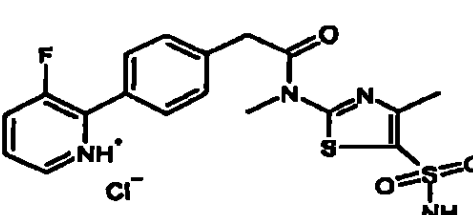
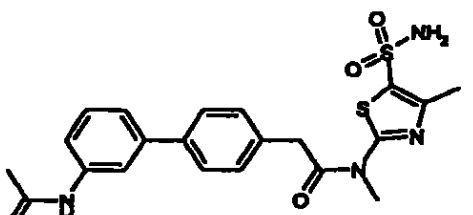
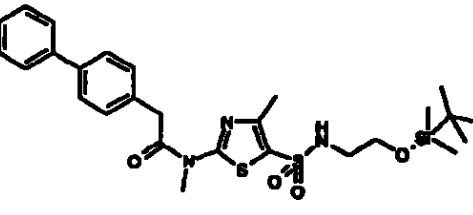
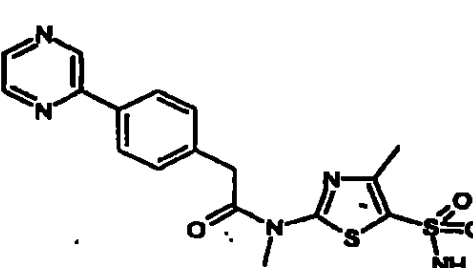
Ej.nº	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
91		193			
92		136			
93		181			
94		117			

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
95		154			
96		174			
97		159			
98		203			

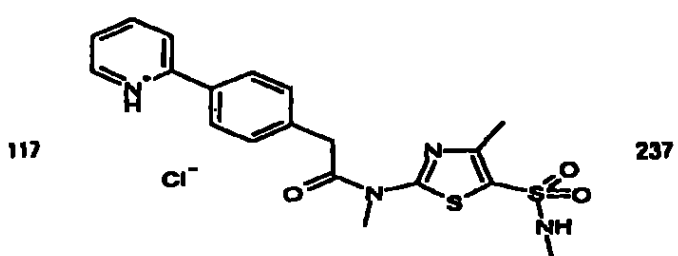
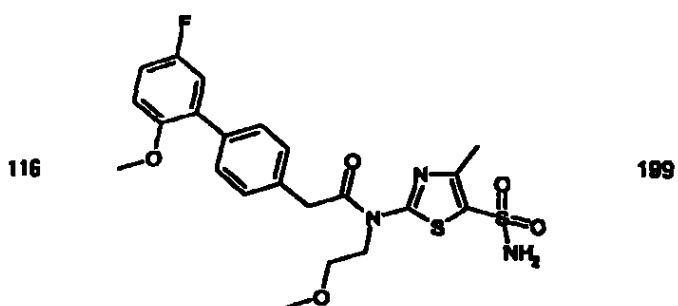
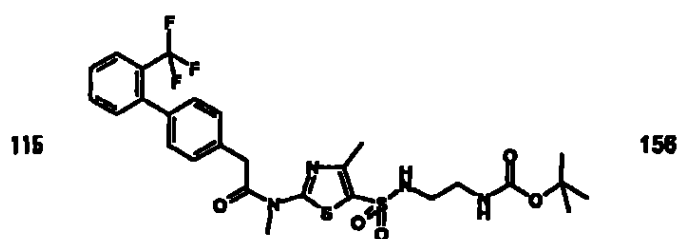
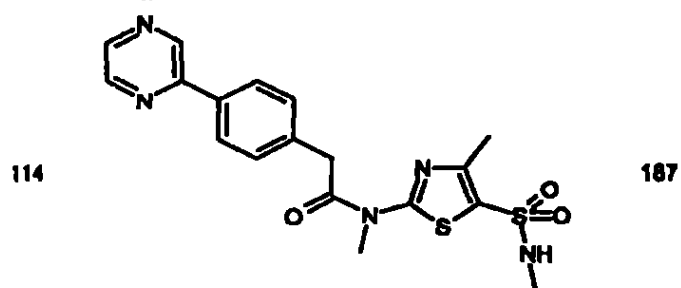
Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
98		202			
100		209			
101		167			
102		81			

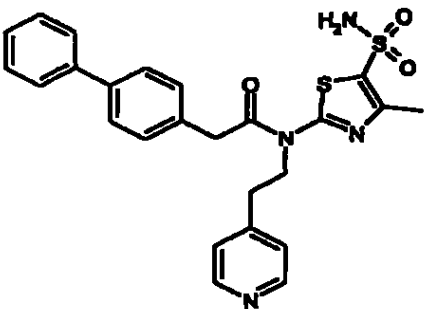
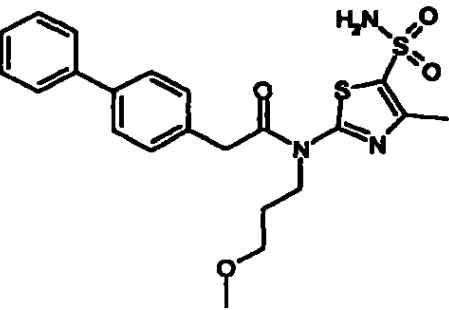
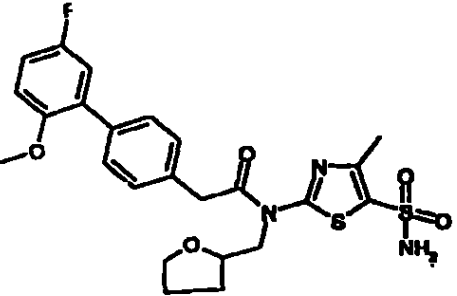
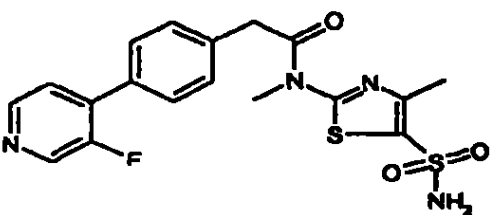
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
103		221			
104		234			
105		218			
106		225			
107		0,38 (CH2Cl2/M eOH 100:3)			

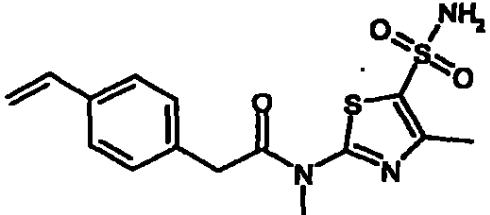
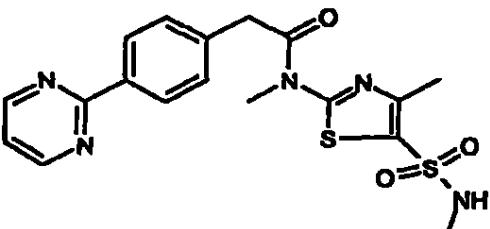
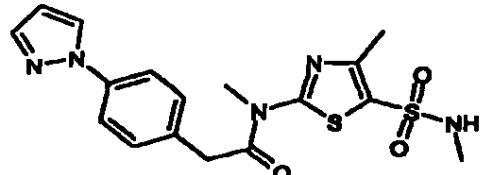
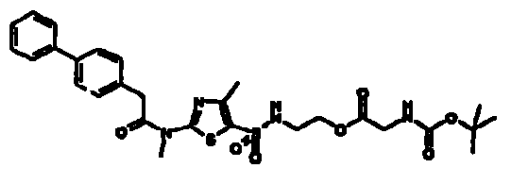
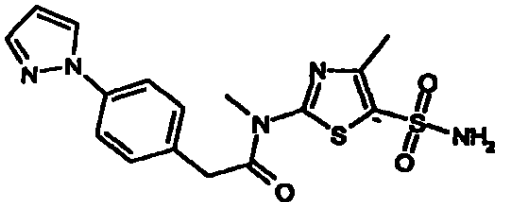
545 ~~358~~

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
108		225			
109		206			
110		234			
112		128			
113		217			

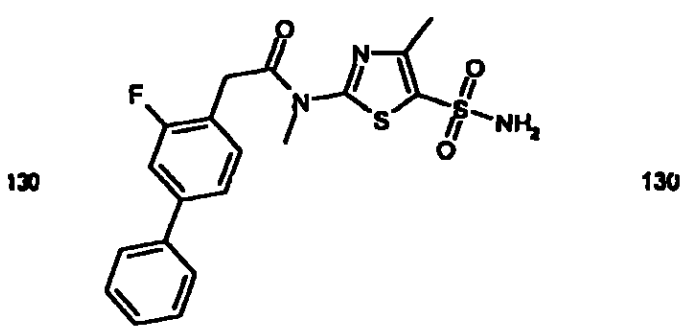
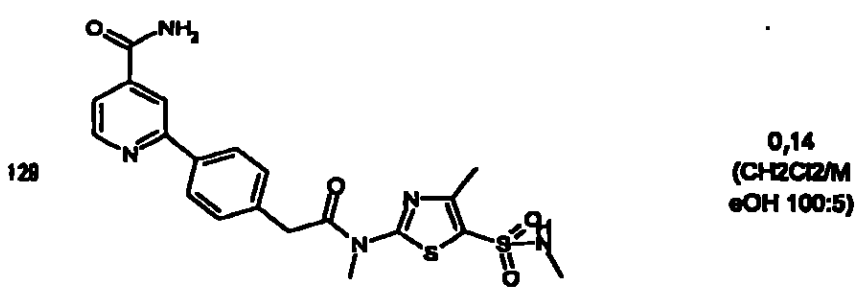
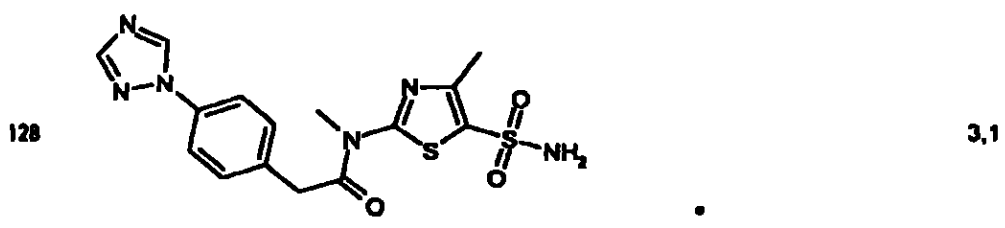
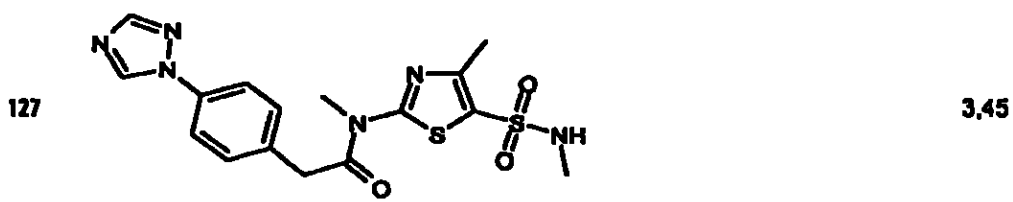
Ej. n° Estructura Pf[°C] Valor Rf Rt[min] Método



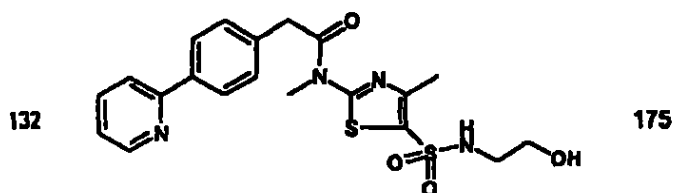
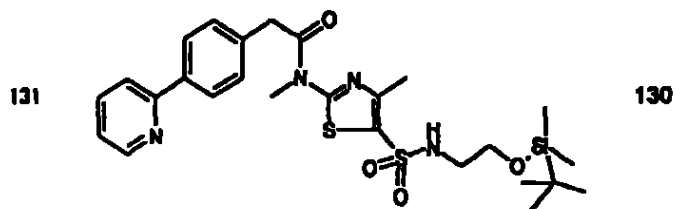
Ej. n°	Estructura	Pf [°C]	Valor Rf	Rt [min]	Método
118		204			
119		148			
120		79			
121		223			

Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
122			0,50 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:5)		
123			0,57 (CH ₂ Cl ₂ /M eOH 100:5)		
124				4,05	
125		159			
126				3,65	

Ej. n° Estructura Pf [°C] Valor Rf Rt [min] Método



Ej.n°	Estructura	Pf[°C]	Valor Rf	Rt[min]	Método
-------	------------	--------	----------	---------	--------



En las tablas anteriores el valor Rf indica el índice de retención en la cromatografía de capa fina en gel de sílice. SMKL-N1-1 hace referencia al siguiente método de EM-LC.

551 564

Método:

SMKL-N1

Tipo de aparato EM:	Finnigan MAT 900S
Ionización:	ESI positiva

Tipo de aparato HPLC:	TSP: P4000, AS3000, UV3000HR
Cabeza de la bomba:	Normal

Columna:	Symmetry C 18
	150 mm x 2,1 mm 5 μ m
Firma proveedora:	Waters

Detector UV DAD:	210 nm
------------------	--------

Temperatura de la estufa:	40°C
---------------------------	------

Gradiente:	Tiempo	A: %	B: %	C: %	D: %	Flujo
	0	10,0	45	45	--	0,6
	4	90	5	5	--	0,6
	9	90	5	5	--	0,6
	9,5	10,0	45	45	--	0,8
	11,5	10,0	45	45	--	0,8
	12	10,0	45	45	--	0,6

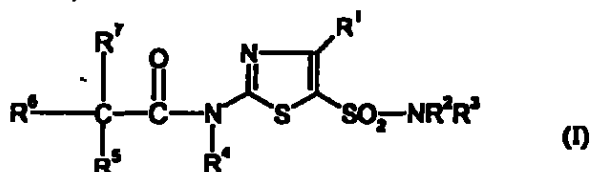
552 ~~365~~

A:	CH_3CN
B:	$\text{HCl } 0,01\text{N}$
C:	H_2O
D:	--

Habiendo descrito la presente invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general (I):



en la cual

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi- (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) o halógenoalquilo (C₁-C₆),

R² y R³ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo (C₁-C₆), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, amino, trialquil (C₁-C₆)sililoxi, restos de fórmulas



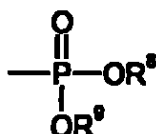
en la que $R^{2'}$ es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno,

un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6),

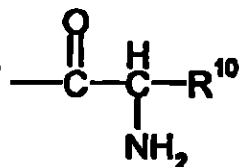
o

representan un grupo de fórmula



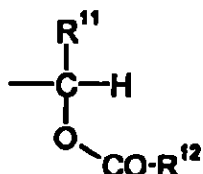
en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o

representa un grupo de fórmula

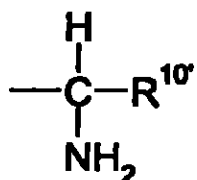


en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula

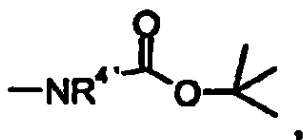


en la que $\text{R}^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, cicloalquilo (C_3-C_8), acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), carboxilo,



en la que R^4 representa hidrógeno,

$-(OCH_2CH_2)_nOCH_2CH_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-NR^{13}R^{14}$,

en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono

o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6),
mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo,
arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo,
o

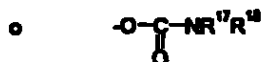
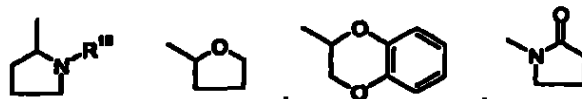
R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno
forman un heterociclo saturado de 5 a 6
elementos, que eventualmente puede
contener otro heteroátomo de la serie S
u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que
puede estar sustituido con oxo,

en la que

R^{15} significa hidrógeno o alquilo (C_1-
 C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está
sustituido con un heterociclo
aromático, eventualmente
benzocondensado, de 5 a 6
elementos, con hasta 3 heteroátomos
de la serie S, N y/o O, pudiendo
estar también unido un heterociclo
con nitrógeno a través del átomo de

nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

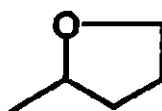
559 S12

R⁵ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₆) o representa alcanoilamino (C₁-C₆),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoil (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxi, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,

- Alquiltio (C_1-C_6),
- Hidroxi,
- Carboxilo,
- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxi, carboxilo, carbamoilo, aminocarbonilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado

o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),
- alqueno (C_2-C_6)

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,
- Carbazol, dibenzofurano o dibenzotiofeno,
- Xanteno o 9,10-dihidroacridina,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxil y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado

563 ~~576~~

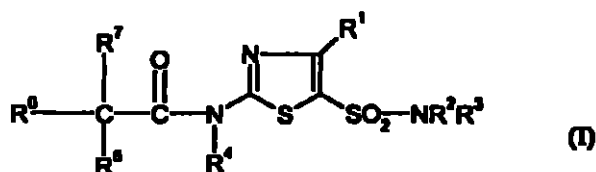
eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxilo, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

2. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1:

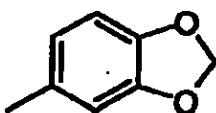


en la cual

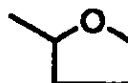
R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi- (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6) o halógenoalquilo (C_1-C_6),

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o bifenilaminocarbonilo, o

representan alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, amino, restos de fórmulas

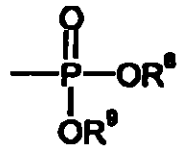


o



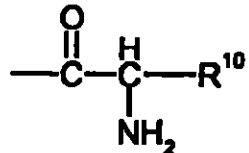
un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo también estar unido a través de un átomo de nitrógeno un heterociclo con nitrógeno, un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno; con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O y arilo (C_6-C_{10}), que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6), o

representan un grupo de fórmula



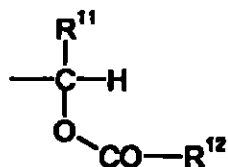
en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes entre sí y representan hidrógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o

representa un grupo de fórmula



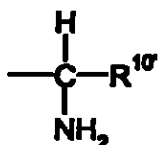
en la que R^{10} representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

representa un grupo de fórmula



566 ~~579~~

en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4) y R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o representa un grupo de fórmula



en la que $R^{10'}$ representa el grupo lateral de un α -aminoácido de origen natural, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno,

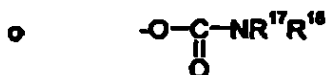
R^4 representa hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, acilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}_3$, en la que n es 0 ó 1, fenoxi, arilo (C_6-C_{10}) y $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

en la que R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, acilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, arilo (C_6-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 6 elementos, que eventualmente puede contener otro heteroátomo de la serie S u O o un resto de fórmula $-NR^{15}$ y que puede estar sustituido con oxo, en la que R^{15} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), que está sustituido con un heterociclo aromático, eventualmente benzocondensado, de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, pudiendo estar también unido un heterociclo con nitrógeno a través del átomo de nitrógeno, o estar sustituido con restos de fórmulas



en las que

R^{16} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

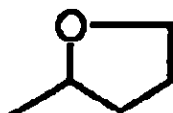
R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}), en los que los anteriormente citados alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) pueden estar eventualmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) y halógeno,

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_6) o representa alcanoilamino (C_1-C_6),

R⁶ representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,
- Arilo (C₆-C₁₀), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, alquiltio (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxilo, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, trialquil (C₁-C₆) sililoxilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,
- Alcoxi (C₁-C₆),
- Alcoxi (C₁-C₆) carbonilo,
- Alquiltio (C₁-C₆),
- Hidroxilo,
- Carboxilo,

- Alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor,
- Alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido con un resto de fórmula



- Un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcanoilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxi, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano,

571
~~584~~

- Un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxilo (C_1-C_6) carbonilamino, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6),

y grupos de fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$,

en las que R^{19} significa fenilo, que a su vez está sustituido eventualmente con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6),

o

572 ~~585~~

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxí y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y R^7 puede tener el significado de R^5 , pudiendo ser igual o diferente a aquel,

y sus sales.

3. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

4. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que R^2 y R^3 representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

5. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, ó 4, en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

6. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en la que R^5 representa hidrógeno.

7. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 en la que

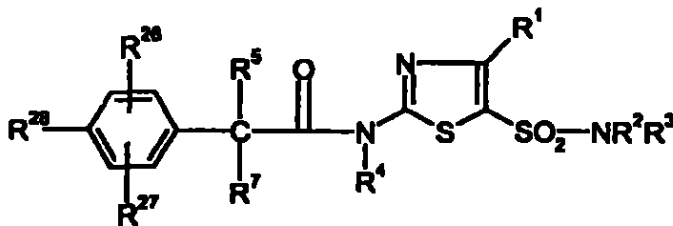
R^6 representa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

- Halógeno,

574-587

- Arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, hidroxilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6), mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino y/o ciano, y
- Un heterociclo aromático de 5 a 6 elementos eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O.

8. Compuestos según la reivindicación 1 que presentan la siguiente fórmula:



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1,

R^{26} y R^{27} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)

575
~~588~~

carbonilo, alquiltio (C_1-C_6), hidroxilo, carboxilo, alcoxi (C_1-C_6) parcialmente fluorado con hasta 6 átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6), un grupo de fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o $-CO-NR^{22}R^{23}$, en las que

R^{19} significa fenilo, que a su vez eventualmente está sustituido con un grupo de fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

en la que

R^{24} y R^{25} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o acilo (C_1-C_6), o

R^{19} significa alquilo (C_1-C_6), que eventualmente está sustituido de una a tres veces con hidroxilo y/o halógeno,

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, carbamilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, fenilo, acilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6),

estando el alquilo (C_1-C_6) anteriormente citado eventualmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), fenilo o con un heterociclo aromático de

576 589

5 a 6 elementos con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O,

estando el fenilo anteriormente citado y el heterociclo aromático anteriormente citado eventualmente sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o hidroxí, y

R^{22} y R^{23} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^{24} representa arilo (C_6-C_{10}), que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanóilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógeno, alcoxi (C_1-C_6), carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C_1-C_6), halógenoalcoxi (C_1-C_6), amino, alquiltio (C_1-C_6), hidroxí, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C_1-C_6) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfoxí, alquil (C_1-C_6) sulfonilo, trialquil (C_1-C_6) sililoxí, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, con 3 a 8 elementos y

57H
590

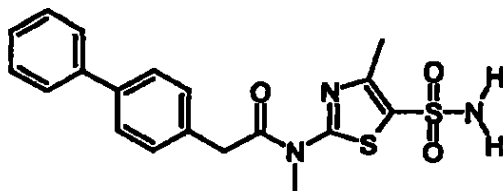
eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano, o

R²⁰

es un heterociclo aromático con 5 a 6 elementos, eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que eventualmente puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, nitro, halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalcoxi (C₁-C₆), amino, tioalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, mono o dialquilamino (C₁-C₆) carbonilo, mono o dialcanoilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfoxi, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un heterociclo mono o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado con 3 a 8 elementos y eventualmente unido a través de un átomo de nitrógeno, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o ciano

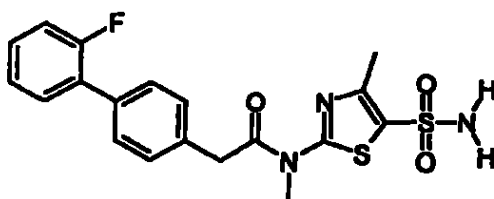
y sus sales.

9. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



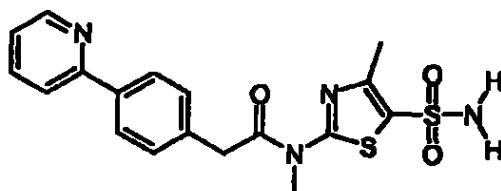
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



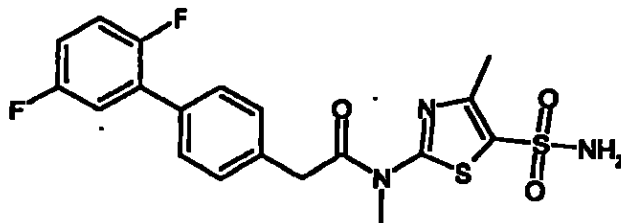
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

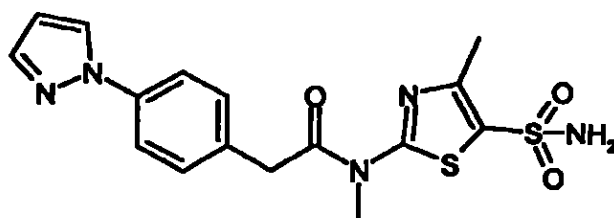


así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

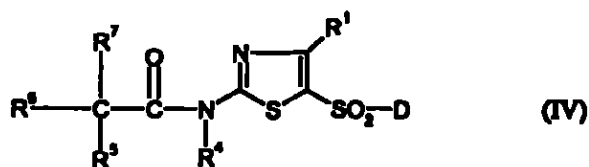
12. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



13. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



14. Compuestos de fórmula general (IV)



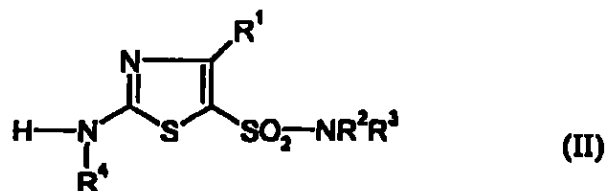
en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1 y D es un átomo de halógeno.

580 SB

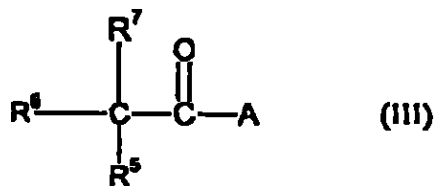
15. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)



en la cual

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado citado en la reivindicación 1, con compuestos de fórmula general (III)



en la cual

A representa un grupo saliente, y

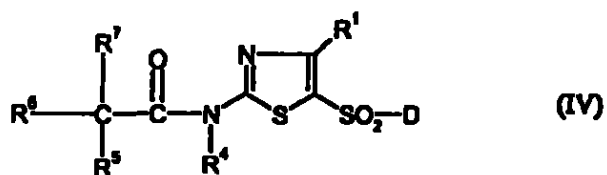
R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1,

58/ 594

en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o un coadyuvante,

o

[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



en la que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado citado en la reivindicación 1 y D es un átomo de halógeno, preferentemente cloro,

con aminas de fórmula general (V):



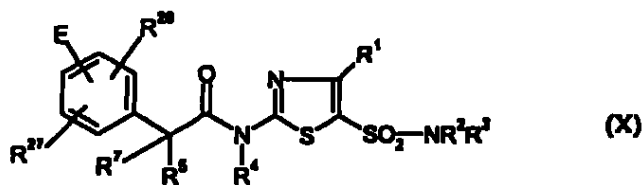
en la que

R^2 y R^3 tienen el significado citado en la reivindicación 1,

582 ~~595~~

en disolventes inertes,

[C] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (X)



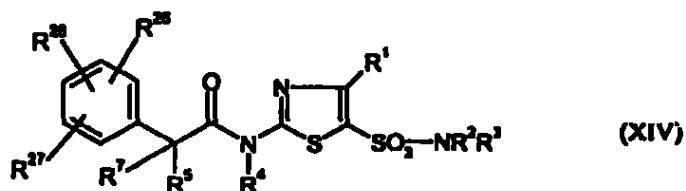
en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y E es trifluorometanosulfonato o halógeno, con ácido borónicos o estannanos de fórmula general (XI):



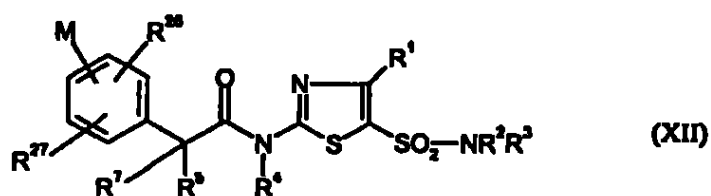
en la que

R^{28} tiene el significado anteriormente citado y M puede ser por ejemplo un grupo trialquil (C_1-C_6) estannilo, o un grupo ácido borónico, en disolventes inertes en presencia de catalizadores de paladio, eventualmente en presencia de bases, a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV)

503 ~~546~~

y

[D] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (XII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} y R^{27} tienen el significado anteriormente citado y M tiene el significado citado anteriormente, con trifluorometanosulfonatos o halogenuros de fórmula general (XIII):



en la que R^{28} tiene el significado anteriormente citado y E tiene el significado anteriormente citado, en disolventes inertes, en presencia de catalizadores de paladio,

584
~~597~~

eventualmente en presencia de bases, a temperaturas desde 50 hasta 140°C, dando compuestos de fórmula (XIV).

16. Compuestos según la reivindicación 1 para su uso como medicamentos.

17. Composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento.

19. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas.

20. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas por herpesvirus.

21. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas por virus herpes simple.

22. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida para la producción de medicamentos.

23. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fenilacetamida para la producción de medicamentos.

24. Uso de derivados de N-[5-(aminosulfonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-ilacetamida para la producción de medicamentos.

25. Uso según la reivindicación 22, 23 ó 24 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en el hombre o en animales.

26. Uso según la reivindicación 22, 23 ó 24 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas por herpesvirus en el hombre o en animales.

27. Uso según la reivindicación 22, 23 ó 24 para la producción de agentes para el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas por herpes simple en el hombre o en animales.

586 594

Derivados de tiazolilamida

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a un procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos antiviricos.

587
600

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 0089/414 06883390

Folios: 600

Fecha (IMP): 2000-12-22 16:35:28

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,071
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825223	40,929,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66 00698-001-143-0

• COLO 00698-801-143-0 - Bayes A 6

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

Fecha:

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

589
RC 602

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-87414
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0822
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

22/11/11

11/11/11

11/11/11