

DERIVADOS DE AMINOTIAZOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIVÍRICOS

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a un proceso
5 para su preparación y a su uso como medicamentos, en particular como
medicamentos antivíricos.

INTRODUCCIÓN

Las pandemias de infecciones víricas han plagado a la humanidad
desde tiempos ancestrales, provocando infecciones mucocutáneas, tales como
10 el herpes labial y el herpes genital. Los síntomas de la enfermedad a menudo
interfieren con las actividades diarias y ocasionalmente, las infecciones por
VHS son la causa de enfermedades potencialmente letales (encefalitis) o
discapacitantes visuales (queratitis), especialmente en los neonatos, los
ancianos y la población de pacientes inmunocomprometidos, tales como los
15 pacientes trasplantados o de cáncer con un síndrome o enfermedad de
inmunodeficiencia heredada. Después de la infección, los herpesvirus alfa
persisten de por vida en las neuronas del hospedador de manera latente,
reactivándose periódicamente y a menudo provocando en el paciente un
malestar psicosocial significativo. En la actualidad no existe una cura
20 disponible.

Hasta ahora, las vacunas, interleucinas, interferones, proteínas
terapéuticas, anticuerpos, inmunomoduladores y fármacos de molécula
pequeña con modos de acción específicos o no específicos carecían de la
eficacia o del perfil de seguridad necesario para reemplazar a los fármacos
25 nucleosídicos aciclovir, valaciclovir y famciclovir como primera opción de

tratamiento.

Las tiazolilamidas conocidas son los fármacos más potentes que se encuentran en desarrollo en la actualidad. Estos agentes antivíricos actúan mediante un nuevo mecanismo de acción y muestran bajas tasas de
5 resistencia *in vitro* y una eficacia superior en modelos animales en comparación con los fármacos nucleosídicos, sin embargo, su desarrollo se ve impedido debido a la actividad de anhidrasa carbónica fuera de la diana y a un perfil farmacocinético inusual.

La presente solicitud de patente divulga nuevos compuestos antivíricos
10 que carecen de actividad de anhidrasa carbónica (o esta está al menos significativamente reducida), que muestran una solubilidad mejorada y un perfil farmacocinético adecuado para su uso como medicamento.

TÉCNICA ANTERIOR

Las 2-aminotiazol-5-sulfonamidas se conocen desde de la publicación C.
15 Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455. Además, la Offenlegungsschrift alemana 2101640 describe *N*-tiazol-2-il-amidas y -ureas que tienen acción herbicida.

El documento WO97/24343 se refiere a derivados de feniltiazol que tienen propiedades anti-herpesvirus.

20 Igualmente, el documento WO99/42455 se refiere a derivados de feniltiazol que tienen propiedades anti-herpesvirus.

El documento WO99/47507 se refiere a derivados de 1,3,4-tiadiazoles que tienen propiedades contra los herpesvirus.

El documento WO0147904 (A1) y el documento correspondiente
25 US2004/0006076 se refieren a tiazolil amidas que tienen propiedades contra

herpesvirus.

El documento WO2003/000259 se refiere a aplicaciones tópicas de las tiazolil amidas.

El documento WO2004060860 (A2) se refiere a un método para inhibir la
5 replicación de los herpesvirus.

El documento WO0220014 (A1) se refiere a inhibidores no competitivos de la helicasa-primasa.

El documento WO0212211 (A1) se refiere a derivados inversos de tiazolilamida.

10 El documento WO0053591 (A1) se refiere a derivados de tiazolil urea y a su utilización como agentes antivíricos.

El documento WO03000260 (A1) se refiere a tiazolil amidas y a su uso como agentes antivíricos.

Los documentos WO0196874 (A1) y EP1319185 (A1) se refieren a un
15 método para identificar compuestos con actividad contra el herpes.

El documento WO2004015416 se refiere a métodos para la identificación de agentes con acción antimicrobiana.

El documento WO03007946 se refiere a derivados de 1,3-tiazol-5-il sulfonamida secundaria y a su uso como agentes antivíricos.

20 El documento WO0076966 se refiere a derivados de indolinilamida.

EL documento DE19959958 se refiere a nuevos derivados de amida del ácido 2-ureido-tiazol-5-sulfónico útiles como agentes antivíricos, especialmente contra infecciones por herpes simplex.

El documento DE10210319 se refiere a nuevos derivados de tiazol-5-
25 sulfonamida, útiles para el tratamiento de infecciones víricas en seres humanos

y animales, especialmente infecciones por herpes simplex o por citomegalovirus humano.

El documento DE10129717 se refiere a una preparación combinada que contiene un compuesto nucleósido y un derivado de 5-sulfonil-2-fenilacetamido-
5 tiazol, útil como agente antivírico eficaz contra los virus del herpes, especialmente el herpes simplex.

El documento DE10129716 se refiere a una preparación combinada útil como agente antivírico eficaz contra los virus del herpes, especialmente el herpes simplex, que contiene ácido acetilsalicílico y un derivado de 5-sulfonil-2-
10 fenilacetamido-tiazol.

El documento DE10044358 se refiere a nuevos derivados de tiazol-5-sulfonamida útiles como agentes antivíricos, especialmente para el control de las infecciones por herpes simplex.

El documento DE10044328 se refiere a nuevos derivados de tiazol-5-sulfonamida útiles como agentes antivíricos, especialmente para el control de
15 las infecciones por herpes simplex.

El documento DE10039265 se refiere a nuevos derivados de 2-acilamino-5-aminosulfonil-1,3-tiazol, útiles como agentes antivíricos, especialmente para el tratamiento o profilaxis de infecciones por el virus herpes
20 simplex.

HRP20140352 se refiere a mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida monohidrato.

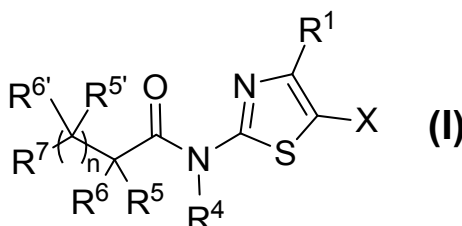
Los documentos WO2006103011 y EP1865921 se refieren a una preparación farmacéutica de N-[5-(Aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-
25 2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida.

El documento WO2005075435 se refiere a compuestos que son moduladores del transportador del casete de unión a ATP útiles en el tratamiento de, entre otras, la fibrosis quística y la enfermedad de Alzheimer.

En resumen, nada de la técnica anterior citada cubre el
 5 aminosulfonimidoílo, metilsulfonimidoílo, metilsulfinilo, metilsulfanilo, metil-5-sulfinamoílo, cianosulfamoílo, N-ciano-S-metil-sulfonimidoílo, 5-diaminofosforilo, ácido fosfonamídico o ácido fosfónico, derivados de la serie de tiazolilacetamida. Por lo tanto, la invención es nueva y los compuestos novedosos, a una solubilidad aumentada, no muestran actividad de anhidrasa
 10 carbónica fuera de la diana o al menos esta está significativamente reducida. El perfil farmacocinético optimizado de los compuestos seleccionados conduce a una profunda actividad antivírica en mamíferos tratados para el desarrollo clínico en seres humanos y su uso como un medicamento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

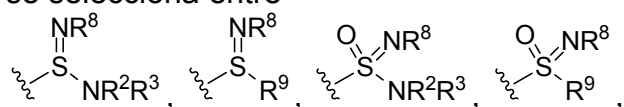
15 La presente invención se refiere a derivados de tiazolil amida de la Fórmula general (I):

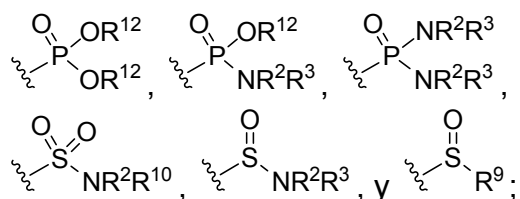


un enantiómero, diastereómero, tautómero, *N*-óxido, solvato, formulación y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

20 en la que

X se selecciona entre





R¹ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halo-alquilo C₁₋₆ y -

5 NH-alquilo C₁₋₆;

preferiblemente con la condición de que en el caso de que X sea uno de $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{---P---} \text{OR}^{12} \quad \text{---P---} \text{OR}^{12} \quad \text{---P---} \text{NR}^2\text{R}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR}^{12} \quad \text{NR}^2\text{R}^3 \quad \text{NR}^2\text{R}^3 \end{array}$ y $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{---S---} \text{NR}^2\text{R}^{10} \quad \text{---S---} \text{NR}^2\text{R}^3 \quad \text{---S---} \text{R}^9 \end{array}$, entonces R¹ no sea hidrógeno (H)

R² se selecciona entre H, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquilenilo C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilenilo C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alquilenilo C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquilenilo C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alquilenilo C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alquilenilo C₀₋₁₀-OR¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alquilenilo C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alquilenilo C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alquilenilo C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-SR¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-SO_xR¹³, alquilenilo C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹³, alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², alquilenilo C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, CN, -

10 NO₂, OR¹¹, O-alquileniloC₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹,

15

20

$P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, cicloalquilo C_{3-10} , O-cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , O-heterocicloalquilo C_{3-10} y $NR^{11}R^{12}$;

R^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{3-6} , donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} , SO_2 -alquilo C_{1-3} , CO_2H ;

o R^2 y R^3 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, - NO_2 , OH, oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} , SO_2 -alquilo C_{1-3} , CO_2H ;

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo, acilo, alquenilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} ;

R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , NH_2 , NH alquilo C_{1-6} , N (alquilo C_{1-6}) $_2$, alquilenio C_{0-6} - $C(=O)NH_2$;

o R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con el

carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 5 consiste en halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

o R⁵ y R^{5'} y R⁶ y R^{6'}, independientemente, cuando se toman junto con los dos carbonos adyacentes a los que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2
 10 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

R⁷ se selecciona entre un arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6
 15 miembros, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆, O-heterocicloalquilo C₃₋₆, SO_y-alquilo C₁₋₆, CO₂H, C(=O)O-alquilo C₁₋₆, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 o 10 miembros,
 20 O-(arilo de 6 a 10 miembros) y O-(heteroarilo de 5 o 10 miembros), donde el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹²,
 25 C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-

alquilo C_{1-6} , SO_y -halo-alquilo C_{1-6} , SR^{11} , SO_xR^{13} , SO_3R^{11} , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^8 se selecciona entre H, -CN, -NO₂, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alquilenio C_{0-10} -cicloalquilo C_{3-10} , alquilenio C_{0-10} -heterocicloalquilo C_{3-10} , alquilenio C_{0-10} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquilenio C_{0-10} -(arilo de 6 a 10 miembros), alquilenio C_{0-10} -(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alquilenio C_{0-10} -OR¹¹, alquilenio C_{0-10} -CO₂R¹¹, alquilenio C_{0-10} -C(=O)NR¹¹R¹², alquilenio C_{0-10} -C(=S)NR¹¹R¹², alquilenio C_{0-10} -C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alquilenio C_{0-10} -C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alquilenio C_{0-10} -C(=O)R¹¹, alquilenio C_{0-10} -C(=S)R¹¹, alquilenio C_{0-10} -SR¹¹, alquilenio C_{0-10} -SO_x-R¹³, alquilenio C_{0-10} -SO₃R¹¹, alquilenio C_{0-10} -SO₂NR¹¹R¹², alquilenio C_{0-10} -NR¹¹C(=O)R¹¹, alquilenio C_{0-10} -NR¹¹C(=S)R¹¹, alquilenio C_{0-10} -NR¹¹SO₂R¹¹, alquilenio C_{0-10} -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alquilenio C_{0-10} -NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alquilenio C_{0-10} -NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², alquilenio C_{0-10} -NR¹¹R¹², donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alquilenioC₂₋₆-OR¹¹, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halógeno, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², cicloalquilo C_{3-10} , O-cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , O-heterocicloalquilo C_{3-10} y NR¹¹R¹²;

R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alquilenio C_{0-10} -cicloalquilo C_{3-10} , alquilenio C_{0-10} -heterocicloalquilo C_{3-10} , alquilenio C_{0-10} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquilenio C_{0-10} -(arilo de 6 a 10 miembros), alquilenio C_{0-10} -(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alquilenio C_{0-10} -

OR¹¹, alquileo C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alquileo C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alquileo C₀₋₁₀-
 C(=S)NR¹¹R¹², alquileo C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alquileo C₀₋₁₀-
 C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alquileo C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alquileo C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alquileo
 C₀₋₁₀-SR¹¹, alquileo C₀₋₁₀-SO_xR¹³, alquileo C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alquileo C₀₋₁₀-
 5 SO₂NR¹¹R¹², alquileo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alquileo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹,
 alquileo C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹³, alquileo C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alquileo C₀₋₁₀-
 NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alquileo C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², alquileo C₀₋₁₀-NR¹¹R¹²,
 donde el alquilo, alqueno, alquino, alquileo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
 arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 7 sustituyentes
 10 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, CN, -
 NO₂, OR¹¹, O-alquileoC₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno,
 CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹,
 P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²,
 NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀,
 15 O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;
 R¹⁰ se selecciona entre -CN, OH, y -NO₂;
 R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquileo
 C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀ y alquileo C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, donde el alquilo,
 alquileo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1
 20 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃,
 O-halo-alquilo C₁₋₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, heterocicloalquilo
 C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-Nhalquilo C₁₋₃, SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₃,
 3, donde el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos
 25 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que

consiste en F, OH, oxo, CH₃, CHF₂ y CF₃;

R¹² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

o R¹¹ y R¹², cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos,
 5 completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo
 10 C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

R¹³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀ y alquilenos C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, donde el alquilo, alquilenos, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 15 consiste en halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, heterocicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-NHalquilo C₁₋₃, SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₃, donde el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 20 consiste en F, OH, oxo, CH₃, CHF₂ y CF₃;

n se selecciona entre 0 y 1;

x se selecciona independientemente entre 1 y 2;

y se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

y donde opcionalmente R¹ está conectado con un residuo seleccionado
 25 entre R², R³, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹² para formar un heterociclo de 5 a 8 miembros,

que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H.

5 En el contexto de la presente invención, "alquilo C₁₋₁₀" significa una cadena alquilo saturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Se prefiere "alquilo C₁₋₆", se prefiere más "alquilo
10 C₁₋₄", y se prefiere aún más "alquilo C₁₋₃".

El término "halo-alquilo C₁₋₁₀" o "halo-alquilo C₁₋₆", respectivamente, significa que uno o más átomos de hidrógeno en la cadena alquilo están reemplazados por un halógeno, como se define a continuación. Un ejemplo preferido de ello es la formación de un grupo -CF₃.

15 "Alquenilo C₂₋₁₀" significa una cadena alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono a carbono. Los ejemplos del mismo incluyen etenilo, propenilo, decenilo, 2-metilenohexilo y (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienilo. Se prefiere "alquenilo C₂₋₆".

20 "Alquinilo C₂₋₁₀" significa una cadena alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificada, que contiene al menos un triple enlace carbono a carbono. Los ejemplos del mismo incluyen etinilo, propinilo y decinilo. Se prefiere "alquinilo C₂₋₆".

Un "alquileo C₀₋₁₀" significa que el grupo respectivo es divalente y
25 conecta el residuo unido con la parte restante de la molécula. Además, en el

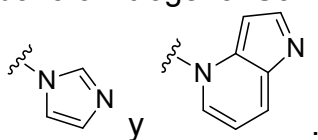
contexto de la presente invención, "Alquileno C_0 " pretende representar un enlace. Se prefiere "alquileno C_{0-6} ".

Un grupo cicloalquilo C_{3-10} o carbociclo C_{3-10} significa un sistema de anillo mono-, bi-, espiro- o multicíclico, saturado o parcialmente insaturado, que comprende de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[2,2,1]heptilo, adamantilo y pentaciclo[4,2,0,0^{2,5,03,8,04,7}]octilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C_{3-6} . Se prefiere más un grupo ciclopropilo.

Un grupo heterocicloalquilo C_{3-10} significa un anillo mono-, bi-, espiro- o multicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 10 miembros, en el que 1, 2 o 3 átomos de carbono están reemplazados por 1, 2 o 3 heteroátomos, respectivamente, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente entre N, O, S, SO y SO_2 . Los ejemplos del mismo incluyen epoxidilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinil tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 4-quinuclidinilo, 1,4-dihidropiridinilo y 3,6-dihidro-2*H*-tiopiranilo. El grupo heterocicloalquilo C_{3-10} puede estar conectado a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Se prefiere un grupo heterocicloalquilo C_{3-6} .

Un sistema de anillo heteroaromático, mono- o bicíclico, de 5 a 10 miembros (dentro de la solicitud también denominado heteroarilo) que contiene hasta 5 heteroátomos significa un anillo heteroaromático monocíclico tal como pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Se prefieren anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros. También significa un sistema de anillo bicíclico en el que el heteroátomo o heteroátomos pueden estar presentes en uno o ambos anillos, incluyendo átomos cabeza de puente.

Los ejemplos del mismo incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, indolilo, indolizinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo. El átomo de nitrógeno o azufre del sistema heteroarilo también puede estar opcionalmente oxidado en el *N*-óxido, *S*-óxido o *S,S*-dióxido correspondiente. Si no se indica lo contrario, el sistema heteroarilo puede estar conectado a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Son ejemplos para heterociclos *N*-ligados

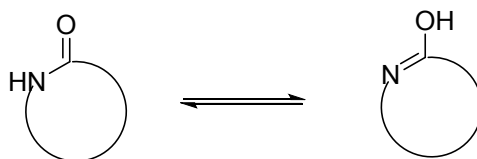


Un sistema de anillo aromático, mono- o bicíclico, de 6 a 10 miembros (dentro de la solicitud también denominado arilo) significa un ciclo de carbono aromático tal como fenilo o naftalenilo. Se prefieren anillos aromáticos de 5 a 6 miembros (arilo), tales como, en particular, fenilo.

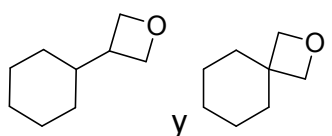
El término "*N*-óxido" representa compuestos, donde el nitrógeno del sistema heteroaromático (preferiblemente piridinilo) está oxidado. Dichos compuestos pueden obtenerse de manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención (tal como en un grupo piridinilo) con H_2O_2 o un perácido en un disolvente inerte.

Halógeno se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo, se prefieren flúor y cloro.

Además, los compuestos de la presente invención están sometidos parcialmente a tautomería. Por ejemplo, si un grupo heteroaromático que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo está sustituido con un grupo hidroxilo en el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno, puede producirse la siguiente tautomería:



Un grupo cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo C_{3-10} puede estar conectado de forma lineal o espirocíclica, por ejemplo cuando el ciclohexano está sustituido con el grupo heterocicloalquilo oxetano, son posibles las siguientes estructuras:



Se apreciará por el experto en la materia que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a sus requisitos de valencia u otras razones, no pueden usarse para sustituir un grupo particular, la lista debe leerse con el conocimiento del experto en la materia para incluir únicamente aquellos miembros de la lista que son adecuados para sustituir el grupo particular.

Los compuestos usados en la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En caso de que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, en forma de sales de

metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Ejemplos más precisos de estas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminos orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por el experto en la materia. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse por métodos habituales que son conocidos por un experto en la materia como, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas

directamente para su uso en sustancias farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

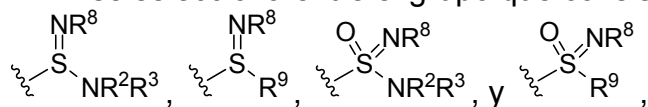
Dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas que se comportan como imagen e imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereómeros y a sus respectivas mezclas. Como los diastereómeros, las formas racémicas pueden separarse en los componentes estereoisoméricamente uniformes de manera conocida.

El alcance de la invención incluye aquellos compuestos que solo se convierten en los compuestos reales de las Fórmulas (I) y (II) una vez están dentro del cuerpo (los denominados profármacos).

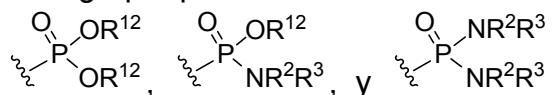
La invención se refiere, en particular, a las siguientes realizaciones:

Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de Fórmula (II) como se define a continuación, en las que

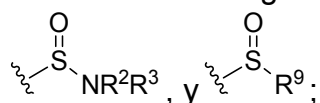
X se selecciona entre el grupo que consiste en



y/o entre el grupo que consiste en



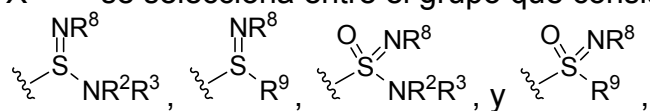
entonces R¹ no sea hidrógeno (H); y/o entre el grupo que consiste en



y en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{5'}, R^{6'}, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13},$
 n, x e y tienen el significado definido en cualquiera de las realizaciones
 descritas en el presente documento.

Una realización aún más preferida de la invención se refiere a
 5 compuestos de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de Fórmula (II)
 como se define a continuación, en las que

X se selecciona entre el grupo que consiste en



y en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{5'}, R^{6'}, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11},$
 10 R^{12}, R^{13}, n, x e y tienen el significado definido en cualquiera de las
 realizaciones descritas en el presente documento.

Una realización más particularmente preferida se refiere a compuestos
 de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en la que

R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y
 15 heterocicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo, acilo, alqueno, cicloalquilo y
 heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, OH , oxo, alquilo C_{1-3} ,
 halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} ;

R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre H y alquilo
 20 C_{1-3} ;

o R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con el
 carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que
 contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos
 seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con

1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃;

o R⁵ y R^{5'} y R⁶ y R^{6'}, independientemente, cuando se toman junto con los dos carbonos adyacentes a los que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃;

R⁷ se selecciona entre un arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ y sustituidos con 6 miembros arilo y 5 o 6 miembros heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-alquilo C₁₋₆, SO_y-halo-alquilo C₁₋₆, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

y donde los sustituyentes restantes tienen el significado definido en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En una realización preferida adicional en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆,

acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo, acilo, alquenilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} .

- 5 En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-3} y halo-alquilo C_{1-3} .

En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^4 se selecciona entre Me ($-CH_3$).

- 10 En una realización preferida alternativa en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , NH_2 , Nhalquilo C_{1-6} , $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, alquileo $C_{0-6}-C(=O)NH_2$;

- o R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con el
 15 carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} , SO_2 -alquilo C_{1-3} , CO_2H ;
 20 alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} , SO_2 -alquilo C_{1-3} , CO_2H ;

- o R^5 y $R^{5'}$ y R^6 y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con los dos carbonos adyacentes a los que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o
 25 sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el

grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H.

En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'} se seleccionan
5 independientemente entre H, alquilo C₁₋₃ y halo-alquilo C₁₋₃.

En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'} son hidrógenos.

En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre
10 un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆, O-heterocicloalquilo C₃₋₆, SO_y-alquilo C₁₋₆, CO₂H, C(=O)O-alquilo C₁₋₆, arilo de 6 a
15 10 miembros, heteroarilo de 5 o 10 miembros, O-(arilo de 6 a 10 miembros) y O-(heteroarilo de 5 o 10 miembros), donde el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-alquilo C₁₋₆, SO_y-halo-alquilo C₁₋₆, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

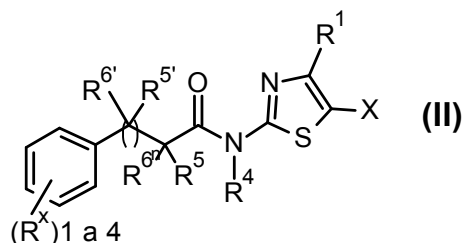
En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las
25 realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre un arilo de 6

miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ y sustituidos con 6 miembros arilo y 5 o 6 miembros heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-alquilo C₁₋₆, SO_y-halo-alquilo C₁₋₆, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ y sustituidos con 6 miembros arilo y 5 o 6 miembros heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃.

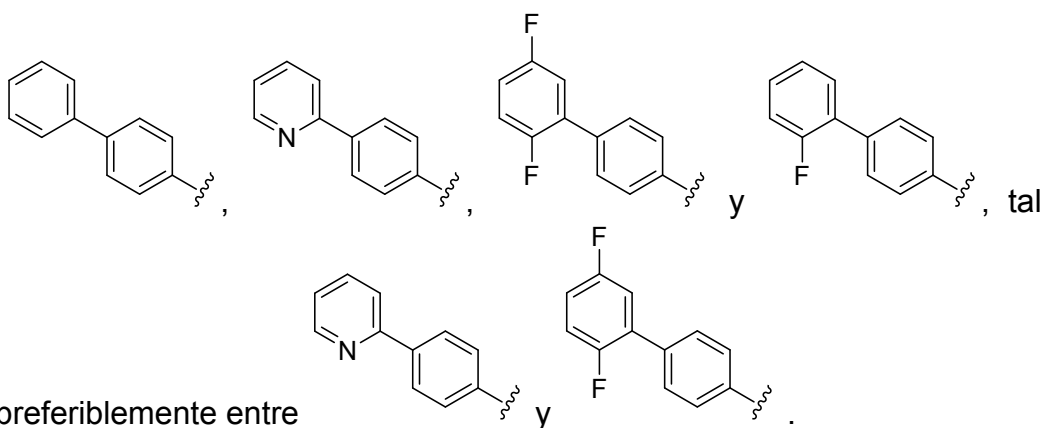
Se prefieren particularmente compuestos de Fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que R⁷ es fenilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes (R^x), que tienen independientemente los significados que se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para los posibles

sustituyentes de R^7 y que se representa por la Fórmula (II)



En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^7 se selecciona entre un fenilo, que
 5 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 y sustituidos con 6 miembros arilo y 5 o 6 miembros heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5
 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 .

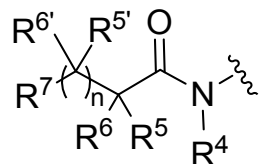
En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en



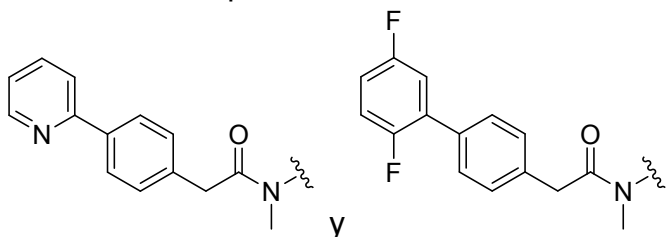
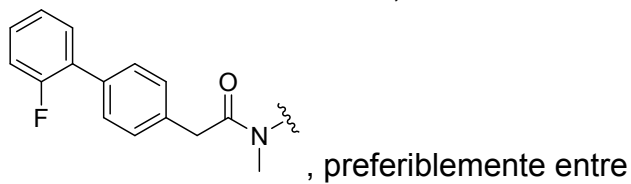
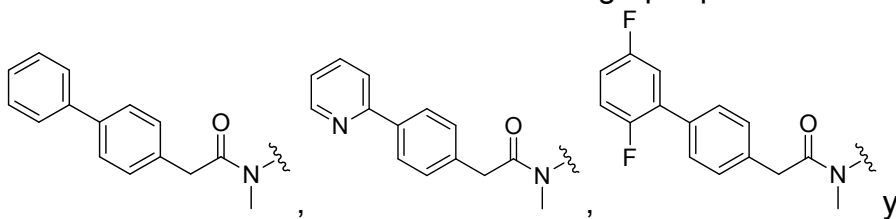
15 como preferiblemente entre

En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores en la Fórmula (I), el

grupo

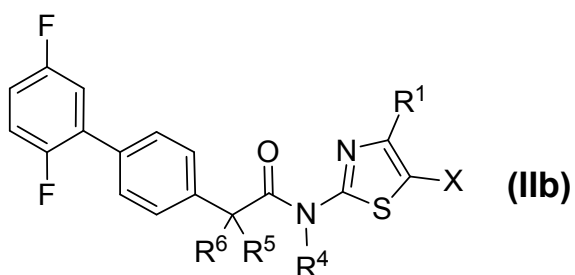
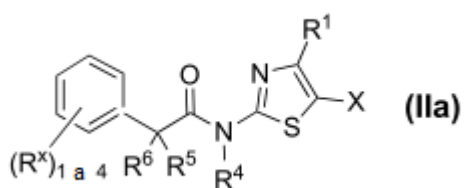


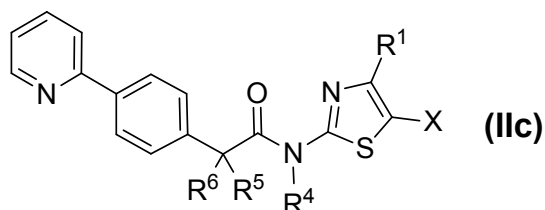
se selecciona entre el grupo que consiste en



5

Los compuestos preferidos de la presente invención también se representan por las siguientes Fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc):



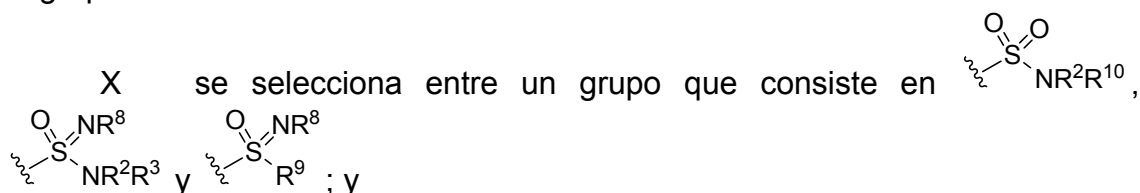


en las que los sustituyentes restantes tienen el significado que se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y en las que R^x define de 1 a 4 sustituyentes (R^x), que tienen independientemente el

5 significado que se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para los posibles sustituyentes de R^7 , preferiblemente los 1 a 4 sustituyentes R^x se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 y OCF_3 .

En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores en la Fórmula (I) o (II),

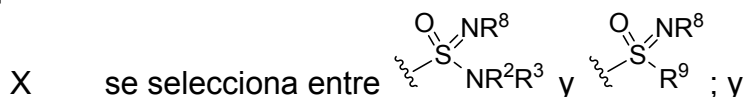
10 el grupo



R^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} y ciclopropilo, más preferiblemente R^1 es Me ($-\text{CH}_3$).

15

En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores en la Fórmula (I) o (II), el grupo



20 R^1 se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo-cicloalquilo C_{3-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-halo-

alquilo C₁₋₆ y -NH-alquilo C₁₋₆.

En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -O-
 5 fluoro-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆, donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ y CF₃;

o R² y R³, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos,
 10 completan un anillo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, donde el anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ y CF₃;

15 R⁸ se selecciona entre H, -CN, -NO₂, OH, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃ y O-fluoro-alquilo C₁₋₃,

R⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, t-butilo, fluoro-alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, fluoro-alquil C₁₋₃-ciclopropilo, -heterocicloalquilo C₃₋₁₀;

R¹⁰ se selecciona entre -CN, OH, y -NO₂; y

20 R¹² se selecciona independientemente entre H, Me (-CH₃) y Et (-CH₂-CH₃).

Además, en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente o más adelante, los sustituyentes pueden tener, independientemente o en cualquier combinación con cada uno de los demás, el siguiente significado:

25 R² y R³ pueden seleccionarse independientemente entre H, Me (-CH₃),

Et (-CH₂-CH₃), -CH₂CH₂OH y -CH₂CH₂F.

R² y R³ pueden ser H.

R⁸ pueden seleccionarse entre H, -CN, -NO₂, OH, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃ y O-fluoro-alquilo C₁₋₃.

- 5 R⁸ pueden seleccionarse entre H, -CN, -NO₂, OH, Me (-CH₃), Et (-CH₂-CH₃), OMe (-O-CH₃) y OEt (-O-CH₂-CH₃).

R⁸ puede seleccionarse entre H y CN.

R⁹ puede seleccionarse entre alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃, ciclopropilo y -heterocicloalquilo C₃₋₁₀.

- 10 R⁹ puede seleccionarse entre Me (-CH₃), Et (-CH₂-CH₃), CHF₂, CF₃, ciclopropilo y oxetano.

R⁹ puede ser Me (-CH₃) o ciclopropilo.

R⁹ puede ser Me (-CH₃).

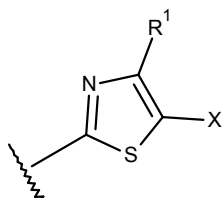
R¹⁰ puede seleccionarse entre -CN, OH, y -NO₂.

- 15 R¹⁰ puede ser -CN.

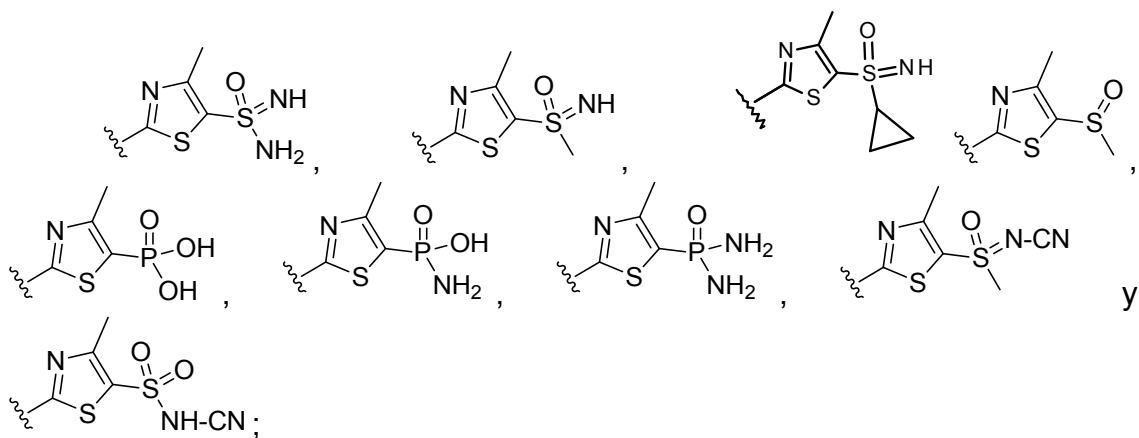
R¹² puede seleccionarse independientemente entre H, Me (-CH₃) y Et (-CH₂-CH₃);

En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores en la Fórmula (I) o (II)

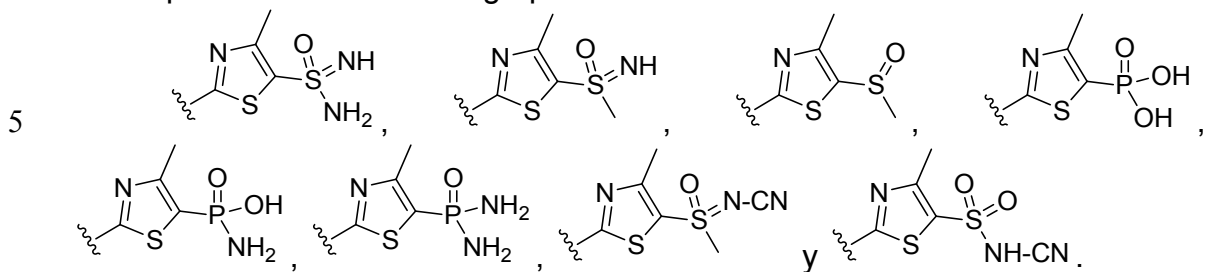
- 20 de la presente invención, el grupo



se selecciona entre

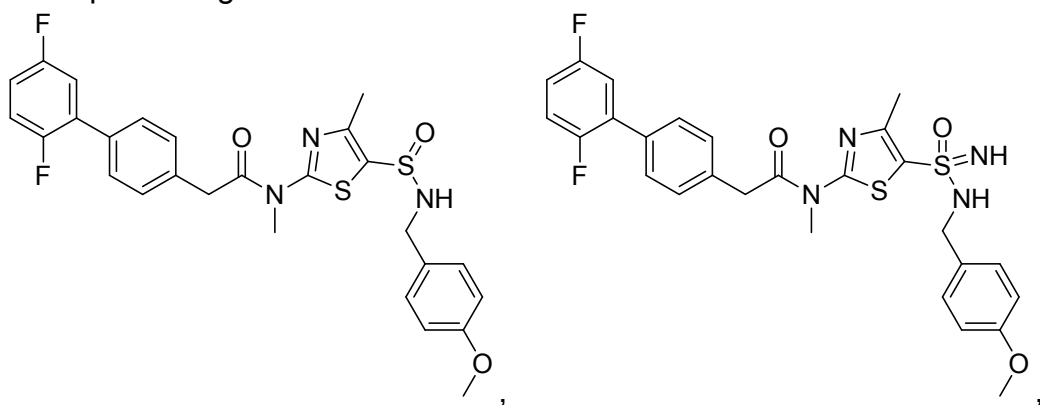


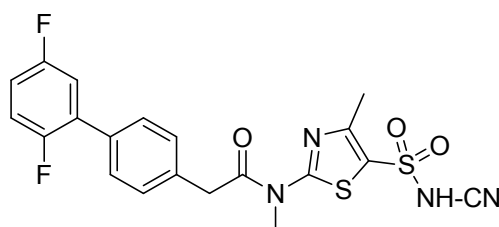
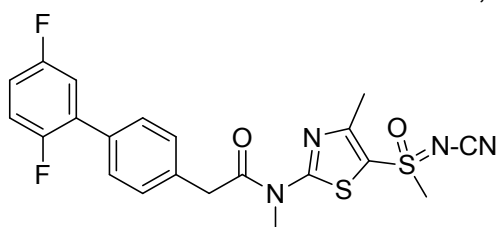
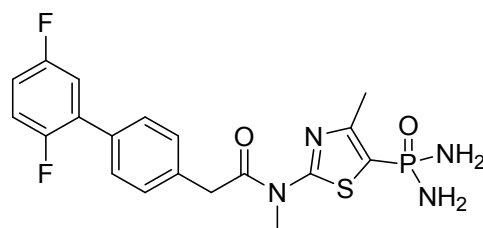
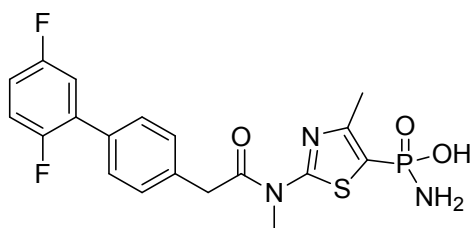
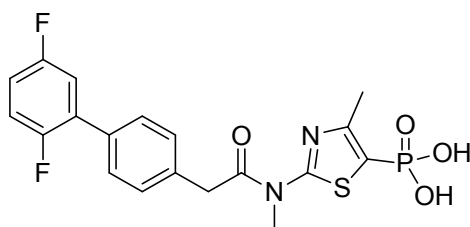
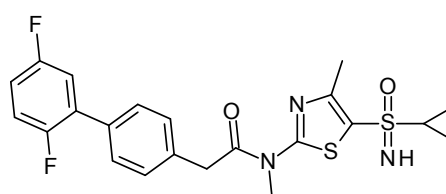
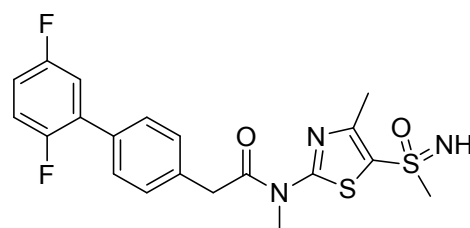
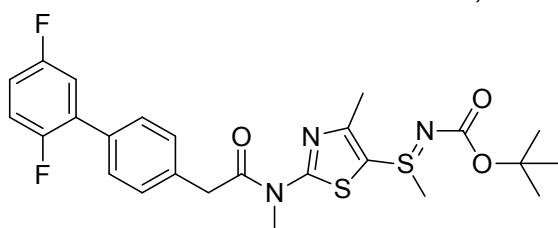
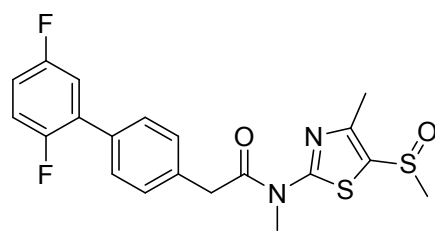
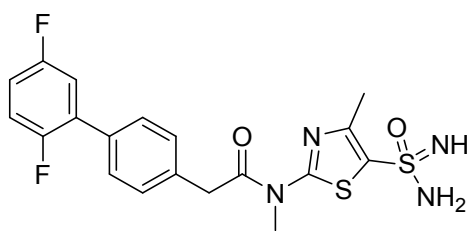
preferiblemente dicho grupo se selecciona entre



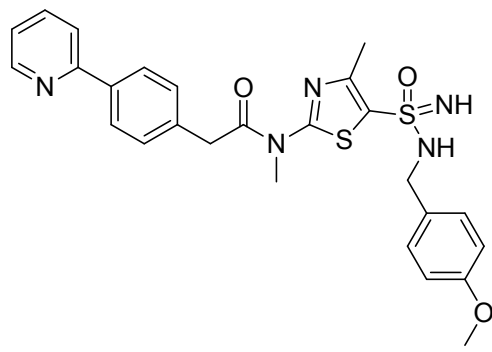
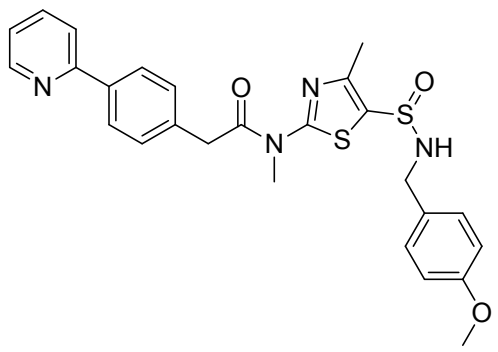
En otra realización alternativa preferida más en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, n se selecciona entre 0 y 1, preferiblemente n es 0.

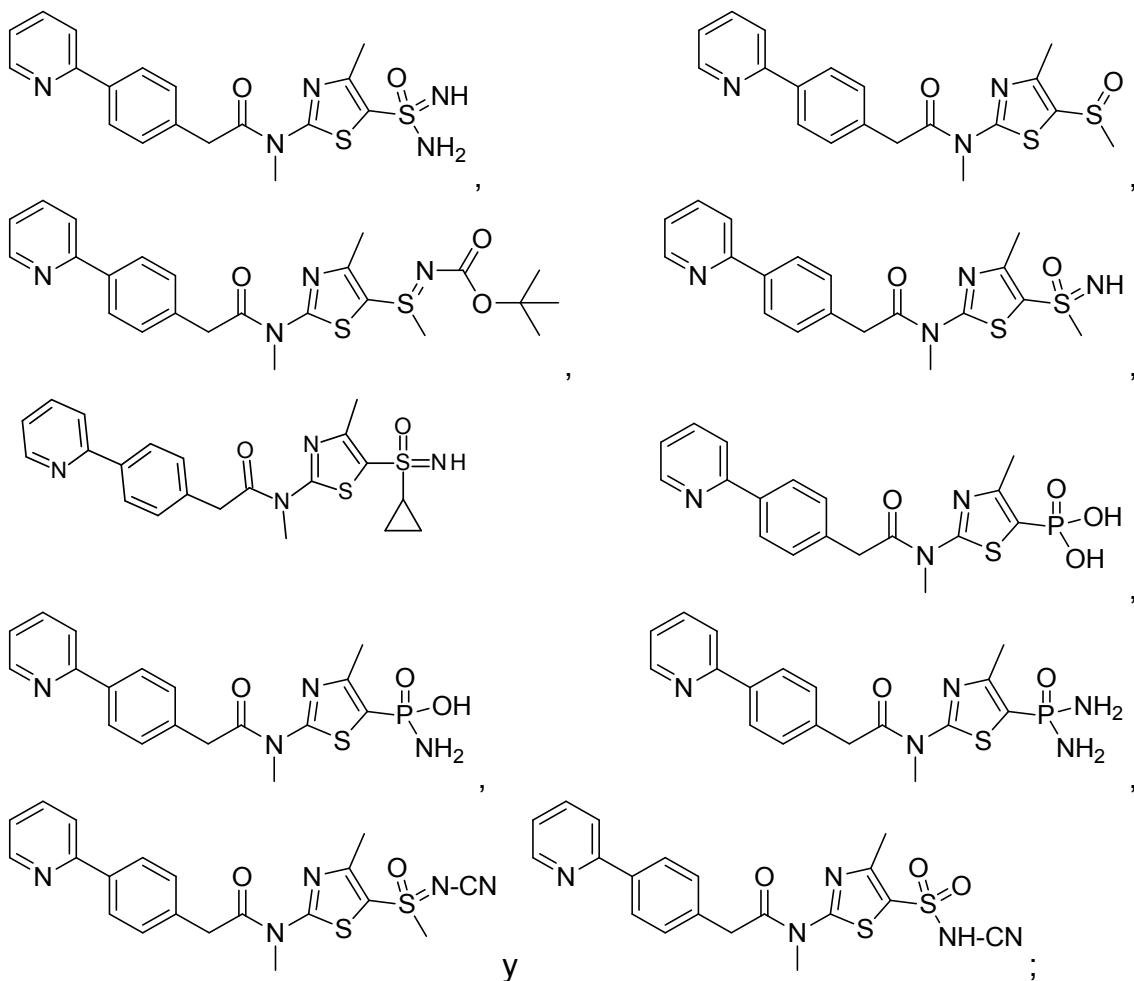
10 Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención se representan por las siguientes fórmulas:





5



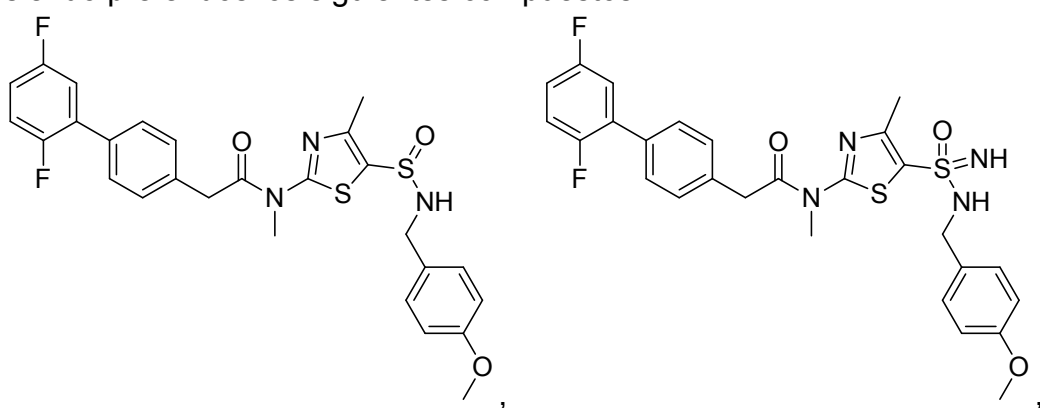


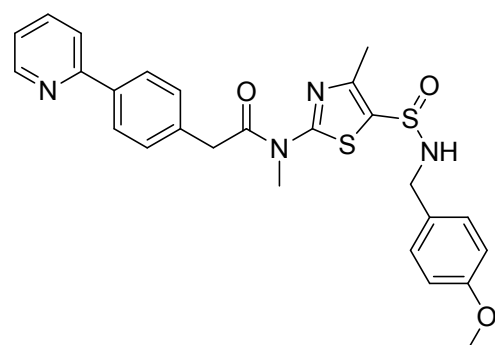
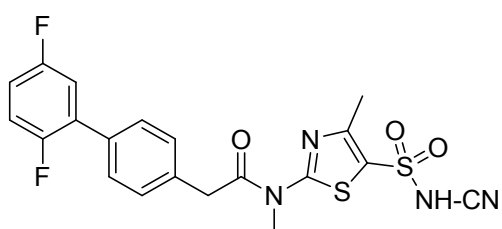
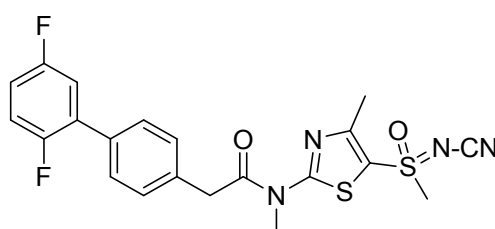
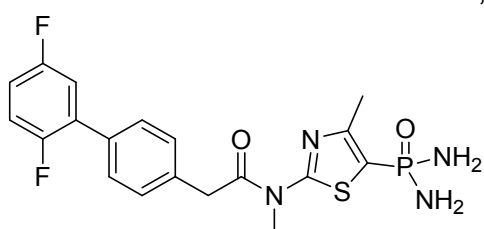
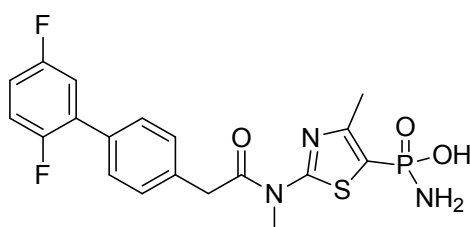
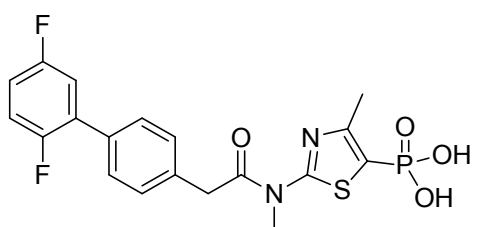
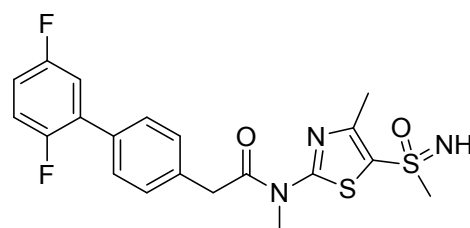
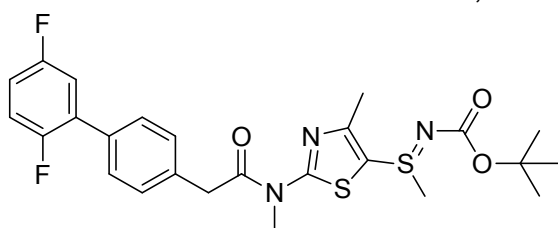
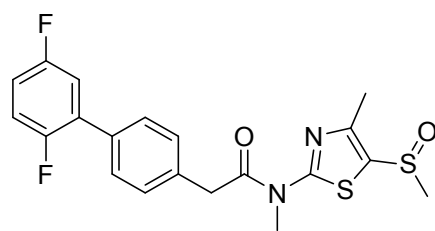
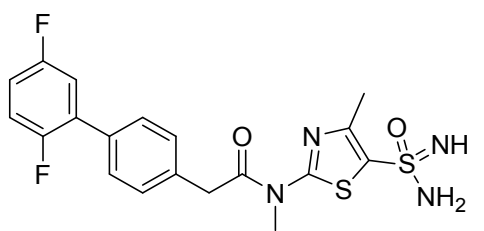
5

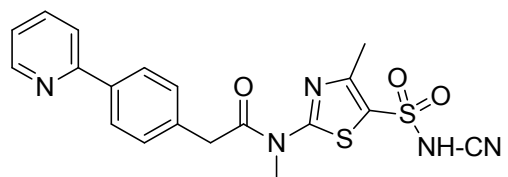
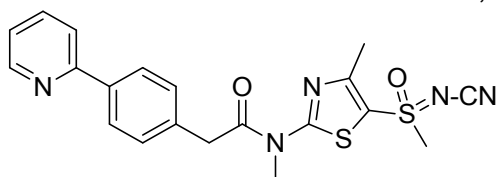
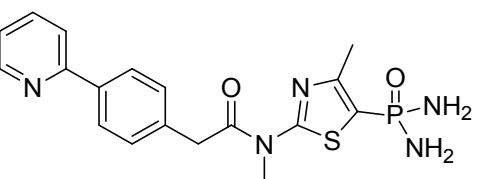
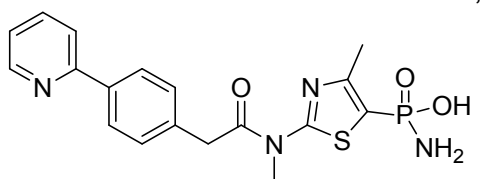
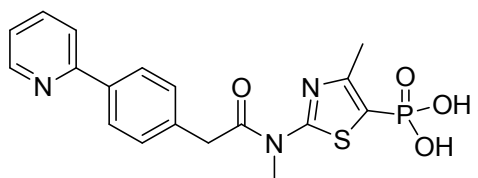
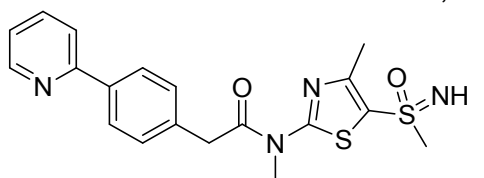
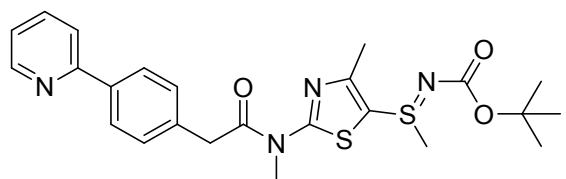
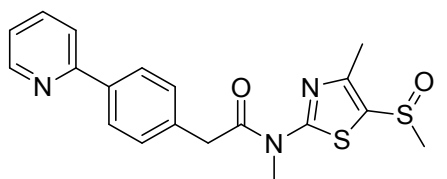
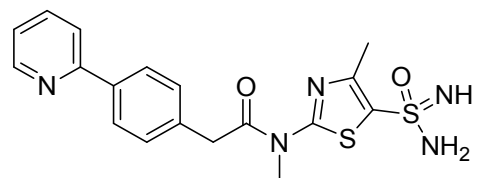
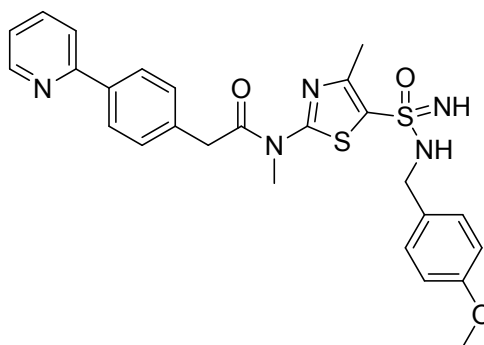
y

;

siendo preferidos los siguientes compuestos:



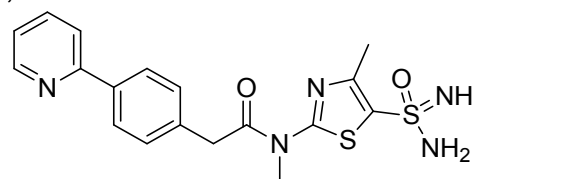
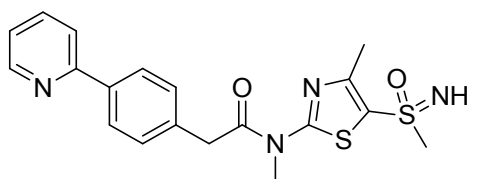
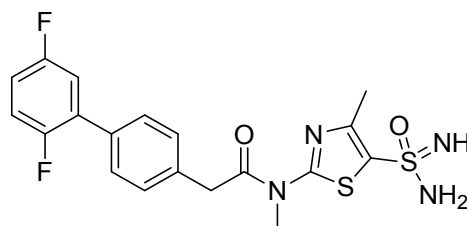
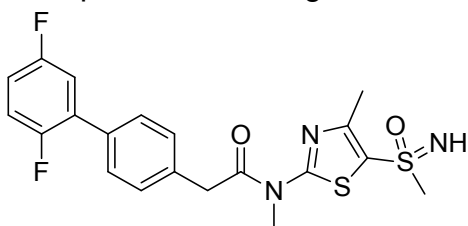


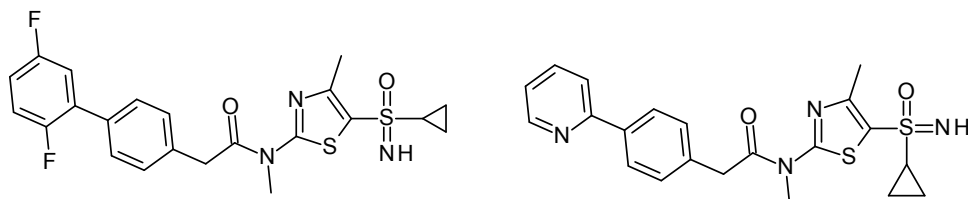


5

y

siendo más preferidos los siguientes compuestos:

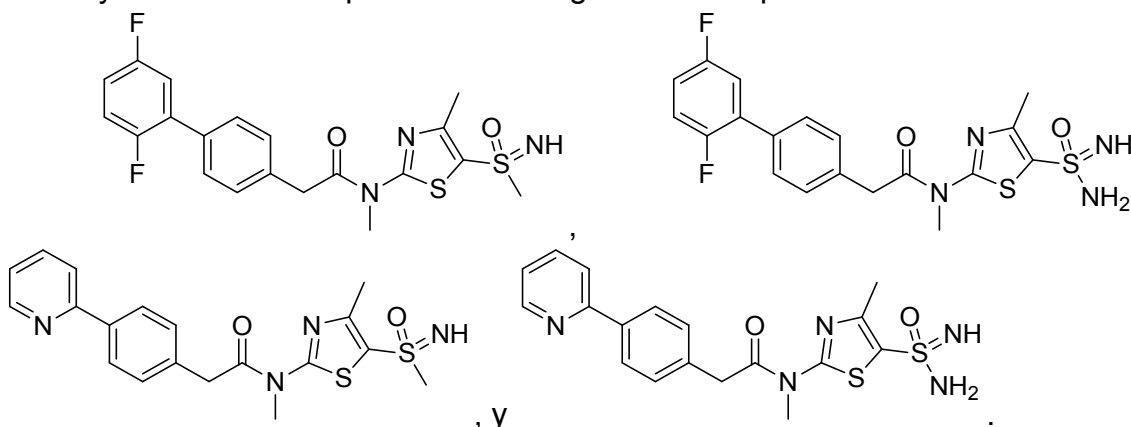




y

;

y siendo los más preferidos los siguientes compuestos:



, y

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente para su uso como un medicamento.

En particular, la invención se refiere a los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno asociado
10 con infecciones víricas.

Más particularmente, la invención se refiere a los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno, que se asocia con infecciones víricas causadas por los virus del herpes, tal como, en particular, por los virus del Herpes simplex.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas causadas por virus, tales como, en particular, la

enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a los compuestos descritos para su uso en el tratamiento y la profilaxis de las infecciones por herpes, en particular infecciones por herpes simple en pacientes que presentan
5 herpes labial, herpes genital y queratitis relacionada con el herpes, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, neumonía, hepatitis; en pacientes con supresión del sistema inmunitario, tales como pacientes con SIDA, pacientes de cáncer, pacientes que tienen una inmunodeficiencia genética, pacientes de trasplantes; en neonatos y e infantes; en pacientes positivos para herpes, en particular,
10 pacientes positivos para herpes simplex, para suprimir la recurrencia (terapia supresora); pacientes, en particular pacientes positivos para herpes, en particular, pacientes positivos para herpes simplex, que son resistentes a la terapia antivírica nucleosídica, tal como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a los compuestos descritos, que se caracterizan por un valor de CI_{50} (VHS-1/Vero) en un ensayo de selectividad *in vitro* de VHS-1 en células Vero como se describe en los ejemplos de la presente invención de preferentemente una CI_{50} menor de 100 μM , más preferentemente, una CI_{50} menor de 10 μM y de manera muy
20 particularmente preferida, una CI_{50} menor de 1 μM .

En un aspecto adicional, la invención se refiere a los compuestos descritos, que se caracterizan por un valor de DE_{50} en un modelo animal *in vivo* como se describe en los ejemplos de la presente invención, preferentemente una DE_{50} menor de 10 mg/kg para VHS-1, más preferentemente de menos de 5
25 mg/kg para VHS-1, y de manera muy particularmente preferible de menos de 2

mg/kg para VHS-1.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a los compuestos descritos, que se caracterizan por mostrar inhibición de anhidrasa carbónica nula o reducida, tal como particularmente la inhibición de la anhidrasa carbónica I y/o la anhidrasa carbónica II. En el sentido de la presente invención, la inhibición de la anhidrasa carbónica nula o reducida se define particularmente por valor de CI_{50} (concentración inhibidora) en un ensayo de actividad de anhidrasa carbónica II de acuerdo con R. Iyer et al. *J. Biomol. Screen.* 2006, 11:782 y/o en un ensayo de actividad de anhidrasa carbónica I de acuerdo con A. R. Katritzky et al. *J. Med. Chem.* 1987, 30:2058 de $CI_{50} > 2,0 \mu M$, preferentemente $> 3,0 \mu M$, más preferentemente $> 5,0 \mu M$. Aún más preferentemente, una inhibición de anhidrasa carbónica nula o reducida en el sentido de la presente invención se define particularmente por valores de CI_{50} (concentración inhibidora) en un ensayo de anhidrasa carbónica II humana como se describe en detalle en los ejemplos de la presente invención de $CI_{50} > 2,0 \mu M$, preferentemente $> 3,0 \mu M$, más preferentemente $> 5,0 \mu M$.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se toman en consideración para su uso en la profilaxis y tratamiento de los trastornos y enfermedades respectivas en seres humanos así como en animales.

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de los compuestos como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento.

Además, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con las infecciones víricas, tal como una enfermedad o trastorno, que se asocia con infecciones víricas causadas por los virus del

herpes, tal como en particular por los virus del herpes simplex, así como a un método para tratar enfermedades neurodegenerativas causadas por virus, tales como, en particular, la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo dichos métodos administrar a un ser humano o a un animal que lo necesite una
5 cantidad eficaz de un compuesto o de una composición que comprenda dichos compuestos como se describen en el presente documento.

En el uso práctico, los compuestos usados en la presente invención pueden combinarse como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de
10 compuestos farmacéuticos. El vehículo puede adoptar una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para una forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por
15 ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y
20 similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Por su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se
25 emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los

comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 por ciento del compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse, y puede ser
5 convenientemente de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de principio activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal en forma de, por ejemplo, gotas o pulverizadores líquidos o como
10 gotas oculares.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante, tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un
15 lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes otros varios materiales como recubrimientos o
20 para modificar la forma física de la dosificación unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante, tal como aroma de cereza o naranja.

25 Los compuestos usados en la presente invención también pueden

administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclados adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectables incluyen soluciones acuosas o dispersiones estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, La forma tiene que ser estéril y tiene que ser fluido hasta el punto de que sea fácilmente inyectable. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Puede emplearse cualquier vía de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la vía oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo intravenosa), ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral o como gotas oculares, más preferentemente, los compuestos de la

presente invención se administran por vía oral.

La dosis eficaz de un principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, la vía de administración, la afección que se trate y la gravedad de la afección que se trate. Dichas dosis
5 pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en combinación con principios activos adicionales, en particular, con uno o más principios activos que muestran efectos ventajosos en el tratamiento de cualquiera de los trastornos o enfermedades descritas en el presente
10 documento. Muy particularmente, los compuestos de la presente invención están presentes en una composición en combinación con al menos un principio activo adicional diferente que sea eficaz para tratar una enfermedad o trastorno asociado con las infecciones víricas (compuestos activos antivíricos), preferentemente, una enfermedad o trastorno que esté asociado con
15 infecciones víricas causadas por los virus del herpes, tales como, en particular, por virus del herpes simplex, haciendo por lo tanto referencia a lo que se denomina una terapia combinada. La al menos un principio activo adicional que sea eficaz para tratar una enfermedad o trastorno asociado con las infecciones víricas (compuestos activos antivíricos) se selecciona preferentemente entre el
20 grupo que consiste en fármacos nucleosídicos, tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, famciclovir y trifluridina, así como compuestos tales como foscarnet y cidofovir.

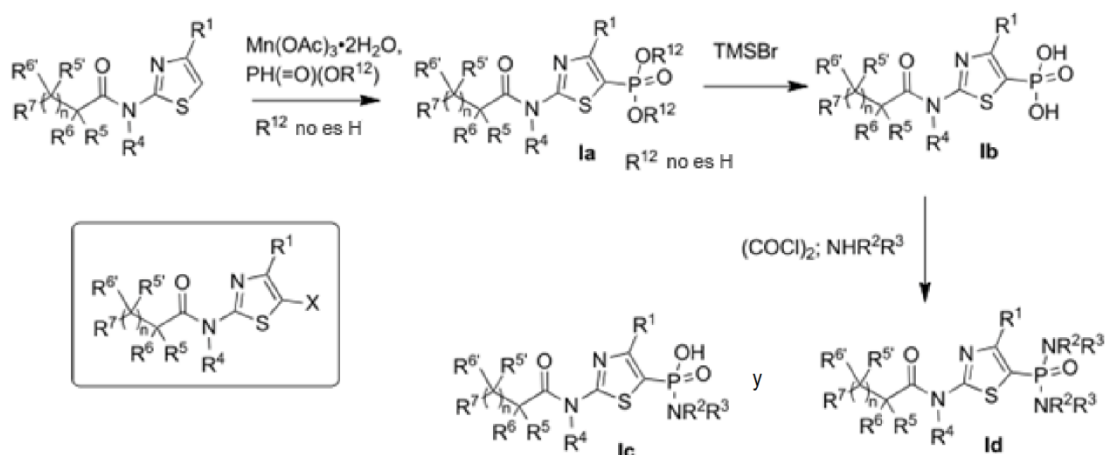
Por consiguiente, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos como
25 se describen en el presente documento y al menos un vehículo y/o excipiente

y/o al menos un principio activo adicional que sea eficaz para tratar una enfermedad o trastorno asociado con las infecciones víricas (compuestos activos antivíricos).

PARTE EXPERIMENTAL

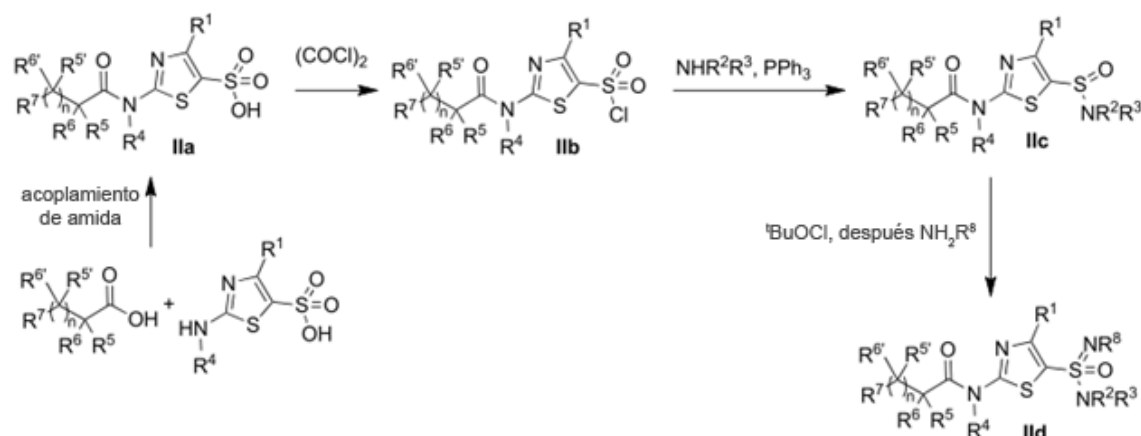
5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una combinación de métodos conocidos en la técnica, incluyendo los procedimientos que se describen a continuación en los Esquemas I a III.

La síntesis del componente básico ácido $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ puede realizarse como se describe en el documento WO2001/47904 y
 10 acoplarse con el bloque básico de tiazol apropiado. Para instalar un dialquil fosfonato **la**, el tiazol 5-no sustituido ($X = H$) puede tratarse con $Mn(OAc)_3 \cdot 2 H_2O$ y dialquil fosfito. El dialquil fosfonato **la** puede saponificarse usando, por ejemplo, TMSBr, para producir el ácido fosfónico **lb** como se representa en el Esquema I. La preparación de las fosfonamidas puede
 15 realizarse por tratamiento del ácido fosfónico **lb** con cloruro de oxalilo y después con una cantidad apropiada de amoníaco (R^2 y $R^3 = H$), aminas primarias y secundarias. Después de la separación cromatográfica pueden separarse el compuesto diana **lc** y **ld**. La introducción de sulfonamidas sustituidas apropiadas ($X = SO_2NR^2R^{10}$) puede obtenerse por alquilación de la
 20 sulfonamida primaria conocida ($X = SO_2NH_2$) con halogenuro- R^{10} (por ejemplo, bromociano) o por reacción del cloruro de ácido sulfónico intermedio conocido ($X = SO_2Cl$) con una amina apropiada (por ejemplo, NH_2OH , NH_2CN).



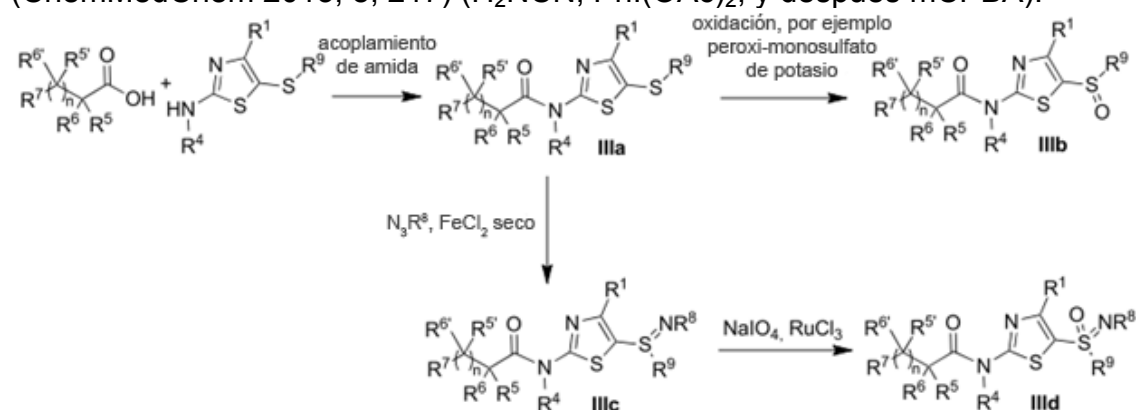
Esquema I

El acoplamiento del bloque básico ácido $\text{R}^7(\text{CR}^5\text{R}^6)_n\text{CR}^5\text{R}^6\text{COOH}$ con tiazol 5-ácido sulfónico-sustituido puede proporcionar el intermedio **IIa** (Esquema II), que puede convertirse en el cloruro de sulfonilo **IIa** por tratamiento con cloruro de oxalilo. La reacción de este intermedio con NHR^2R^3 y trifenilfosfina da el compuesto diana **IIc**, que finalmente puede oxidarse, por ejemplo, con hipoclorito de *terc*-butilo en presencia de NH_2R^8 para formar el compuesto diana **IId**. Una ruta alternativa hacia los derivados **IId** que usa sulfonamidas fácilmente disponibles se describe por Y. Chen et al. (RSC Advances 2015, 5, 4171) a través de sustitución nucleofílica de cloruro de sulfonimidoílo formado in situ con diferentes aminas. Rutas adicionales para los derivados **IId** se describen en Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9399 y ChemMedChem 2013, 8, 1067.



Esquema II

El acoplamiento del bloque básico ácido $\text{R}^7(\text{CR}^5\text{R}^{6'})_n\text{CR}^5\text{R}^6\text{COOH}$ con tiazol 5-alquiltio-sustituido tiazol puede proporcionar el intermedio **IIIa** (Esquema III), que puede oxidarse para dar el derivado de alquilsulfinilo **IIIb**. Además, la oxidación del intermedio **IIIa** con un derivado de azido N_3R^8 y FeCl_2 puede formar el derivado de sulfinimidoílo **IIIc**, que puede oxidarse adicionalmente, por ejemplo con $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$, para producir el derivado de sulfonimidoílo **IIId**. En caso de que R^8 represente un residuo ciano, también puede usarse una ruta alternativa como la resumida por S. J. Park et al. (ChemMedChem 2013, 8, 217) (H_2NCN , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, y después mCPBA).



Esquema III

En todos los casos R², R³ o R⁸ pueden servir como grupo protector y desprotegerse de forma similar a la descrita, por ejemplo, en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3).

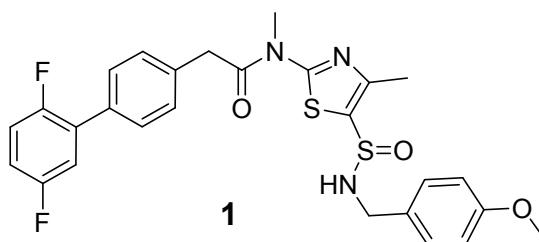
En los esquemas de reacción, los sustituyentes restantes pueden tener el significado que se define en la presente invención.

Abreviaturas

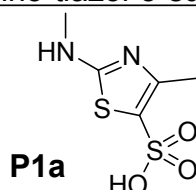
	HPMC	hidroxipropilmetilcelulosa
	DMF	dimetilformamida
	DCM	diclorometano
10	THF	tetrahidrofurano
	EP	éter de petróleo
	DMSO	dimetilsulfóxido
	HATU	hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[<i>bis</i> (dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
15	ta	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
	TMS	trimetilsililo
	EDC•HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	TBDMSCI	cloruro de terc-butildimetilsililo

20 Sección experimental

Ejemplo 1: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-(5-(*N*-(4-metoxibencil)sulfinamoil)-4-metiltiazol-2-il)-*N*-metilacetamida

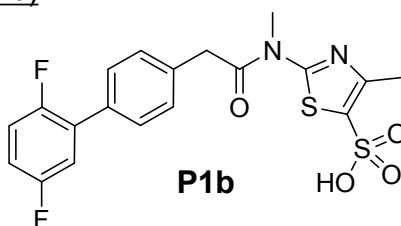


Etapa 1: Ácido 4-metil-2-metilamino-tiazol-5-sulfónico (**P1a**)



Metil-(4-metil-tiazol-2-il)-amina (3,84 g, 30 mmol) se añadió a ácido
 5 clorosulfónico (6,0 ml, 90 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó
 durante una noche, se vertió en hielo, se neutralizó con NaOH 6 N y se
 evaporó a sequedad. El residuo se extrajo con EtOH caliente y el extracto
 obtenido se concentró a sequedad para producir el intermedio **P1a** (2,73 g, 44
 %).

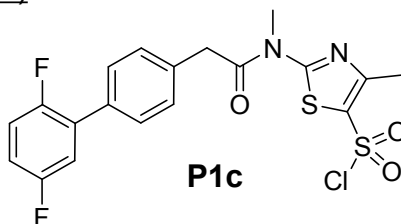
10 Etapa 2: Ácido 2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-sulfónico (**P1b**)



Una solución de ácido sulfónico **P1a** (2,73 g, 13 mmol) y *N*-
 metilmorfolina (3,3 ml, 30 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió
 15 una solución enfriada con hielo de ácido 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético
 (2,48 g, 10 mmol; documento WO 2003/000259), EDC•HCl (2,11 g, 11 mmol) y
 HOBt (1,49 g, 11 mmol) en DMF (7 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la ta,
 se agitó durante una noche y se vertió en Et₂O. El precipitado se centrifugó y

se lavó con Et₂O, se diluyó con un poco de THF y se enfrió durante una noche. El precipitado **P1b** se centrifugó y se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: Cloruro de 2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-sulfonilo (**P1c**)



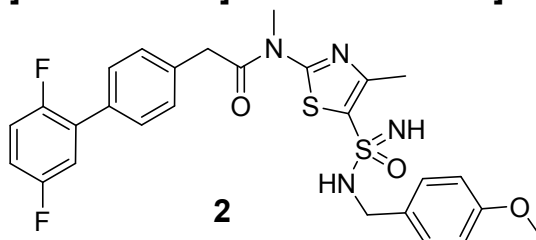
5 Una suspensión de ácido sulfónico **P1b** (374 mg, 854 μmol) en THF seco (5 ml) se agitó sobre tamices moleculares durante 1 h, después los tamices moleculares se retiraron y la solución se enfrió a –20 °C. Después, se añadieron cloruro de oxalilo (220 μl, 2,56 mmol) y 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, y después se añadieron más cantidad de cloruro de oxalilo (220 μl, 2,56 mmol) y 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas, se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución ac. de KH₂PO₄ (1 M) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para producir el intermedio **P1c** (167 mg, 43 %).

15 Etapa 4: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-(N-(4-metoxibencil)sulfinamoi)-4-metiltiazol-2-il)-N-metilacetamida (**1**)

Una solución de cloruro de sulfonilo **P1c** (167 mg, 366 μmol) en DCM (2,5 ml) se enfrió a –20 °C, y después se añadieron NEt₃ (102 μl, 732 μmol) y una solución enfriada de PPh₃ (86 mg, 329 μmol) y *p*-metoxibencilo amina (72 μl, 549 μmol) en DCM (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C y 1 h a ta y después se diluyó con EP (40 ml). El precipitado se disolvió en DCM (2 ml) y se precipitó de nuevo en Et₂O (25 ml). El sobrenadante se concentró a

sequedad y el residuo se usó sin purificación adicional. EM encontrada: 542,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: **2-[4-(2,5-Difluorofenil)fenil]-N-[5-[(4-metoxibencil)amino]sulfonimidoil]-4-metil-tiazol-2-il]-N-metil-acetamida**

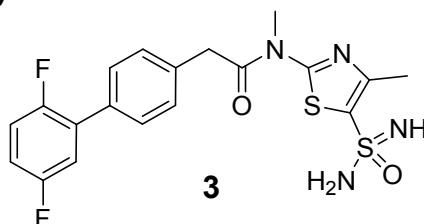


5

Una solución del compuesto **1** (aprox. 90 μ mol) en THF seco (1,5 ml) se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se añadió hipoclorito de *terc*-butilo en THF seco (100 μ l) y la solución se agitó durante 30 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se inactivó con NH_3 (0,5 M en THF; 810 μ l, 405 μ mol), se agitó durante 1 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se precipitó en EP (30 ml). El producto en bruto **2** se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10

Ejemplo 3: **2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-sulfamimidoiltiazol-2-il)acetamida**



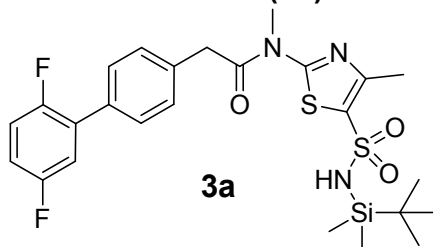
15

A una solución de *p*-metoxibencilsulfonimidamida **2** (aprox. 40 μ mol) en MeCN (0,5 ml) se le añadió una solución de nitrato de amonio (IV) cer (110 mg, 200 μ mol) en agua (100 μ l) y la solución se agitó a ta durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MeCN. Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con agua para dar una mezcla de

MeCN/H₂O = 7:1 y se purificaron por HPLC para obtener la molécula diana **3**.
¹H RMN (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,58-7,54 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,17-7,06 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). EM encontrada: 437 [M+H]⁺.

5 **Como alternativa, el Ejemplo 3 puede prepararse como se indica a continuación:**

Etapa 1: *N*-(5-(*N*-(*terc*-Butildimetilsilil)sulfamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metilacetamida (**3a**)



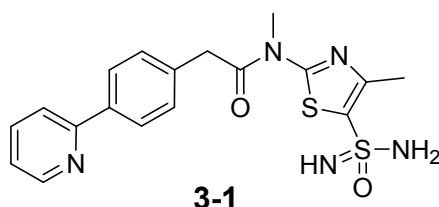
10 A una solución de 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-sulfamoiltiazol-2-il)acetamida (250 mg, 572 μmol; preparada como se describe en el documento WO2001/47904) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (1,14 mmol, 46 mg; suspensión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. Después de la adición de TEA (2,86 mmol, 399 μl) la mezcla se enfrió a –
 15 20 °C, se añadió una solución enfriada (–20 °C) de TBDMSCl (2,86 mmol, 429 mg) en THF seco (1 ml) y la agitación se continuó durante 60 h a ta. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, dos veces con NaHCO₃ sat. ac., una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron
 20 a sequedad. El intermedio en bruto **3a** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-(2',5'-Difluoro-bifenil-4-il)-*N*-[5-sulfinimidamido-4-metil-tiazol-2-il]-*N*-

metil acetamida (Ejemplo 3)

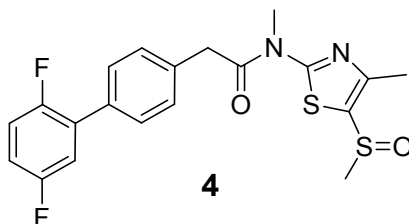
A una solución del intermedio **3a** (aprox. 286 μmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (1,43 mmol, 200 μl) y la mezcla se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se añadió una solución enfriada ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) de dicloruro de trifenilfosfina (572 μmol , 191 mg) en DCM (600 μl). La agitación se continuó durante 2,5 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se vertió en una mezcla de NH_3 al 25 % (ac.) y THF (1:2, v/v, 30 ml) con refrigeración con hielo. La fase orgánica se separó y se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, dos veces con KHSO_4 1 M, una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se disolvió en DCM (1 ml) y se precipitó con EP. El precipitado obtenido se disolvió en DCM (1 ml) y se precipitó con Et_2O para obtener la molécula diana **3** (79 mg, 50 % en ambas etapas).

Ejemplo 3-1: N-Metil-N-(4-metil-5-sulfamimidotiazol-2-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamida

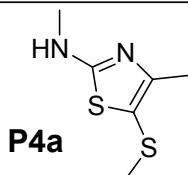


El Ejemplo **3-1** se preparó de acuerdo con el protocolo usado para sintetizar el Ejemplo **3** usando ácido (4-piridin-2-il-fenil)acético. ^1H RMN ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ : 8,68-8,67 (s, 1H), 8,06-8,04 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,67-7,46 (m, 4H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). EM encontrada: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 201,5 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Ejemplo 4: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-(metilsulfinil) tiazol-2-il)acetamida



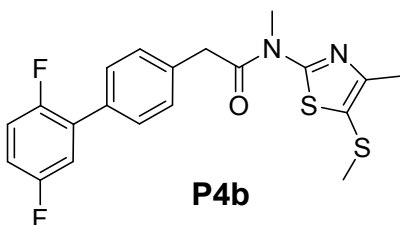
Etapa 1: *N*,4-Dimetil-5-(metiltio)tiazol-2-amina (**P4a**)



A una solución de 5-bromo-*N*,4-dimetiltiazol-2-amina (2,06 g, 9,95 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió lentamente, con refrigeración con hielo, una solución de NaSMe (1,74 g, 24,9 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h, se evaporó y se suspendió en MeCN. Después de la centrifugación, el sobrenadante se separó y se evaporó. El sólido obtenido se suspendió con Et₂O y se centrifugó para dar el intermedio **P4a**.

Pueden prepararse compuestos usando NaS-Z, donde Z pertenece a un grupo de alquilo C₁₋₃, t-butilo, fluoro-alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, fluoro-alquil C₁₋₃-ciclopropilo, -heterocicloalquilo C₃₋₁₀.

Etapa 2: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(metiltio)tiazol-2-il)acetamida (**P4b**)



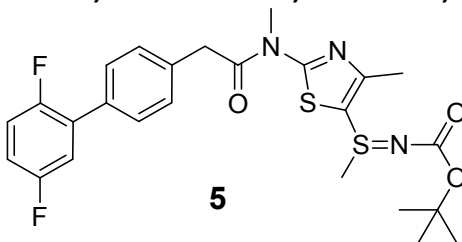
Una solución de amina **P4a** (994 mg; 5,71 mmol) y DIPEA (1,89 ml, 11,4 mmol) en DMF (3 ml) se enfrió a -20 °C, después se añadió una solución

enfriada de ácido 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (1,56 g, 6,28 mmol; documento WO 2003/000259) y HATU (2,39 g, 6,28 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x) y una
 5 solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (PE/DCM = 1:0 a 1:1) para producir el intermedio **P4b** (625 mg, 27 %).

Etapas 3: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-(metilsulfinil)tiazol-2-il)acetamida (**4**)

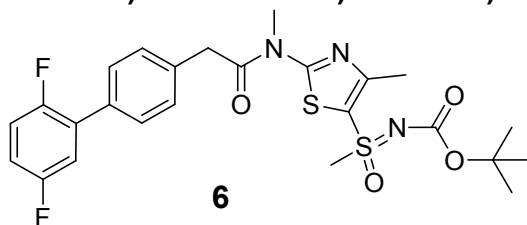
10 Una solución del intermedio **P4b** (1,4 g, 3,46 mmol) en MeOH (35 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió peroximonosulfato potásico (1,09 g, 1,77 mmol) en agua (18 ml) y la solución se agitó durante 20 min a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄,
 15 se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (PE/DCM/MeOH = 1:0:0 a 1:1:0 a 0:19:1) para producir el compuesto diana **4** (419 mg, 29 %). ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,57-7,53 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,17-6,98 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM encontrada: 421,3 [M+H]⁺, 841,5 [2M+H]⁺.

20 **Ejemplo 5: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-(S-metil-N-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)sulfinimidoil)tiazol-2-il)acetamida**



Una solución del compuesto **P4b** (197 mg, 390 μmol) y azidoformiato de *tert*-butilo (277 mg, 1,95 mmol) en DCM seco desgasificado (1,5 ml) se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de argón. Se añadió FeCl_2 anhidro (49 mg, 390 μmol), se dejó que la solución alcanzara la temperatura y se agitó durante 4 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir el compuesto diana **5**. EM encontrada: 520,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-(S-metil-N-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)sulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamida

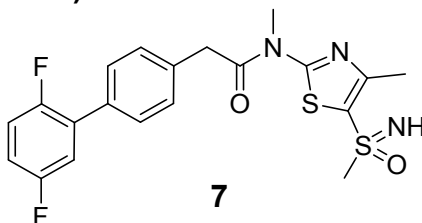


10

A una solución del compuesto **5** (100 mg, 193 μmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de NaIO_4 (206 mg, 963 μmol) en agua (3 ml) y cloruro de rutenio (III) hidrato en agua (330 μl). Después de 5 min, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y se purificó por HPLC para producir el compuesto diana **6**.

15

Ejemplo 7: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-(S-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamida



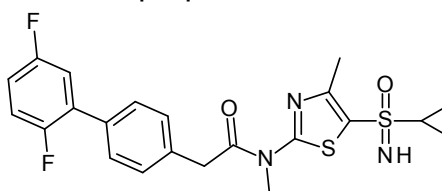
20

A una solución del compuesto **6** en DCM se le añadió TFA ac. al 50 % a

–20 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a ta, se evaporó y se liofilizó en *tert*-BuOH/H₂O (4:1) para obtener el compuesto diana **7**. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,56-7,53 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,18-6,95 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM encontrada: 436,3 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 7a: N-[5-(ciclopropilsulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorofenil)fenil]-N-metil-acetamida**

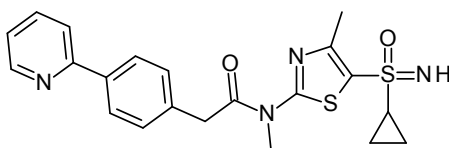
Por un método similar, puede prepararse el compuesto del Ejemplo 7a, usando NaS-Z, siendo Z ciclopropilo:



10

7a.

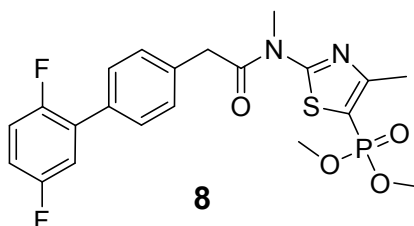
Ejemplo 7b: N-[5-(Ciclopropilsulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridil)fenil]acetamida

**7b**

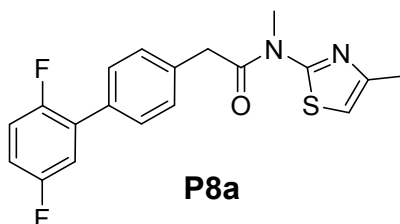
15

El Ejemplo **7b** puede prepararse de forma similar a la descrita para el Ejemplo 7a usando los componentes básicos apropiados.

Ejemplo 8: (2-(2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfonato de dimetilo



Etap 1: 2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida (P8a)



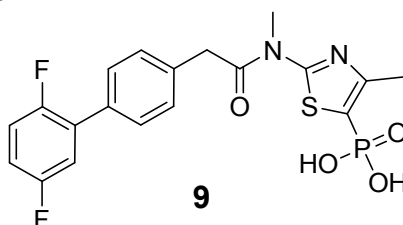
- 5 Una solución de ácido 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (648 mg, 2,61 mmol; documento WO 2003/000259), EDC•HCl (510 mg, 2,61 mmol) y HOBt (320 mg, 2,37 mmol) en DMF (1,6 ml) se enfrió a 0 °C, y después se añadió una solución enfriada de N,4-dimetiltiazol-2-amina (304 mg, 2,37 mmol) y N-metilmorfolina (235 µl, 2,61 mmol) en DMF (1,6 ml). Se dejó que la mezcla
- 10 alcanzara la temperatura y se agitó durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para producir el intermedio **P8a** (677 mg, 72 %).

- Etap 2: (2-(2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfonato de dimetilo (8)**
- 15

- A una solución del intermedio **P8a** (670 mg, 1,85 mmol) en ácido acético glacial (25 ml) se le añadió Mn(OAc)₃•2 H₂O (1,49 g, 5,55 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después, se añadió fosfito de dimetilo (327 µl, 2,78 mmol). Después, se añadieron 1,5 partes más de Mn(OAc)₃•2 H₂O (0,75 g) y fosfito de
- 20 dimetilo (218 µl). Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió, se vertió en agua y se

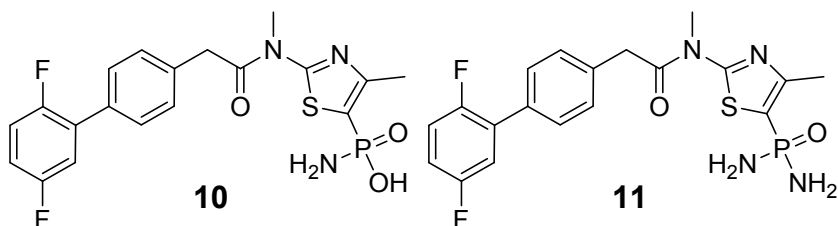
extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución saturada de NaHCO₃ (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 1:0 a 25:1) para producir el compuesto diana **8** (539 mg). EM encontrada: 467,4 [M+H]⁺, 933,6 [2M+H]⁺.

Ejemplo 9: Ácido (2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfónico

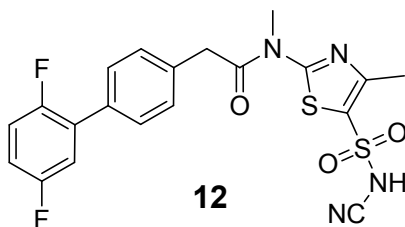


El éster **8** (539 mg) se disolvió en MeCN y se enfrió a -20 °C, después se añadió TMSBr (1,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió más cantidad de TMSBr (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h, se vertió en EtOH enfriado con hielo, se evaporó y se coevaporó consecutivamente con EtOH, *terc*-BuOH y Et₂O. La liofilización en *terc*-BuOH proporcionó el compuesto diana **9** en bruto (620 mg). ¹H RMN (D₂O/THF-d₈/CD₃OD, 250 MHz) δ: 7,53-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,22-7,00 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (d, 3H). EM encontrada: 439,2 [M+H]⁺, 877,4 [2M+H]⁺.

Ejemplo 10 y Ejemplo 11: Ácido P-(2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfonamídico (10) y N-(5-(diaminofosforil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida



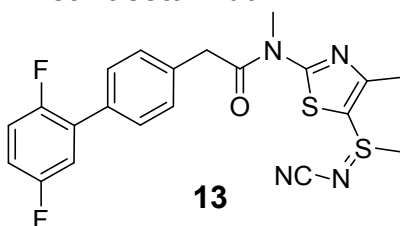
- Una solución del compuesto **9** (240 mg, 548 μmol) en THF seco (8 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadieron cloruro de oxalilo (71 μl , 822 μmol) y una gota de DMF, se agitó a 0 °C durante 30 min y después durante 2 h a ta.
- 5 Después, se añadieron más cantidad de cloruro de oxalilo (71 μl , 822 μmol) y dos gotas DMF, se evaporó y se coevaporó dos veces con THF. El sólido restante se disolvió en THF, se enfrió a -20 °C y se inactivó con NH_3 ac. al 12 %.
- Después de 20 min, se añadió EtOAc. La fase orgánica se neutralizó con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se lavó con
- 10 agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y se purificó por HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ + TFA al 0,1 % = 1:0 a 0:1) para producir una mezcla del compuesto diana **10** (17 % por UV) y el compuesto diana **11** (82 % por UV). Monoamida **10** EM encontrada: 437,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 873,5 $[\text{2M}+\text{H}]^+$; diamida **11** EM encontrada: 438,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 875,3 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.
- 15 **Ejemplo 12:** *N*-(5-(*N*-Cianosulfamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metilacetamida



- Una solución de 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-sulfamoiltiazol-2-il)acetamida (200 mg, 458 μmol ; preparada como se describe
- 20 en el documento WO2001/47904) en DMF seca (2 ml) se agitó con NaH (916

5 μmol , 37 mg de una suspensión al 60 % en aceite mineral) durante 1 h a ta. Se
 añadió TEA (4,6 mmol, 641 μl), y se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la
 refrigeración en un baño de hielo, se añadió gota a gota bromociano (2,3 mmol,
 242 mg) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó
 durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc.
 La fase orgánica combinada se lavó dos veces con KHSO_4 1 M, NaHCO_3 sat.,
 agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto se
 disolvió en THF (2 ml), se precipitó con Et_2O (aprox. 20 ml) y se purificó por
 HPLC para producir la molécula diana **12** (38 mg, 18 %). EM encontrada: 463,2
 10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 925,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

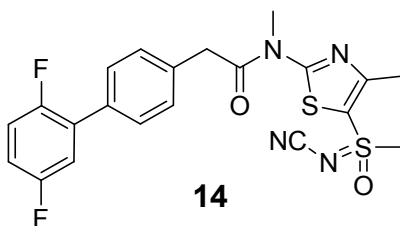
Ejemplo 13: N-[5-(N-Ciano-S-metil-sulfinimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorofenil)fenil]-N-metil-acetamida



El Intermedio **P4b** (250 mg, 619 μmol) y cianamida (2 1,24 mmol, 52 mg)
 15 se disolvieron en MeCN (3 ml) y se enfriaron $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución
 enfriada ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (219 mg, 681 μmol) en MeCN (5 ml). La
 solución se calentó lentamente a ta y se agitó durante 2 h a ta. El producto se
 precipitó con Et_2O (aprox. 30 ml) y se dejó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. El
 precipitado se recogió por centrifugación y se lavó con Et_2O . El precipitado
 20 contiene el producto con una pureza de aproximadamente el 85 %. El
 precipitado se suspendió en MeCN (0,5 ml) y se recogió dos veces por
 centrifugación para obtener el producto diana **13** (98 mg, 35 %). ^1H RMN

(CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ : 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,82-3,81 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), 2,59-2,58 (m, 3H). EM encontrada: 445,3 [M+H]⁺, 889,4 [2M+H]⁺.

Ejemplo 14: N-[5-(N-Ciano-S-metil-sulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorofenil)fenil]-N-metil-acetamida



El Ejemplo **13** (18 mg, 40 μ mol) se disolvió en THF (1,5 ml). Se añadieron una solución de NaIO₄ (48 mg, 224 μ mol) en H₂O (800 μ l) y RuCl₃·H₂O (5,4 mg, 26 μ mol) en H₂O (300 μ l) a la y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de 5 min, se añadieron de nuevo 1 ml de THF, 48 mg de NaIO₄ disuelto en 800 μ l de H₂O y 5,4 mg de RuCl₃ x H₂O disuelto en 300 μ l de H₂O. La reacción se interrumpió después de 15 min (vertiéndola en agua/EtOAc. El producto se extrajo 2 veces con EE, la fase orgánica se lavó con agua (2 x), NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se purificó por RP-HPLC prep. El rendimiento del compuesto **14** fue de 12 mg (26 μ mol; 65 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,57-7,54 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,14-7,01 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,66 (m, 3H). EM encontrada 461,2 [M+H]⁺, 921,4 [2M+H]⁺.

Ensayos Biológicos

Los compuestos de fórmula general (I) y de fórmula (II) de acuerdo con la invención muestran un espectro de acción sorprendente imprevisto. No solo muestran actividad antivírica especialmente contra representantes del grupo de

los Herpesviridae, particularmente contra los virus del herpes simple (VHS) sino también una solubilidad mejorada y una actividad de anhidrasa carbónica reducida. Estas características de los compuestos dan lugar a un perfil farmacocinético mejorado y por consiguiente, una profunda actividad antivírica
5 *in vivo*. Por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos que están causados por virus, especialmente por virus del herpes, en particular, trastornos que están causados por los virus del herpes simplex.

Los compuestos de fórmula general (I) y de fórmula (II) de acuerdo con la invención muestran una actividad de anhidrasa carbónica reducida
10 sorprendentemente imprevista.

Por tanto, los compuestos muestran una actividad fuera de la diana nula o al menos reducida, en particular, efector secundarios nulos o reducidos causados por la actividad de anhidrasa carbónica, tal como hiperplasia urotelial o actividad farmacológica diurética (G. Durand-Cavagna et al. *Fund. Appl. Toxicol.* 1992, 18:137).
15

La solubilidad aumentada mejora la formulación de los compuestos, mejora las características de ADME y especialmente las formulaciones usadas para aplicaciones intravenosas.

La solubilidad acuosa (PBS, pH 7,4) se determinó en Eurofins, Cerep, Panlabs de acuerdo con C. A. Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, 46:3.
20

Actividad *in vitro*

Virus y células:

El VHS (VHS-1 Walki, VHS-1F, VHS-2 MS, aislados clínicos de VHS y cepas resistentes de VHS) se cultivó en células Vero (ATCC CCL-81) en las
25 siguientes condiciones: Las células se cultivaron en medio M199 (suero de

ternero fetal al 5 %, glutamina 2 mM, penicilina 100 UI/ml, estreptomicina 100 µg/ml) en botellas de cultivo celular a 37°C y CO₂ al 5 %. Las células se dividieron dos veces a la semana (1:4). Para la infección, se retiró el medio, se lavaron las células con solución de Hank, se desprendieron usando tripsina al 0,05 %, EDTA al 0,02 % y se incubaron a una densidad de 4×10⁵ células/ml en las condiciones anteriormente mencionadas durante 24 h. Se retiró el medio y se añadió la solución de virus a una m.d.i de <0,05 en un volumen de 2 ml por cada 175 cm² de superficie. Las células infectadas se incubaron a 37°C, CO₂ al 5 % durante 1 h y después se enrasó el volumen a 50 ml por cada botella de 175 cm². 3 días después de la infección, los cultivos mostraban claros signos de efecto citopático. El virus se liberó congelando (-80°C) y descongelando (37°C) los cultivos infectados dos veces. Los restos celulares se retiraron por centrifugación (300 g, 10 min, 4°C) y el sobrenadante se congeló en alícuotas a -80°C.

Se determinó el título vírico usando un ensayo en placa. Para este fin, se sembraron células Vero en placas de 24 pocillos a una densidad de 4×10⁵ células por pocillo y, después de 24 h de incubación (37°C, CO₂ al 5 %) se infectaron con 100 µl de inóculo (diluciones (10⁻² a 10⁻¹²) de la reserva de virus). 1 h después de la infección, se retiró el medio y se cubrieron las células con 1 ml de medio de recubrimiento (metilcelulosa al 0,5 %, bicarbonato sódico al 0,22 %, glutamina 2 mM, penicilina 100 UI/ml, estreptomicina 100 µg/ml, suero de ternero fetal al 5 % en medio MEM-Eagle con sal de Earl) y se incubaron durante 3 d en una incubadora de células a (37°C, CO₂ al 5 %). Después, se fijaron las células usando formalina al 4 % durante 1 h, se lavaron con agua, se tiñeron con Giemsa durante 30 min y después se lavaron y se

secaron. Usando un visor de placas, se determinó el título vírico. Las soluciones madre usadas para los experimentos tenían un título de 1×10^5 /ml hasta 1×10^8 /ml.

La acción antivírica se determinó usando un ensayo de selectividad de actividad patentado (DE10235967 y WO2004/015416) y posteriormente publicado (G. Kleymann et al. *J. Biomol. Screen.* **2004**; 9:578) en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos usando diversas líneas celulares de origen neurona, linfoide y epitelial, tales como, por ejemplo, Vero (células de riñón de mono verde africano), MEF (fibroblastos embrionarios murinos), HELF (fibroblastos embrionarios humanos), NT2 (línea celular neuronal humana) o Jurkat (línea de células T linfoides humanas). Más adelante se describen los detalles experimentales relevantes de la patente y la publicación mencionada anteriormente para evaluar la actividad antivírica de la invención (compuestos divulgados).

Se determinó el efecto de las sustancias en la diseminación del efecto citopatogénico en comparación con el compuesto de referencia, aciclovir sódico (ZoviraxTM), un agente quimioterapéutico contra el herpes clínicamente aprobado.

Los compuestos (solución madre 50 mM disuelta en DMSO) se examinan en placas de microtitulación (por ejemplo, placas de cultivo de fondo plano de 96 pocillos) a una concentración final de 250 a 0,5 μ M o, en el caso de compuestos antivíricos potentes, de 250 a 0,5 nM en 2 a 4 replicados (de 2 a 4 sustancias por placa). También se examinaron los efectos tóxicos y citostáticos o la precipitación de los compuestos. Después de una dilución adecuada de los compuestos (1:2) en la placa de microtitulación en el medio adecuado (100 μ l),

se añade a cada pocillo una suspensión de células (50 μ l, 1×10^4 células por pocillo), tal como, por ejemplo, de células Vero en M199 (medio 199 con suero fetal de ternero al 5 %, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina) o de células MEF o HELF en EMEM (medio esencial mínimo de Eagle con suero fetal de ternero al 10 %, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina), o de células NT2 y Jurkat en DMEM ((4,5 mg/l de glucosa más piridoxina) con suero fetal de ternero al 10 %, glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina) y se infectan las células en los pocillos relevantes con la cantidad de virus adecuada (VHS-1 o VHS-2 que tienen una m.d.i (multiplicidad de infección) de 0,0025 para células Vero, HELF y MEF y una m.d.i. de 0,1 para células NT2 y Jurkat). Después, se incubaron las placas a 37°C en una incubadora de células de CO₂ (CO₂ al 5 %) durante varios días. Después de este periodo, se destruye o lisa el carril de células de, por ejemplo, las células Vero en los controles de virus sin sustancia, partiendo de 25 centros de infección, mediante el efecto citopatogénico (CPE) de los herpes virus (CPE del 100 %). Inicialmente, se evalúan las placas visualmente usando un microscopio y después se analizan usando un colorante fluorescente. Para este fin, se aspira el sobrenadante celular de todos los pocillos de la MTP y se rellenan los pocillos con 250 μ l de solución de lavado de PBS (suero salino tamponado con fosfato). Después, se aspira el PBS y se rellenan todos los pocillos con 200 μ l de solución de colorante fluorescente (diacetato de fluoresceína, 10 μ g/ml en PBS). Después de un tiempo de incubación de 30 a 90 min, se leyeron las placas de ensayo en un detector de fluorescencia a una longitud de onda de

excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 538 nm. En este caso, la CI_{50} es la intensidad de fluorescencia semimáxima respecto del control de células no infectadas (valor del 100 %). El valor de CI_{50} [%] ((células infectadas tratadas con compuesto menos células infectadas con virus no tratadas) dividido entre (control celular o células infectadas tratadas con Zovirax menos células infectadas no tratadas) $\times 100$) también puede referenciarse a un control de compuesto activo adecuado (véase la descripción del ensayo: células infectadas en presencia de concentraciones adecuadas de un compuesto antivírico, tal como, por ejemplo, Zovirax 20 μM). Este control de compuesto activo alcanza intensidades de fluorescencia de aproximadamente el 85 al 100 % respecto del control de células no infectadas. Los resultados para algunos compuestos se resumen en la **TABLA 1** a continuación:

TABLA 1

Ejemplo	CI_{50}		
	(Vero infectadas con VHS-1)	(Vero infectadas con VHS-2)	(ACV resistente a VHS-1)
=====			
3	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
3-1	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
7	25-100 nM	25-100 nM	25-100 nM
4	100-500 nM	100-500 nM	100-500 nM
12	0,1-1 μM	0,1-1 μM	0,1-1 μM
13	0,3-3 μM	0,3-3 μM	0,3-3 μM
14	1-5 μM	1-5 μM	1-5 μM

P4b	2-6 μ M	2-6 μ M	2-6 μ M
9	25-100 μ M	25-100 μ M	25-100 μ M
Aciclovir	0,5-3 μ M	0,5-3 μ M	>25 μ M

=====

5 Se otorga preferencia a los compuestos antivíricos de acuerdo con la invención cuya CI_{50} (VHS-1/Vero) en el ensayo de selectividad de actividad descrito anteriormente es menor de 100 μ M, más preferentemente menor de 10 μ M y de manera particularmente preferente menor de 1 μ M.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención son por lo tanto compuestos activos útiles para el tratamiento y la profilaxis de trastornos causados por virus, en particular virus del herpes y muy particularmente, virus herpes simplex.

15 Sorprendentemente, se dio el caso de que también los compuestos intermedios de los métodos de preparación descritos en el presente documento muestran buena actividad e idoneidad en las indicaciones reivindicadas. Por consiguiente, la invención se refiere además a los compuestos intermedios como se describen en el presente documento (*per se*) y también al respectivo uso médico de aquellos intermedios que muestren las respectivas buenas actividades e idoneidad.

20 Los ejemplos de indicaciones que pueden mencionarse son:

1) Tratamiento y profilaxis de infecciones por herpes, en particular infecciones por herpes simple en pacientes que presentan herpes labial, herpes genital y queratitis relacionada con el herpes, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, neumonía, hepatitis, etc.

25 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones por herpes, en particular

infecciones por herpes simplex, en pacientes con un sistema inmunitario suprimido (por ejemplo, pacientes con SIDA, pacientes de cáncer, pacientes que tienen una inmunodeficiencia genética, pacientes trasplantados).

3) Tratamiento y profilaxis de infecciones por herpes, en particular
5 infecciones por herpes simplex, en neonatos e infantes.

4) Tratamiento y profilaxis de infecciones por herpes, en particular infecciones por herpes simplex, y en pacientes positivos a herpes, en particular, pacientes positivos para herpes simplex, para suprimir la recurrencia (terapia supresora).

10 5) Tratamiento y profilaxis de infecciones por herpes, en particular infecciones por herpes simplex, y en pacientes positivos a herpes, en particular, pacientes positivos para herpes simplex, resistencia a terapia antivírica nucleosídica, tal como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir, etc.

15 **Actividad de anhidrasa carbónica**

La actividad de anhidrasa carbónica II y su respectiva inhibición se llevó a cabo de acuerdo con R. Iyer et al. *J. Biomol. Screen.* 2006, 11:782 o en el caso de la actividad de anhidrasa carbónica I, se acuerdo con A. R. Katritzky et al. *J. Med. Chem.* **1987**, 30:2058 basándose en materiales de partida humanos.

20 A continuación se describe un protocolo para la determinación de la actividad enzimática de anhidrasa carbónica a ta usando el método de indicador de pH:

se diluye 1 µl de inhibidor (solución madre 50 mM en DMSO) a una concentración final de ensayo en el intervalo de 100 µM a menos de 1 nM (o 1
25 µl de agua en los controles) y se incuba durante 2 min con de 0,5 a 2 UE de

carboanhidrasa I humana (180 U/mg) en 400 µl de agua y 200 µl de solución indicadora de rojo de fenol (20 mg/l). Una unidad enzimática (UE) se define como la cantidad que duplica la velocidad no catalizada. La reacción de hidratación se inicia añadiendo 100 µl de tampón bicarbonato 0,5M (Na₂CO₃ 0,3M; NaHCO₃ 0,2M) y posteriormente vertiendo CO₂ a través de una aguja (0,7×30 mm; 22G×1,25) en la solución de ensayo a un caudal de 10 ml de gas/minuto. Se determinó el tiempo hasta el cambio de color (pH 7,2) con un microcronómetro o un cronómetro.

Se calculó el porcentaje de inhibición como se describe a continuación:
 (tiempo hasta el cambio de color sin enzima - tiempo hasta el cambio de color con enzima e inhibidor)/(tiempo hasta el cambio de color con enzima - tiempo hasta el cambio de color con enzima).

Los valores de CI₅₀ (concentración inhibidora) reflejan la cantidad molar de inhibidor, que reduce la actividad de UE en el sistema de ensayo en un 50 %.

En el sistema de ensayo, se detecta una inhibición nula o reducida de la anhidrasa carbónica para el ejemplo 3, pero en contraste con este hallazgo, el ejemplo 87 (documento WO2001/047904) muestra una inhibición de carboanhidrasa en el intervalo de 1-3 µM (CI₅₀).

Los resultados se muestran a continuación en la **TABLA 2**:

TABLA 2

Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
	Carboanhidrasa II humana
3	>5

ejemplo de referencia 87 (WO2001/47904)	1,7
acetazolamida	0,026

Solubilidad acuosa (PBS, pH 7,4)

La medición de la solubilidad acuosa se llevó a cabo de acuerdo con Lipinski, C.A. et al. (1997), *Adv. Drug Del. Rev.*, 46: 3-26. La información relevante de la bibliografía se describe a continuación.

La solubilidad acuosa (μM , matraz en agitación, 24 h de incubación, TA) de un compuesto (solución madre 10 mM en DMSO) se determinó comparando el área máxima (HPLC-UV/VIS) del pico principal en un patrón de calibración (200 μM) que contenía disolvente orgánico (metanol/agua, 60/40, v/v) con el área máxima del pico correspondiente en una muestra de tampón (PBS, pH 7,4). Además, la pureza cromatográfica (%) se definió como el área máxima del pico principal en relación al área máxima integrada en el cromatograma de HPLC de patrón de calibración.

En el sistema de ensayo de solubilidad acuosa se detecta una solubilidad significativamente aumentada (al menos un orden de magnitud) para el ejemplo 3 en comparación con el ejemplo 87 (WO2001/047904).

Los resultados se muestran a continuación en la **TABLA 3**:

TABLA 3

Ejemplo	Solubilidad [μM] (PBS, pH 7,4, Concentración de ensayo 200 μM)	Longitud de onda de detección [nm]	Pureza cromatográfica [%]
---------	--	---	----------------------------------

3	16,2	260	99
ejemplo de referencia 87 (WO2001/47904)	0,7	260	100
Simvastatina	18,7	230	100

Actividad *in vivo*

Farmacocinética

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos para el ejemplo 3 en
5 ratones macho de la cepa C57BL/6J a una dosis intravenosa (i.v.) de 5 mg/kg
(DMSO al 5 % en plasma heterólogo, 2,5 ml/kg) y una dosis oral (p.o) de 10
mg/kg (DMSO/HPMC al 0,5 % (5:95), 5 ml/kg). La concentración máxima en
plasma a 10 mg/kg p.o. alcanzó 13,9 μ M (cmáx) 1 h (tmáx) después de la
administración. La semivida terminal es de ~3,5 h a una dosis oral de 10 mg/kg
10 y la biodisponibilidad respectiva es del 94 %. Se detectaron concentraciones
significativas en el cerebro de los ratones tratados (2-3 μ M, 1000 ng de
compuesto/g de cerebro) 6 h después de la administración a una dosis oral de
10 mg/kg.

Modelo animal

15 Los experimentos con animales se llevaron a cabo según la patente
WO2001/047904 o publicaciones posteriores (U. A. K. Betz et al. *Antimicrob.*
Agents Chemother. **2002**; 46:1766 o G. Kleymann et al. *Nat. Med.* **2002**;8:392).
Los detalles experimentales relevantes de la patente y la publicación
mencionadas anteriormente para evaluar la actividad antivírica de la invención
20 (compuestos divulgados) *in vivo* (modelos animales) se describen a

continuación.

Animales:

Se obtuvieron ratones hembra de 6 semanas de edad de la raza BALB/ABom de un criador comercial.

5 Infección:

Se anestesió a los animales con Et₂O en un vial de vidrio sellado. Se introdujeron 50 µl de una dilución de la reserva de virus (dosis de infección de 5×10⁴ UFP (Unidades Formadoras de Placa)) en la nariz de los animales anestesiados usando una pipeta. En un 90 a 100 % de los animales, esta dosis
10 infecciosa causa la muerte por infección generalizada con síntomas respiratorios y en el sistema nervioso central destacados tras 5 a 8 días de media.

Tratamiento y evaluación:

6 horas después de la infección se trató a los animales con dosis de 0,1-
15 150 mg/kg de peso corporal, 3 veces al día a las 7 a.m., 2 p.m. y 7 p.m. o 2 veces al día a las 7 a.m. y 7 p.m. (bid) o una vez al día a la 1 p.m. (od) durante un periodo de 5 días. Los compuestos se pre-disolvieron en DMSO y se resuspendieron en HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) al 0,5 % en agua o PBS (DMSO/HPMC al 0,5 % (máximo 5:95, idealmente DMSO al 1,5 %, HPMC al
20 0,5 % en agua o PBS)). Después de la última administración, se siguió controlando a los animales y se determinó el tiempo de la muerte.

Una comparación de las curvas de supervivencia mostró para el compuesto del ejemplo 3, por ejemplo, una DE₅₀ de menos de 10 mg/kg para VHS-1, donde DE₅₀ significa que un 50 % de los animales infectados
25 sobreviven con esta dosis.

Los nuevos compuestos activos pueden convertirse de un modo conocido en formulaciones convencionales, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, y portadores y disolventes farmacéuticamente adecuados. En este caso, el
5 compuesto terapéuticamente activo debería estar presente en cada caso a una concentración de aproximadamente el 0,1 al 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para lograr el intervalo de dosificación indicado.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo, extendiendo los
10 compuestos activos con disolventes y/o excipientes, en caso de que sea adecuado, con emulsionantes y/o dispersantes, en caso de que sea posible, por ejemplo, en caso de que el diluyente empleado sea gua, usando, en caso de que sea adecuado, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

La administración se lleva a cabo de un modo convencional,
15 preferentemente por vía oral, parenteral o tópica, en particular, perlingual o intravenosa.

En el caso de administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos activos usando materiales portadores líquidos adecuados.

En general, se ha demostrado que es ventajoso en el caso de
20 administración intravenosa administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 20 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces, y en el caso de administración oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 30 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal.

25 A pesar de esto, puede ser necesario, en caso de que sea adecuado,

- apartarse de las cantidades mencionadas, es decir, dependiendo del peso corporal o del tipo de ruta de administración, de la respuesta del individuo al medicamento, del modo de formulación y del tiempo o intervalo al que se produce la administración. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser adecuado
- 5 trabajar con una cantidad menor de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos debe excederse el límite máximo mencionado. En el caso de administración de cantidades relativamente grandes, puede ser recomendable dividirlo en varias administraciones individuales a lo largo del día.
- 10 Si fuese necesario, podría ser útil combinar los compuestos de acuerdo con la invención con otros principios activos, en particular, compuestos activos antivíricos, lo que se denomina terapia combinada.