



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 421**

51 Int. Cl.:

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06712758 .9**

96 Fecha de presentación : **01.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1857108**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas con el virus herpes.**

30 Prioridad: **02.02.2005 JP 2005-27107**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.03.2011

73 Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es: **Suzuki, Hiroshi y**
Sudo, Kenji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Campo Técnico

Esta invención se refiere a un medicamento, en particular a un medicamento útil para prevenir y tratar enfermedades asociadas con el virus herpes.

5 Antecedentes

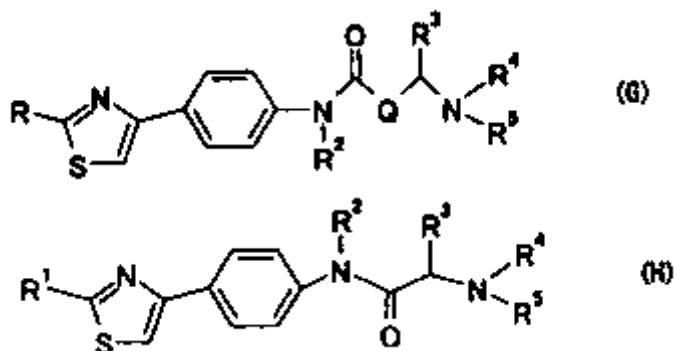
Los virus pertenecientes a la familia Herpesviridae causan varias enfermedades infecciosas en el ser humano y en animales. Por ejemplo, se sabe que el virus de la varicela zóster (VVZ) causa varicela y herpes zóster, y los virus del herpes simple de tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) causan infecciones tales como el herpes labial, el herpes genital, etc., respectivamente. Adicionalmente, en los años recientes se han elucidado enfermedades infecciosas causadas por virus herpes tales como citomegalovirus (CMV), virus EB (virus de Epstein-Barr; VEB), los virus herpes humanos 6, 7 y 8, etc.

Actualmente, medicamentos basados en ácidos nucleicos, denominados "inhibidores de polimerasa", tales como aciclovir (ACV) y sus profármacos, esto es, valaciclovir (VCV), famciclovir (FCV), etc., son utilizados como agentes contra virus herpes tales como VVZ y VHS. Estos medicamentos de la serie de ácidos nucleicos son monofosforilados para formar monofosfatos de nucleósidos por la timidina quinasa vírica codificada por VVZ o VHS y son posteriormente convertidos en compuestos trifosfato por los enzimas celulares. Finalmente, los análogos de nucleósidos trifosforilados son incorporados durante la replicación de los genomas víricos por la ADN polimerasa de los virus herpes para suprimir la reacción de extensión de las cadenas de ADN vírico. Como el mecanismo de reacción de los agentes anti-virus herpes existentes está basado en el efecto de la "inhibición competitiva" para con los trifosfatos de desoxinucleósidos, según se describió anteriormente, es necesario utilizar estos fármacos a una concentración elevada para que ejerzan sus efectos antivirales. En realidad, estos medicamentos anti-virus herpes de la serie de ácidos nucleicos son administrados clínicamente a una dosis tan elevada como de varios cientos de mg hasta varios gramos por día. Debido a que estos medicamentos de la serie de ácidos nucleicos pueden incorporarse al ADN genómico del huésped a través de la ADN polimerasa del huésped, la mutagenicidad de los mismos es también motivo de preocupación.

Por otra parte, últimamente se han descrito varios fármacos no basados en ácidos nucleicos y con actividad anti-virus herpes. Por ejemplo, se ha descrito un derivado amida o sulfonamida que suprime el complejo enzimático helicasa-primasa del VHS y muestra actividad anti-VHS-1 y actividad anti-CMV, como el representado por la Fórmula (G) siguiente, en la cual el átomo de N está sustituido con un grupo tiazolilfenilcarbamoilmetilo o similar (por ejemplo, ver la Referencia de Patente 1).

(En la fórmula, R es hidrógeno, un alquilo inferior, amino, un alquilamino inferior o similar; R² es hidrógeno o un alquilo inferior; Q puede estar ausente o, cuando existe, Q representa un metileno; R³ es hidrógeno, un alquilo inferior o similar; R⁴ es un fenil alquilo (inferior) no sustituido o sustituido, 1-indanilo, 2-indanilo, (cicloalquilo inferior)-(alquilo inferior), (Het)-(alquilo inferior) o similar; R⁵ es un fenil sulfonilo, 1- o 2-naftilsulfonilo, (Het)-sulfonilo, (fenilo sustituido) o no sustituido)-Y-(CH₂)_nC(O), (Het)-(CH₂)_nC(O) o similar, donde Y es O o S y n es 0, 1 ó 2; para detalles ver la Referencia de Patente 1).

Además, se describe un derivado amida o sulfonamida que tiene actividad anti-VHS-1 y actividad anti-CMV como el representado por la Fórmula (H) siguiente, en la que el átomo de nitrógeno está



sustituido con un grupo tiazolilfenilcarbamoilmetilo (por ejemplo, ver la Referencia de Patente 2.)

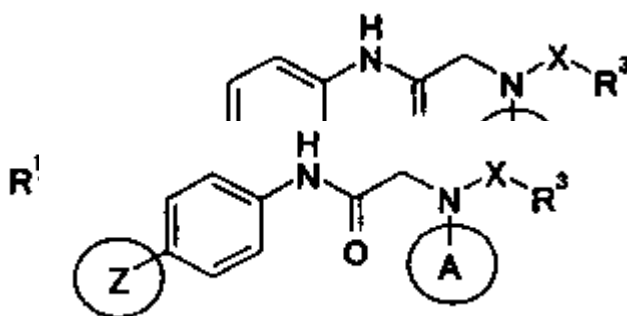
(En la fórmula, R¹ es NH₂; R² es H; R³ es H; R⁴ es CH₂Ph, CH₂-(4-piridil), CH₂-ciclohexilo o similar; y R⁵ es CO-(fenilo sustituido), CO-(heteroanillo sustituido o no sustituido) o similar; ver la Publicación para más detalles.)

Los presentes inventores encontraron previamente un compuesto amida sustituido con un grupo tiazolilfenilcarbamoilmetilo y con una actividad anti-virus herpes favorable, como el representado por la fórmula siguiente en la que el átomo de nitrógeno del grupo amida está sustituido directamente con un grupo arilo aromático o con un grupo heteroarilo como anillo A, o la sal del mismo. De este modo, los inventores registraron una solicitud de patente (Referencia de Patente 3 y Referencia de Patente 4).

(En la fórmula, R^1 y R^2 representan -H, -alquilo inferior, -NRaRb o similar; A representa -arilo que puede tener un(os) sustituyente(s), -heteroarilo que puede tener un(os) sustituyente(s) o similar; X representa CO o SO₂; R^3 representa -arilo que puede tener uno(s) sustituyente(s), -heterociclo que puede tener un(os) sustituyente(s) o similar; para más detalles ver la Publicación.)

Además, un compuesto representado por la fórmula siguiente está descrito en una solicitud del presente solicitante (Referencia de Patente 5) que fue publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud. El compuesto se utiliza opcionalmente en combinación con aciclovir, valaciclovir o famciclovir.

(En la fórmula, Z representa 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-oxazolilo o similar; A representa un grupo arilo o similar que puede tener sustituyente(s); X representa CO o SO₂ y R^3 representa un heterociclo o similar que puede tener un(os)



sustituyente(s). Para más detalles ver la Publicación.)

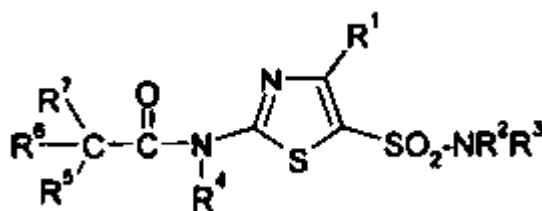
Por otra parte, en lo que respecta a los compuestos que tienen actividad inhibidora de helicasa-primasa pero que tienen un esqueleto representado por la fórmula siguiente que es diferente de la presente solicitud, existen informes sobre el efecto de su utilización simultánea con aciclovir (por ejemplo, ver la Referencia de Patente 6).

(Ver la Publicación para los símbolos de la fórmula.)

Referencia de Patente 1: Publicación Internacional N° 97/24343.

Referencia de Patente 2: Publicación Internacional N° 00/29399.

Referencia de Patente 3: Publicación Internacional N° 02/38554.



Referencia de Patente 4: Publicación Internacional N° 03/95435.

Referencia de Patente 5: Publicación Internacional N° 05/014559.

Referencia de Patente 6: Especificación de la Publicación de la Solicitud de Patente Alemana N° 10129717.

Descripción de la Invención

Problemas que la Invención ha de Resolver

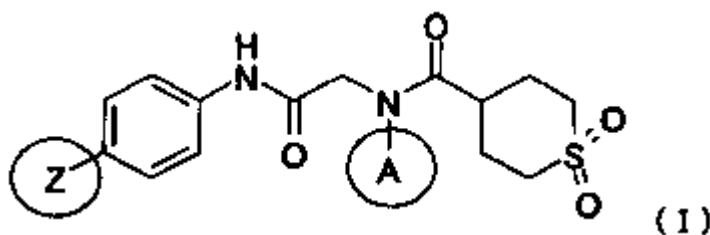
Hasta el día de hoy, existe una gran demanda para el desarrollo de un agente anti-virus herpes que tenga una elevada seguridad.

Medios para Resolver los Problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios sobre agentes para prevenir y tratar enfermedades asociadas con virus herpes y, como resultado, encontraron dos o más compuestos que tenían actividad anti-virus herpes basada en la actividad inhibidora de helicasa-primasa. Además, el inhibidor de helicasa-primasa fue utilizado separadamente con un inhibidor de polimerasa utilizado generalmente como agente anti-virus herpes.

Esto es, la presente invención se refiere a

(1) un agente anti-virus herpes que se caracteriza por la combinación de un inhibidor de helicasa-primasa, un compuesto N-{2-[(4-fenil sustituido)amino]-2-oxoetil}tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida representado por la



fórmula general (I) siguiente, con un inhibidor de polimerasa

(los símbolos de la fórmula tienen los significados siguientes, Z: un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo o 4-oxazolilo, A: un grupo fenilo que está sustituido con al menos un grupo metilo y puede tener además 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo metilo y átomos de halógeno, o un grupo 5-indanilo; lo mismo aplicará de aquí en adelante), y

(2) el agente anti-virus herpes descrito en el punto (1) anteriormente mencionado, en el que el inhibidor de polimerasa es seleccionado de aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa son para ser administrados separadamente.

Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

Además, se refiere también a

(3) un medicamento para tratar la infección por virus herpes, que comprende (a) una preparación farmacéutica que contiene como ingrediente activo el compuesto de fórmula general (I) y (b) un prospecto indicando que dicha preparación farmacéutica es utilizada separadamente con un agente anti-virus herpes que contiene como ingrediente activo un inhibidor de polimerasa, donde el inhibidor de polimerasa es seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir. Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

Además, la invención incluye también las realizaciones siguientes.

(4) Una composición para el tratamiento de la infección por virus herpes que contiene un compuesto de fórmula general (I) y un inhibidor de polimerasa, donde el inhibidor de polimerasa es seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa son para ser administrados separadamente.

Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

(5) Utilización del compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para ser utilizado en el tratamiento de la infección por virus herpes mediante la utilización separada con un inhibidor de polimerasa, donde el inhibidor de polimerasa es seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir.

Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

(6) Un agente para incrementar la actividad de un inhibidor de polimerasa en el tratamiento de la infección por virus herpes, que comprende el compuesto de fórmula general (I) como ingrediente activo, donde el inhibidor de polimerasa es seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa son para ser administrados separadamente.

Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

(7) Un agente para el tratamiento de una infección por virus herpes de un paciente sujeto a tratamiento de la infección por virus herpes con un inhibidor de polimerasa, que comprende como ingrediente activo el

compuesto de fórmula general (I), donde el inhibidor de polimerasa es seleccionado de aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa son para ser administrados separadamente.

Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

5 (8) Un agente para el tratamiento de la infección por virus herpes, en el que la actividad anti-virus herpes está incrementada en comparación con la administración de un inhibidor de polimerasa solo, que comprende una combinación del inhibidor de polimerasa y el compuesto de fórmula general (I), donde el inhibidor de polimerasa es seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa son para ser administrados separadamente.

10 Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

(9) Un agente para incrementar la actividad anti-virus herpes en un paciente al que se ha administrado un inhibidor de polimerasa, que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula general (I), en el que el inhibidor de polimerasa es seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa son para ser administrados separadamente.

15 Preferiblemente, el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.

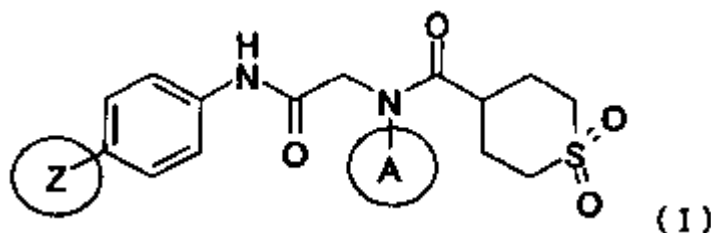
Efecto de la Invención

Mediante la administración separada de un inhibidor de polimerasa aciclovir, valaciclovir o famciclovir como agente anti-virus herpes convencional, con un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) que tiene un mecanismo de acción diferente, el agente anti-virus herpes de la presente invención consiguió una actividad anti-virus herpes. Por tanto, el mismo es particularmente eficaz en los casos en los que no se puede conseguir un efecto terapéutico suficiente únicamente con un inhibidor de polimerasa. Además, como las dosis de ambos agentes pueden mantenerse bajas por su uso separado, es posible obtener un efecto terapéutico que es similar o mayor que el conseguido en el caso de una única administración respectiva, junto con la disminución de las acciones indeseables de ambos agentes implicados. Por consiguiente, el agente anti-virus herpes de la presente invención es útil como un agente anti-virus herpes que tiene particularmente una elevada seguridad para la prevención o el tratamiento de diferentes infecciones por virus herpes tales como la varicela ("chickenpox") asociada con la infección por el VVZ, el herpes zóster asociado con la infección recurrente por VVZ latente, el herpes labial y la encefalitis herpética asociados con la infección por VHS-1, el herpes genital asociado con la infección por VHS-2.

Modo Mejor de Llevar a Cabo la Invención

30 El inhibidor de helicasa-primasa de acuerdo con la presente invención es un compuesto N-{2-[(4-fenilsustituido)amino]-2-oxoetil}tetrahidro-2H-tiopian-4-carboxamida representado por la fórmula general (I) siguiente. En esta descripción, el mismo puede ser referido algunas veces simplemente como "inhibidor de helicasa-primasa" de aquí en adelante.

(Los símbolos de la fórmula tienen los significados siguientes. Z: un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo o 4-oxazolilo, A: un



35 grupo fenilo que está sustituido con al menos un grupo metilo y que puede tener además 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo metilo o átomos de halógeno, o un grupo 5-indanilo.)

Además, el inhibidor de polimerasa es un compuesto que inhibe la actividad enzimática poseída por un complejo de ADN-polimerasa del virus herpes y sus ejemplos ilustrativos incluyen fármacos basados en ácidos nucleicos tales como aciclovir (ACV) y sus profármacos valaciclovir (VCV), famciclovir (FCV).

40 Particularmente preferido es el VCV.

45 El "agente anti-virus herpes que se caracteriza por la combinación de un inhibidor de helicasa-primasa con un inhibidor de polimerasa" de la presente invención, incluye una preparación farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el virus herpes, que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) y una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa tal como aciclovir, valaciclovir o famciclovir (administración separada) y un kit que contiene dos preparaciones farmacéuticas; un agente anti-virus herpes como primera preparación farmacéutica que contiene un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula

general (I) como su ingrediente activo y otro agente anti-virus herpes como segunda preparación farmacéutica que contiene un inhibidor de polimerasa aciclovir, valaciclovir o famciclovir como su ingrediente activo. Con respecto a esto, las dos preparaciones farmacéuticas son administradas separadamente a través de la misma o de diferente vía de administración.

El "kit que contiene dos preparaciones farmacéuticas" anteriormente mencionado contiene dos preparaciones farmacéuticas, cada una de las cuales contiene los ingredientes activos respectivos para terapia de uso separado de estos ingredientes activos, y su ejemplo incluye un paquete que puede contener una preparación farmacéutica suplementaria, tal como un placebo, que facilite la administración en respuesta a su periodo de administración tras demandas ocasionales o un miembro de visualización. El término "separadamente" significa que la primera preparación farmacéutica y la segunda preparación farmacéutica son administradas separadamente por la misma o diferente vía de administración, con la misma o diferente frecuencia o intervalo de administración. Son administradas separadamente bajo condiciones adecuadas de administración para las preparaciones farmacéuticas respectivas en lo que concierne a la formulación de las preparaciones farmacéuticas, la vía de administración, la frecuencia de administración, teniendo en cuenta la biodisponibilidad y la estabilidad de cada preparación farmacéutica.

Además, la "medicina para el tratamiento anti-virus herpes, que comprende (a) una preparación farmacéutica que contiene como ingrediente activo un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) y (b) un prospecto que indica que dicha preparación farmacéutica es utilizada separadamente con un agente de tratamiento anti-virus herpes que comprende un inhibidor de polimerasa (aciclovir, valaciclovir o famciclovir) como ingrediente activo", significa una medicina envasada para el tratamiento anti-virus herpes que comprende una cantidad eficaz de la preparación farmacéutica que contiene el inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) como ingrediente activo, mostrado por (a), y el prospecto relativo a la preparación farmacéutica (a) anteriormente mencionada que indica que dicha preparación farmacéutica es utilizada separadamente con un agente de tratamiento anti-virus herpes que contiene como ingrediente activo un inhibidor de polimerasa (aciclovir, valaciclovir o famciclovir) mostrado por (b).

A continuación, se describe adicionalmente el inhibidor de helicasa-primasa de la medicina de la presente invención, el compuesto N-{2-[(4-fenilsustituido)amino]-2-oxoetil}tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida representado por la fórmula general (I).

En la invención, los átomos de F, Cl, Br e I pueden ser ejemplificados como un "átomo de halógeno".

El compuesto N-{2-[(4-fenilsustituido)amino]-2-oxoetil}tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida representado por la fórmula general (I) puede ser también sus hidratos, varias especies de solvatos y sustancias polimórficas.

En particular, los compuestos siguientes son deseables como compuestos representados por la fórmula general (I).

(1) Un compuesto en el que Z es un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

(2) Un compuesto en el que Z es un grupo 4-oxazolilo.

(3) Un compuesto en el que A es un grupo fenilo que está sustituido con al menos un grupo metilo y puede tener además 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo metilo y átomos de halógeno.

(4) Un compuesto en el que A es un grupo 5-indanilo.

(5) Un compuesto seleccionado del grupo que consta de

1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[(4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida,

1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-[(4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida,

1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-[(4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida,

1,1-dióxido de N-(2-metilfenil)-N-(2-[(4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida,

1,1-dióxido de N-(2,4-dimetilfenil)-N-(2-[(4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida,

- 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 5 1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 10 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 15 1,1-dióxido de N-(2,3-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 20 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 25 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida,
- 1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida, y
- 30 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida.

El agente anti-virus herpes de la presente invención, que se caracteriza por la combinación de un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) con un inhibidor de polimerasa (aciclovir, valaciclovir o famciclovir), puede ser preparado como preparaciones farmacéuticas separadas para un kit, a partir de una o dos o más especies de cantidades eficaces de un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) y una o dos especies de cantidades eficaces de un inhibidor de polimerasa aciclovir, valaciclovir o famciclovir, mediante un método utilizado de forma general utilizando vehículos, excipientes para medicamentos utilizados generalmente en este campo. La administración del mismo puede ser oral mediante tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos, o puede ser por dosificación parenteral mediante inyecciones tales como inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, agentes externos tales como ungüentos, emplastes, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, colirios, ungüentos oculares, supositorios, agentes para inhalación.

Como composición sólida para administración oral se utilizan tabletas, polvos, gránulos. En tal composición sólida, una o más sustancias activas son mezcladas con al menos un excipiente inerte, por ejemplo lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, metasilicato aluminato de magnesio. De acuerdo con métodos generales, la composición puede contener aditivos inertes tales como lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, desintegrantes, por ejemplo carboximetilalmidón de sodio, y agentes auxiliares para la disolución. La tabletas o píldoras pueden ser revestidas con un revestimiento de azúcar o con un revestimiento soluble en el estómago o entérico.

Ejemplos de la composición líquida para administración oral incluyen emulsiones, líquidos, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables en los cuales pueden incorporarse solventes inertes para uso general tales como agua purificada, etanol. Además de los solventes inertes, la composición puede contener además agentes auxiliares tales como agentes solubilizantes, agentes humectantes y agentes de suspensión; agentes edulcorantes; agentes aromatizantes, agentes aromáticos y conservantes.

Ejemplos de inyecciones para administración parenteral incluyen líquidos acuosos o no acuosos, suspensiones y emulsiones estériles. Los solventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los solventes no acuosos incluyen, por ejemplo, propilén glicol, polietilén glicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbato 80 (nombre de la farmacopea). Tales composiciones pueden contener además agentes isotónicos, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y agentes auxiliares para la disolución. Éstas son esterilizadas mediante filtración a través de filtros que retienen las bacterias, mediante la incorporación de agentes esterilizantes o mediante irradiación. Alternativamente, éstas pueden ser producidas como una composición sólida estéril y disueltas o suspendidas posteriormente en agua estéril o en solventes estériles para inyección antes de su utilización.

Ejemplos de los agentes externos incluyen ungüentos, emplastes, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, colirios, ungüentos oculares. El agente externo contiene bases para ungüentos, bases para lociones, líquidos acuosos o no acuosos, suspensiones, emulsiones utilizados de manera general. Como bases para ungüentos o lociones, pueden mencionarse como ejemplos polietilén glicol, propilén glicol, vaselina blanca, cera de abeja blanca, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, monoestearato de glicerina, alcohol estearílico, alcohol cetílico, laurmacrogol, sesquioleato de sorbitán, polímero de carboxivinilo.

Cuando un compuesto conocido convencionalmente a través de la referencia anteriormente mencionada es utilizado como inhibidor de helicasa-primasa de la presente invención, puede emplearse la dosis apropiada y la forma de administración apropiada descritas en dicha referencia. Preferiblemente, una dosis menor que la dosis descrita en la referencia es utilizada, debido a que puede obtenerse un efecto combinado suficiente con una cantidad más pequeña. En general, la dosis diaria adecuada del nuevo Compuesto (I) de la presente invención, que es el ingrediente activo de la presente invención, es de 0,001 a 50 mg/kg/peso corporal, preferiblemente de 0,01 a 30 mg/kg/peso corporal, más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg/peso corporal, para administración oral. Para administración intravenosa, la dosis diaria es de 0,0001 a 10 mg/kg/peso corporal, preferiblemente de 0,001 a 1,0 mg/kg/peso corporal. La dosis es administrada una vez al día o en porciones separadas cada día, y es determinada de manera apropiada dependiendo de cada caso, en términos de los síntomas, la edad, el sexo. Cuando el Compuesto (I) ha de ser utilizado como agente externo, es deseable que el agente contenga el compuesto de la presente invención en una cantidad del 0,0001 al 20%, preferiblemente del 0,01 al 10%. El agente externo es administrado localmente una vez al día o en varias porciones separadas al día, dependiendo del síntoma.

Por otra parte, la dosis del inhibidor de polimerasa de la presente invención es decidida en respuesta a la actividad del inhibidor de polimerasa que vaya a ser utilizado. En el caso de un inhibidor de polimerasa cuya dosis y frecuencia de administración clínicamente adecuadas son ya conocidas, es deseable administrar el mismo a dicha dosis clínica y con dicha frecuencia de administración. Alternativamente, considerando su efecto sinérgico con el inhibidor de helicasa-primasa, puede ser administrado en una cantidad menor que ésta. Por ejemplo, en el caso de ACV, VCV o FCV, su dosis diaria es generalmente de 1 a 300 mg/kg, preferiblemente de 5 a 200 mg/kg, más preferiblemente de 10 a 150 mg/kg de peso corporal en el caso de administración oral, y su dosis diaria en el caso de administración intravenosa es de 0,01 a 10 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 1,0 mg/kg de peso corporal, respectivamente, y es administrado una vez al día o dividiéndolo en dos o más veces. La dosis es decidida opcionalmente considerando los síntomas, la edad y el sexo en respuesta a casos individuales. Además, cuando se utiliza como preparación externa, es deseable una preparación externa que contenga del 0,0001 al 20%, preferiblemente del 0,01 al 10% del Compuesto (I). El mismo es administrado tópicamente de una a varias veces al día en respuesta a los síntomas.

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene el inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa aciclovir, valaciclovir o famciclovir, es producida preparando la misma de tal manera que ambos componentes estén contenidos en las cantidades respectivas correspondientes a las dosis anteriormente mencionadas.

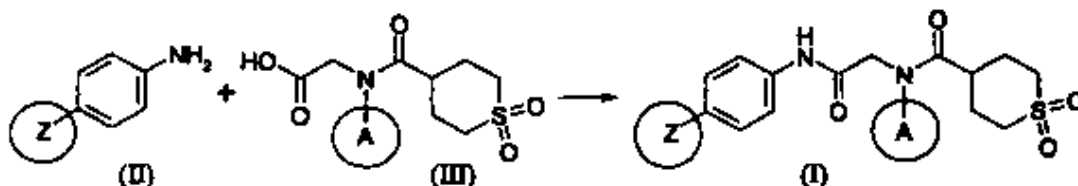
El inhibidor de helicasa-primasa de la presente invención puede ser preparado mediante el método descrito en la referencia anteriormente mencionada, y un producto disponible comercialmente puede ser utilizado como el inhibidor de polimerasa.

De aquí en adelante, se describen a continuación los métodos de producción típicos del Compuesto (I) como el inhibidor de helicasa-primasa del medicamento de la presente invención. A este respecto, los métodos de producción no se limitan a los ejemplos siguientes.

En los métodos de producción siguientes, es algunas veces eficaz desde el punto de vista de la técnica de producción sustituir un cierto grupo funcional, dependiendo del tipo, con un grupo protector adecuado, concretamente con un grupo fácilmente convertible en el grupo funcional, en la etapa de la materia prima o de los productos intermedios. Posteriormente, el grupo protector puede ser eliminado, si es necesario, para obtener el compuesto deseado. Ejemplos de tal grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, etcétera. Grupos protectores de los mismos son, por ejemplo, los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición (T.W. Green y P.G.M. Wuts, eds., JOHN WILEY & SONS, INC.). Éstos pueden ser utilizados apropiadamente dependiendo de las condiciones de reacción. Para la introducción y la eliminación de

tales grupos protectores, pueden ser aplicados adecuadamente los métodos descritos en la referencia.

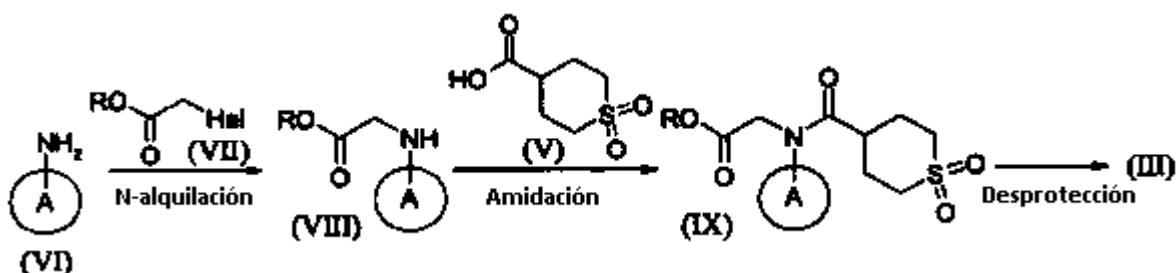
Primer Método de Producción



El Compuesto (I) puede ser fácilmente producido sometiendo al Compuesto Ácido Carboxílico (III) y al Derivado de Anilina (II) a una reacción de amidación.

La reacción de amidación puede ser llevada a cabo mediante métodos generales. Por ejemplo, puede ser aplicable el método descrito en "Courses in Experimental Chemistry" editado por la Chemical Society of Japan, cuarta edición (Maruzen), Vol. 22, pp. 137-173. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo convirtiendo el Compuesto Ácido Carboxílico (III) en un derivado reactivo tal como un haluro de ácido (cloruro de ácido) o un anhídrido ácido, y haciendo reaccionar posteriormente el derivado reactivo resultante con el Derivado de Anilina (II). En el caso de utilizar un derivado reactivo de ácido carboxílico, se añade preferiblemente una base [una base inorgánica tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, o una base orgánica tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina, piridina]. Además, la reacción de amidación puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico en presencia de un agente de condensación [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI)]. En este caso, pueden añadirse aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). La temperatura de reacción puede ser seleccionada apropiadamente dependiendo del compuesto materia prima utilizado. El solvente utilizable incluye aquellos que son inertes a la reacción, por ejemplo los solventes de la serie de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno; solventes de la serie de éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano; solventes de la serie de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo; solventes de la serie de amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, etc.; solventes básicos tales como piridina. El solvente es seleccionado apropiadamente dependiendo del tipo de compuesto materia prima y puede ser utilizado solo o como una mezcla de dos o más de los mismos.

Los compuestos materia prima anteriormente mencionados pueden ser fácilmente producidos utilizando reacciones conocidas, por ejemplo las descritas en "Courses in Experimental Chemistry" editado por la Chemical Society of Japan, cuarta edición (Maruzen), en el impreso de la Publicación Internacional WO 02/38554. A continuación se describen los métodos de producción típicos de los mismos.



Método de producción del Compuesto (III)

(En la fórmula, Hal significa halógeno, R significa un grupo capaz de formar un residuo éster, tal como un alquilo inferior, un aralquilo).

En el esquema de reacción anterior, la amidación puede ser llevada a cabo de la misma manera que en el primer método de producción anterior. La N-alkilación del Compuesto (VI) puede ser llevada a cabo utilizando el Compuesto Alquilo Halogenado (VII) de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo el método descrito en los "Courses in Experimental Chemistry", cuarta edición (Maruzen), Vol. 20, pp. 279-318, anteriormente mencionados. La reacción puede ser llevada a cabo bajo una temperatura que va desde refrigeración hasta calentamiento. Ejemplos del solvente utilizable incluyen solventes inertes a la reacción, por ejemplo los ejemplificados para la amidación en el primer método de producción. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio. La amidación puede ser realizada de la misma manera que en el primer método de producción anterior. En la presente, la amidación puede ser llevada a cabo en primer lugar y posteriormente puede realizarse la N-alkilación.

La desprotección para obtener el Compuesto Ácido Carboxílico (III) puede ser realizada aplicando de manera apropiada un método general dependiendo del tipo de éster. En el caso de ésteres de alquilo tales como un éster de etilo, la desprotección puede ser llevada a cabo preferiblemente tratando el mismo con una

base tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio. En el caso de ésteres de aralquilo tales como un éster de bencilo, la desprotección puede ser llevada a cabo reduciendo el mismo con paladio-carbono (Pd-C) bajo una atmósfera de hidrógeno. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo de acuerdo con el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, anteriormente mencionado.

5 Un compuesto materia prima deseado puede ser producido sometiendo al compuesto que tiene un cierto tipo de sustituyente a una reacción de modificación del sustituyente bien conocida por los expertos en la técnica.

10 El Compuesto (I) de la presente invención obtenido de esta manera es aislado y purificado en su forma libre o como una sal del mismo después de un proceso de formación de sales mediante un método general. El aislamiento y la purificación se realizan empleando procedimientos químicos generales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, varias técnicas cromatográficas.

Ejemplos de Referencia

Los efectos del medicamento de la presente invención fueron confirmados por los ensayos farmacológicos siguientes.

15 Ejemplo 1. Actividad inhibidora de helicasa-primasa

20 Utilizando baculovirus para expresar las proteínas respectivas de UL5, UL52 y UL8 que constituyen un complejo helicasa-primasa del VHS-1 (obtenido del Dr. Nigel D. Stow, Medical Research Council, R.U.), se preparó un complejo helicasa-primasa del VHS-1 recombinante mediante el método descrito en un informe de Crute y col. (J. B. C., 1991, Vol. 266, pp. 21252-21256). La detección de la actividad ATPasa dependiente de ADN del complejo helicasa-primasa del VHS-1 se llevó a cabo tomando como referencia el método descrito en un informe de Crute y col. (J. B. C., 1991, Vol. 266, pp. 4484-4488). Brevemente, 520 ng del complejo helicasa-primasa del VHS-1 se dejaron experimentar la reacción a 30°C durante 30 minutos en un líquido de reacción que contenía 20 µg/ml de ADN de esperma bovino desnaturalizado por calor y ATP 2 mM, y posteriormente se determinó la concentración de ácido fosfórico formado por la hidrólisis del ATP para dar ADP y monofosfato por la actividad de la ATPasa añadiendo el mismo volumen de reactivo Verde Malaquita (0,03% de Verde Malaquita, 0,1% de molibdato de amonio, 4,8% de ácido sulfúrico) y midiendo la absorbancia resultante a 650 nm. Se calculó la concentración de cada compuesto a analizar que inhibía el 50% (valor de la CI_{50}) de la actividad ATPasa dependiente de ADN del complejo helicasa-primasa del VHS-1, como la concentración que reduce a la mitad la concentración de ácido fosfórico en el momento en el que no se añade el compuesto. Los resultados están mostrados en la Tabla siguiente.

30 [Tabla 1]

Compuestos a ensayar	Valor de CI_{50} (µM)
Compuesto de la Preparación 2	0,084
Compuesto de la Preparación 27	0,11

Ejemplo 2. Modelo de infección cutánea por VHS-1 en ratón (ensayo *in vivo*)

35 Utilizando un modelo de infección cutánea por VHS-I en ratón preparado de acuerdo con el método de H. Machida y col. (Antiviral Res., 1992, 17, 133-143), se analizó la actividad *in vivo* de la composición farmacéutica de la presente invención. La piel de cada ratón desnudo HR-1 [hembras, 7 semanas de edad] fue raspada a lo largo y a lo ancho varias veces utilizando una aguja y una suspensión de virus (VHS-1 cepa WT-51, $1,5 \times 10^4$ UFP/15 µl) fue vertida gota a gota en la región escarificada para producir una infección, mientras el ratón permanecía anestesiado con éter dietílico.

40 Con respecto a los compuestos a ensayar, se utilizó VCV como inhibidor de polimerasa y se preparó en forma de suspensión en metil celulosa; el compuesto de la Preparación 2, 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-{[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino}-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida, que se describe posteriormente, fue utilizado como inhibidor de helicasa-primasa y se preparó en forma de suspensión en metil celulosa y los mismos fueron administrados oralmente a las dosis de la tabla siguiente dos veces al día durante 5 días, comenzando 3 horas después de la infección. Los síntomas de las lesiones cutáneas causadas por la infección con VHS-1 fueron clasificadas según las puntuaciones siguientes durante 17 días:

Puntuación 0: sin signos de infección.

Puntuación 1: pequeñas vesículas localizadas, apenas perceptibles.

Puntuación 2: ligera propagación de las vesículas.

Puntuación 3: formación de placas de vesículas grandes.

Puntuación 4: vesículas zosteriformes.

Puntuación 5: formación de grandes placas de úlceras.

Puntuación 6: vesículas zosteriformes con úlceras grandes graves.

5 Puntuación 7: parálisis de los miembros posteriores o muerte.

10 Se calculó el valor de AUC a partir de la puntuación media de la enfermedad de cada grupo, y se calculó la tasa inhibidora de la enfermedad del grupo al que se había administrado cada compuesto de ensayo respecto al grupo placebo utilizando la AUC. Los resultados están mostrados en la tabla siguiente. El grupo en el que se había utilizado simultáneamente VCV con el compuesto de la Preparación 2, mostró una buena actividad inhibidora de las lesiones en comparación con el grupo administrado únicamente con VCV, y en el grupo en el que se habían utilizado simultáneamente 30 mg/kg de VCV y 3 mg/kg del compuesto de la Preparación 2 se inhibieron casi completamente las lesiones.

[Tabla 2]

	Dosis de VCV (mg/kg)	Dosis del compuesto de la Preparación 2 (mg/kg)	Índice de inhibición de las lesiones (%)
Ejemplo Comparativo 1	0	0	0
Ejemplo Comparativo 2	0	1	38
Ejemplo Comparativo 3	0	3	52
Ejemplo Comparativo 4	10	0	45
Ejemplo Comparativo 5	30	0	57
Utilización simultánea 1 de la presente invención	10	1	76
Utilización simultánea 2 de la presente invención	10	3	83
Utilización simultánea 3 de la presente invención	30	1	86
Utilización simultánea 4 de la presente invención	30	3	91

15 De la misma manera que la descrita anteriormente, se utilizó VCV como inhibidor de la polimerasa y el compuesto de la Preparación 27, 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida, que se describe posteriormente, fue utilizado como inhibidor de helicasa-primasa, con los resultados mostrados en la tabla siguiente.

[Tabla 3]

	Dosis de VCV (mg/kg)	Dosis del compuesto de la Preparación 27 (mg/kg)	Índice de inhibición de las lesiones (%)
Ejemplo Comparativo 6	0	0	0
Ejemplo Comparativo 7	0	1	33
Ejemplo Comparativo 8	0	3	68
Ejemplo Comparativo 9	10	0	42
Ejemplo Comparativo 10	30	0	52
Utilización simultánea 5 de la presente invención	10	1	66
Utilización simultánea 6 de la presente invención	10	3	86
Utilización simultánea 7 de la presente invención	30	1	88
Utilización simultánea 8 de la presente invención	30	3	100

El grupo en el que se utilizaron simultáneamente 10 mg/kg de VCV y 3 mg/kg del compuesto de la Preparación 27, el grupo en el que se utilizaron simultáneamente 30 mg/kg de VCV y 1 mg/kg del compuesto de la Preparación 27 y el grupo en el que se utilizaron simultáneamente 30 mg/kg de VCV y 3 mg/kg del compuesto de la Preparación 27, mostraron una buena actividad inhibidora de las lesiones en comparación con el grupo al que se administró únicamente VCV, y en el grupo en el que se utilizaron simultáneamente 30 mg/kg de VCV y 3 mg/kg del compuesto de la Preparación 27 las lesiones se inhibieron completamente.

Según lo anterior, se confirmó en el modelo animal *in vivo* que la actividad anti-virus herpes era reforzada por la utilización simultánea de un inhibidor de polimerasa como VCV o similar y un inhibidor de helicasa-primasa, y se esperaba un efecto más potente incluso a la misma dosis del inhibidor de polimerasa convencional, o se esperaba el mismo efecto o un efecto superior a una dosis del inhibidor de polimerasa menor que la de los casos convencionales. Incluso en el caso en el que no pudiera obtenerse una actividad suficiente por un mecanismo, podría alcanzarse una buena actividad anti-virus herpes por la utilización simultánea de ambos agentes, sobre la base de su efecto sinérgico por dos mecanismos, de tal manera que pueden obtenerse efectos clínicos excelentes.

(Preparaciones)

Ejemplos de producción del Compuesto (I), que es un ingrediente activo de la presente invención, están mostrados más adelante como Preparaciones. En la presente, muchos de los compuestos materia prima para ser utilizados en las reacciones siguientes son conocidos por el impreso de la Referencia de Patente 1 (Publicación Internacional WO 02/38554) y pueden estar por tanto fácilmente disponibles de acuerdo con los métodos descritos en estas referencias conocidas. Ejemplos de producción de compuestos nuevos entre las materias primas están mostrados a continuación en los Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de Referencia 1:

Se añadió un polvo de paladio 5%-carbono a una suspensión mixta en etanol-tetrahidrofurano de 4-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción fue filtrada a través de Celita y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El producto bruto resultante fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amina (sólido amarillo pálido). MS-Impacto Electrónico (M)⁺: 160.

Ejemplo de Referencia 2:

Se añadieron carboxilato de potasio y bromoacetato de etilo a una solución en DMF de 4-metilanilina y se calentó mientras se agitaba. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo. Después de que la capa orgánica fuera separada, lavada y secada, el solvente fue evaporado bajo presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto fue disuelto en cloruro de metileno y a la solución resultante se

añadieron piridina, 1,1-dióxido de cloruro de tetrahydro-2H-tiopirano-4-carbonilo y se agitó. Posteriormente la solución de reacción fue concentrada y se añadieron a la misma ácido clorhídrico 1 M y cloroformo. La capa orgánica separada fue lavada y secada y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto bruto resultante fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener acetato de {(1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)carbonil}(4-metilfenil)amino} (producto oleoso incoloro). FAB-MS [(M+H)⁺]: 354.

Ejemplos de Referencia 3 a 15:

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 3 a 15, que están descritos en la Tabla 4 siguiente, fueron obtenidos de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2.

Preparación 1:

A una solución en etanol (10 ml) de acetato de etil{(2,6-dimetilfenil)[(1,1-dioxido tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)carbonil]amino} (735 mg) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción para hacer que la solución fuera ácida, se añadieron a la misma agua y cloroformo para separar la capa orgánica. Posteriormente, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada y, a continuación, el solvente fue evaporado bajo presión reducida. Después de que el producto ácido carboxílico bruto resultante fuera disuelto en cloroformo (15 ml), se añadieron secuencialmente a la solución resultante WSC·HCl (422 mg) y [4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amina (320 mg), la cual fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir a la solución de reacción una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y cloroformo, se separó la capa orgánica. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrada, a partir de lo cual el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto bruto resultante fue lavado en hexano-acetato de etilo (=3/2) y posteriormente recristalizado a partir de etanol para obtener 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-{[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida (cristal incoloro) con un rendimiento de 610 mg.

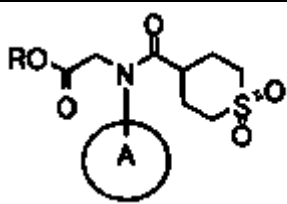
Preparaciones 2 - 40:

Los compuestos de las Preparaciones 2 a 40 mostrados en las Tablas 5 a 12 siguientes fueron obtenidos de la misma manera que en la Preparación 1.

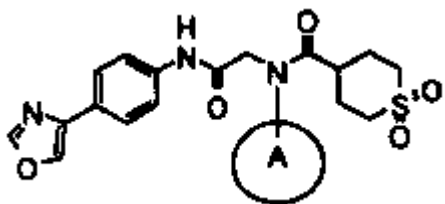
Las propiedades fisicoquímicas de los compuestos de los Ejemplos de Referencia están mostradas en la Tabla 4, mientras que las Tablas 5 a 12 muestran las estructuras y las propiedades fisicoquímicas de los Compuestos de las Preparaciones.

Las abreviaturas de las tablas indican lo siguiente. Ref: Ejemplo de Referencia; Ex: Preparación; Dat: propiedades fisicoquímicas {F+: FAB-MS [(M+H)⁺]; F-: FAB-MS [(M-H)]}; N1: ¹H-RMN (DMSO-d₆, estándar interno TMS); mp: punto de fusión (°C), el solvente para la cristalización está mostrado entre paréntesis; Ph: fenilo; Me: metilo; Et: etilo; e iPr: isopropilo. Aquí, la cifra numérica antes de cada sustituyente indica la posición de su sustitución. Por ejemplo, 3,4-(Cl)₂-5-F-Ph indica un grupo 3,4-dicloro-5-fluorofenilo.

[Tabla 4]

 (III)							
Ref	A	R	Dat	Ref	A	R	Dat
3	2,3-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368	4	4-Me-Ph	Et	F+: 354
5	2,5-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368	6	3-Me-Ph	Et	F+: 354
7	3,4-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368	8	2-Me-Ph	Et	F+: 354
9	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	Et	F+: 382	10	2,4-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368
11	4-F-3-Me-Ph	Et	F+: 372	12	2,6-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368
13	3-Br-4-Me-Ph	Et	F+:432,434	14	4-F-2,6-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 386
15	3,5-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368				

[Tabla 5]

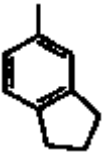
 (Ia)		
Ex	A	Dat
1	2,6-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,87-2,42 (5H, m), 2,13 (6HX0,1, s), 2,33 (6HX0,9, s), 2,97-3,27 (4H, m), 4,19 (2HX0,9, s), 4,48 (2HX0,1, s), 7,07-7,25 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,54 (1H, d), 10,15 (1H, s ancho) mp: 224-227 (EtOH)
2	4-Me-Ph	F+: 468 N1: 1,98-2,06 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,68-2,70 (1H, m), 2,97-3,02 (4H, m), 4,35 (2H, s), 7,28 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,63-7,66 (2H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,14 (1H, s) mp: 199-201 (EtOH-H ₂ O)
3	3-Me-Ph	F+: 468 N1: 2,01-2,09 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,71 (1H, m), 2,93-3,06 (4H, m), 4,36 (2H, s), 7,17-7,38 (4H, m), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, d), 8,54 (1H, d), 10,15 (1H, s)

4	2-Me-Ph	F+: 468 N1: 1,88-2,15 (4H, m), 2,15 (3HX0,1, s), 2,26 (3HX0,9, s), 2,41-2,46 (1H, m), 2,83-3,05 (4H, m), 3,86 (1HX0,9, d), 4,20 (1HX0,1, d), 4,74 (1HX0,9, d), 4,84 (1HX0,1, d), 7,09-7,77 (8H, m), 8,43 (1H, d), 8,53 (1H, d), 10,14 (1HX0,9, s), 10,19 (1HX0,1, s) mp: 220-221 (EtOH)
---	---------	--

[Tabla 6]

5	2,3-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,85-2,12 (4H, m), 2,03 (3HX0,1, s), 2,15 (3HX0,9, s), 2,25 (3HX0,1, s), 2,31 (3HX0,9, s), 2,42-2,47 (1H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 3,00-3,22 (3H, m), 3,84 (1HX0,9, d), 4,16 (1HX0,1, d), 4,72 (1HX0,9, d), 4,84 (1HX0,1, d), 7,07-7,36 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,71-7,76 (2H, m), 8,43 (1H, s ancho), 8,54 (1H, d), 10,15 (1HX0,9, s), 10,16 (1HX0,1, s) mp: 185-187 (EtOH)
6	2,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,88-2,50 (5H, m), 2,09 (3HX0,1, s), 2,21 (3HX0,9, s), 2,25 (3HX0,1, s), 2,30 (3HX0,9, s), 2,85-3,20 (4H, m), 3,81 (1HX0,9, d), 4,17 (1HX0,1, d), 4,72 (1HX0,9, d), 4,81 (1HX0,1, d), 6,97-7,39 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,11 (1HX0,9, s), 10,17 (1HX0,1, s) mp: 176-177 (EtOH)
7	2,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,86-2,51 (5H, m), 2,08 (3HX0,1, s), 2,20 (3HX0,9, s), 2,22 (3HX0,1, s), 2,30 (3HX0,9, s), 2,87-3,26 (4H, m), 3,84 (1HX0,9, d), 4,21 (1HX0,1, d), 4,70 (1HX0,9, d), 4,80 (1HX0,1, d), 6,92-7,32 (3H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,12 (1HX0,9, s), 10,17 (1HX0,1, s) mp: 201-202 (EtOH)
8	3,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,92-2,08 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,71 (1H, s), 2,94-3,06 (4H, m), 4,33 (2H, s), 7,17-7,24 (3H, m), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,12 (1H, s)
9	3,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,96-2,14 (4H, m), 2,30 (6H, s), 2,73 (1H, m), 2,95-3,04 (4H, m), 4,33 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,08 (2H, s), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,12 (1H, s) mp: 205-206 (EtOH)

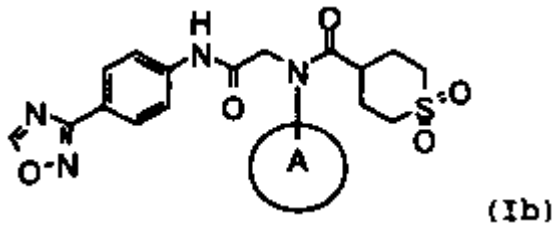
[Tabla 7]

10	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	F+: 496 N1: 1,87-2,45 (5H, m), 2,08 (3HX0,1, s), 2,09 (6HX0,1, s), 2,27 (3HX0,9, s), 2,28 (6HX0,9, s), 3,01-3,26 (4H, m), 4,16 (2HX0,9, s), 4,44 (2HX0,1, s), 6,88 (2HX0,1, s), 7,01 (2HX0,9, s), 7,61-7,65 (2H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,12 (1HX0,9, s), 10,14 (1HX0,1, s) mp: 237-238 (EtOH)
11		F+: 494 N1: 2,01-2,08 (6H, m), 2,70-3,06 (9H, m), 4,34 (2H, s), 7,13-7,32 (3H, m), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,13 (1H, s)
12	3-Cl-4-Me-Ph	F+: 502 N1: 2,01-2,06 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,68-2,75 (1H, m), 3,01-3,06 (4H, m), 4,37 (2H, s), 7,37-7,40 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,60-7,66 (3H, m), 7,74 (2H, d), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, s), 10,18 (1H, s) mp: 146-148 (EtOH)
13	4-Cl-3-Me-Ph	F+: 502 N1: 2,00-2,06 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,68-2,75 (1H, m), 3,01-3,04 (4H, m), 4,36 (2H, s), 7,33-7,36 (1H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,18 (1H, s) mp: 133-135 (EtOH)
14	3-F-4-Me-Ph	F+: 486 N1: 2,00-2,05 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,70-2,77 (1H, m), 3,01-3,03 (4H, m), 4,36 (2H, s), 7,24-7,26 (1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,17 (1H, s) mp: 135-137 (EtOH)
15	3-Br-4-Me-Ph	F+: 546, 548 N1: 2,00-2,06 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,68-2,74 (1H, m), 3,01-3,04 (4H, m), 4,36 (2H, s), 7,41-7,47 (2H, m), 7,64 (2H, d), 7,73-7,76 (3H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,18 (1H, s) mp: 154-155 (EtOH)

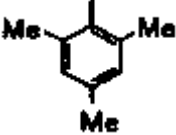
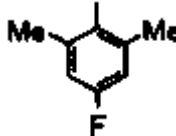
[Tabla 8]

16	5-F-2-Me-Ph	F+: 486 N1: 1,88-2,15 (4H, m), 2,11 (3HX0,1, s), 2,23 (3HX0,9, s), 2,45-2,49 (1H, m), 2,96-3,16 (4H, m), 3,92 (1HX0,9, d), 4,27 (1HX0,1, d), 4,70 (1HX0,9, d), 4,82 (1HX0,1, d), 6,95-6,98 (1HX0,1, m), 7,06-7,10 (1HX0,1, m), 7,20-7,25 (1HX0,9, m), 7,29-7,33 (1HX0,1, m), 7,37-7,40 (1HX0,9, m), 7,42-7,46 (1HX0,9, m), 7,65(2H, d), 7,74 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,18 (1HX0,9, s), 10,23 (1HX0,1, s) mp: 235-236 (EtOH)
17	3-F-2,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 500 N1: 1,88-2,23 (4H, m), 2,03 (3HX0,1, s), 2,16 (3HX0,9, s), 2,20 (3HX0,1, s), 2,26 (3HX0,9, s), 2,47-2,54 (1H, m), 2,87-3,17 (4H, m), 3,91 (1HX0,9, d), 4,25 (1HX0,1, d), 4,66 (1HX0,9, d), 4,80 (1HX0,1, d), 6,88 (1HX0,1, d), 7,10 (1HX0,1, dd), 7,21 (1HX0,9, dd), 7,28 (1HX0,9, d), 7,64 (2H, d), 7,73 (2H, s), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,14 (1HX0,9, s), 10,20 (1HX0,1, s) mp: 185-186 (EtOH)
18	4-F-3,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 500 N1: 2,00-2,05 (4H, m), 2,24 (6H, s), 2,67-2,74 (1H, m), 3,00-3,04 (4H, m), 4,33 (2H, s), 7,23 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,74 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 10,15 (1H, s) mp: 188-189 (EtOH)
19	3,5-F ₂ -4-Me-Ph	F+: 504 N1: 1,99-2,05 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,75-2,82 (1H, m), 2,99-3,10 (4H, m), 4,37 (2H, s), 7,28 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,74 (2H, d), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, s), 10,21 (1H, s) mp: 221-223 (EtOH)
20	2-F-4-Me-Ph	F+: 486 N1: 1,89-2,11 (4H, m), 2,30 (3HX0,1, s), 2,36 (3HX0,9, s), 2,60-2,68 (1H, m), 3,01-3,26 (4H, m), 3,94 (1HX0,9, d), 4,02 (1HX0,1, d), 4,50 (1HX0,1, d), 4,76 (1HX0,9, d), 7,00 (1HX0,1, d), 7,09 (1HX0,1, d), 7,12 (1HX0,9, d), 7,24 (1HX0,9, d), 7,38 (1HX0,1, dd), 7,50 (1HX0,9, dd), 7,63 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, s), 10,17 (1HX0,9, s), 10,23 (1HX0,1, s)

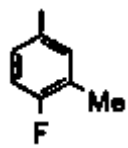
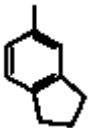
[Tabla 9]

 (Ib)		
Ex	A	Dat
21	4-Me-Ph	F+: 469 N1: 1,94-2,11 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,65-2,75 (1H, m), 2,92-3,08 (4H, m), 4,38 (2H, s), 7,28 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,79 (2H, d), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,38 (1H, s) mp: 203-205 (EtOH)
22	3-Me-Ph	F-: 467 N1: 1,96-2,11 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,65-2,76 (1H, m), 2,92-3,09 (4H, m), 4,39 (2H, s), 7,20-7,39 (4H, m), 7,79 (2H, d), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,38 (1H, s)
23	2-Me-Ph	F+: 469 N1: 1,88-2,26 (4H+3H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,84-3,18 (4H, m), 3,91 (1HX0,9, d), 4,44 (1HX0,1, d), 4,75 (1HX0,9, d), 4,87 (1HX0,1, d), 7,08-7,54 (4H, m), 7,75-7,81 (2H, m), 7,97-8,04 (2H, m), 9,66 (1HX0,9, s), 9,67 (1HX0,1, s), 10,37 (1HX0,9, s), 10,41 (1HX0,1, s) mp: 216-217 (MeOH)
24	2,3-(Me) ₂ -Ph	F-: 481 N1: 1,83-2,31 (4H+3H+3H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 2,82-3,16 (4H, m), 3,88 (1HX0,9, d), 4,19 (1HX0,1, d), 4,72 (1HX0,9, d), 4,87 (1HX0,1, d), 7,05-7,37 (3H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 7,97-8,03 (2H, m), 9,66 (1HX0,9, s), 9,66 (1HX0,1, s), 10,35 (1HX0,9, s), 10,38 (1HX0,1, s) mp: 223-225 (EtOH)
25	2,3-(Me) ₂ -Ph	F-: 481 N1: 1,84-2,33 (4H+3H+3H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,84-3,19 (4H, m), 3,86 (1HX0,9, d), 4,21 (1HX0,1, d), 4,73 (1HX0,9, d), 4,84 (1HX0,1, d), 6,95-7,40 (3H, m), 7,75-7,81 (2H, m), 7,98-8,02 (2H, m), 9,66 (1HX0,9, s), 9,66 (1HX0,1, s), 10,35 (1HX0,9, s), 10,39 (1HX0,1, s) mp: 139-141 (EtOH)

[Tabla 10]

26	2,5-(Me) ₂ -Ph	F⁻: 481 N1: 1,84-2,32 (4H+3H+3H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,87-3,18 (4H, m), 3,89 (1HX0,9, d), 4,25 (1HX0,1, d), 4,72 (1HX0,9, d), 4,83 (1HX0,1, d), 6,92-7,34 (3H, m), 7,76-7,82 (2H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 9,66 (1HX0,9, s), 9,67 (1HX0,1, s), 10,37 (1HX0,9, s), 10,39 (1HX0,1, s) mp: 214-217 (EtOH)
27	2,6-(Me) ₂ -Ph	F⁻: 481 N1: 1,88-2,42 (5H+6H, m), 2,98-3,27 (4H, m), 4,22 (2HX0,86, s), 4,51 (2HX0,14, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,76-7,81 (2H, m), 7,99-8,03 (2H, m), 9,66 (1H, s), 10,38 (1H, s) mp: 220-222 (EtOH-H₂O)
28	3,4-(Me) ₂ -Ph	F⁺: 483 N1: 1,97-2,20 (4H, m), 2,24 (6H, s), 2,67-2,76 (1H, m), 2,96-3,30 (4H, m), 4,37 (2H, s), 7,17-7,27 (3H, m), 7,79 (2H, d), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,36 (1H, s) mp: 141-143 (EtOH)
29	3,5-(Me) ₂ -Ph	F⁺: 483 N1: 1,98-2,12 (4H, m), 2,30 (6H, s), 2,65-2,78 (1H, m), 2,93-3,10 (4H, m), 4,36 (2H, s), 7,00-7,12 (3H, m), 7,79 (2H, d), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,37 (1H, s) mp: 197-198 (iPrOH)
30		F⁻: 495 N1: 1,83-2,52 (4H+9H+1H, m), 2,99-3,26 (4H, m), 4,18 (2HX0,9, s), 4,48 (2HX0,1, s), 6,88 (2HX0,1, s), 7,01 (2HX0,9, s), 7,74-7,82 (2H, m), 7,94-8,03 (2H, m), 9,66 (1H, s), 10,36 (1H, s) mp: 180-190 (EtOH)
31		F⁻: 499 N1: 1,82-2,44 (6H+5H, m), 2,98-3,30 (4H, m), 4,21 (2HX0,85, s), 4,50 (2HX0,15, s), 6,95 (2HX0,15, d), 7,08 (2HX0,85, d), 7,75-7,82 (2H, m), 7,97-8,04 (2H, m), 9,66 (1HX0,85, s), 9,66 (1HX0,15, s), 10,40 (1H, s ancho) mp: 226-229 (EtOH-MeCN-H₂O)

[Tabla 11]

32		F+: 487 N1: 1,97-2,11 (4H, m), 2,26 (3H, s ancho), 2,63-2,74 (1H, m), 2,95-3,07 (4H, m), 4,38 (2H, s), 7,21-7,45 (3H, m), 7,79 (2H, d), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,39 (1H, s) mp: 136-138 (EtOH)
33		F-: 493 N1: 1,96-2,20 (6H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 2,84-3,08 (8H, m), 4,37 (2H, s), 7,04-7,33 (3H, m), 7,79 (2H, d), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,37 (1H, s)
34	4-Me-3-Br-Ph	F-: 546 N1: 1,96-2,16 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,66-2,77 (1H, m), 2,96-3,08 (4H, m), 4,39 (2H, s), 7,40-7,49 (2H, m), 7,73-7,82 (3H, m), 8,00 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,41 (1H, s) mp: 203-206 (iPrOH)
35	3-F-4-Me-Ph	F+: 487 N1: 1,97-2,07 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,69-2,77 (1H, m), 2,99-3,03 (4H, m), 4,39 (2H, s), 7,22-7,28 (1H, m), 7,31-7,42 (2H, m), 7,80 (2H, d), 7,99 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,40 (1H, s) mp: 200-203 (EtOH)
36	3-Cl-4-Me-Ph	F+: 503 N1: 1,97-2,11 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,65-2,78 (1H, m), 2,95-3,08 (4H, m), 4,39 (2H, s), 7,39 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,99 (2H, d), 9,65 (1H, s), 10,40 (1H, s) mp: 204-205 (EtOH)
37	4-Cl-3-Me-Ph	F+: 503 N1: 1,95-2,09 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,65-2,76 (1H, m), 2,95-3,07 (4H, m), 4,39 (2H, s), 7,36 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,99 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,40 (1H, s) mp: 196-199 (EtOH)
38	4-F-3,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 501 N1: 1,94-2,12 (4H, m), 2,24 (6H, s), 2,64-2,74 (1H, m), 2,94-3,08 (4H, m), 4,35 (2H, s), 7,23 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,99 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,38 (1H, s)

[Tabla 12]

39	3-F-2,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 501 N1: 1,84-2,34 (4H+3H+3H, m), 2,48-2,55 (1H, m), 2,85-3,22 (4H, m), 3,98 (1HX0,9, d), 4,30 (1HX0,1, d), 4,65 (1HX0,9, d), 4,81 (1HX0,1, d), 7,22 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,78 (2H, d), 7,98 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,37 (1HX0,9, s), 10,51 (1HX0,1, s)
40	2-F-4-Me-Ph	F+: 487 N1: 1,90-2,18 (4H, m), 2,30 (3HX0,1, s), 2,36 (3HX0,9, s), 2,62-2,68 (1H, m), 3,01-3,23 (4H, m), 3,99 (1H, d), 4,77 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,77 (2H, d), 7,99 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,40 (1HX0,9, s), 10,45 (1HX0,1, s) mp: 197-198 (EtOH)

Aplicabilidad Industrial

5 Mediante la administración separada de un inhibidor de polimerasa aciclovir, valaciclovir o famciclovir como agente anti-virus herpes convencional, con un inhibidor de helicasa-primasa de fórmula general (I) que tiene un mecanismo funcional diferente, el agente anti-virus herpes de la presente invención consiguió la actividad anti-virus herpes. Por tanto, el mismo es particularmente eficaz en los casos en los que no pueda conseguirse un efecto terapéutico suficiente únicamente con un inhibidor de polimerasa. Además, como las dosis de ambos agentes pueden mantenerse bajas debido a su utilización separada, es posible obtener un efecto del

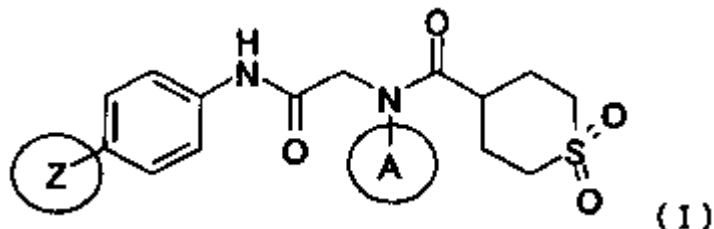
10 tratamiento que es similar o mayor que en el caso de las administraciones individuales respectivas, junto con una disminución de las acciones indeseables concernientes a ambos agentes. Por consiguiente, el agente anti-virus herpes de la presente invención es útil como un agente anti-virus herpes que tiene en particular una elevada seguridad para la prevención o el tratamiento de diferentes infecciones por virus herpes tales como la varicela ("chickenpox") asociada con la infección por VVZ, el herpes zóster asociado con la infección recurrente por VVZ latente, herpes labial y encefalitis herpética asociados con la infección por VHS-1, herpes genital asociado con la

15 infección por VHS-2.

REIVINDICACIONES

1.- Un agente anti-virus herpes **que se caracteriza por** la combinación de un compuesto de fórmula general (I):

en el cual Z es un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo o 4-oxazolilo; A es un grupo fenilo que está sustituido con al menos un grupo metilo y que puede tener además 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo metilo o



5 átomos de halógeno, o un grupo 5-indanilo; con un inhibidor de polimerasa seleccionado de entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir; donde el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor de polimerasa deben ser administrados separadamente.

2.- Un agente antivírico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de polimerasa es valaciclovir.