MD/EP 3692039 T2 2023.05.31

# REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3692039** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07D 417/12*** (2006.01.01)
***C07D 277/54*** (2006.01.01)
***A61P 31/12*** (2006.01.01)
***A61K 31/426*** (2006.01.01)

# (12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

**(21) Numărul de depozit:** e 2020 0816

**(22) Data de depozit:** 2018.10.04

**(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:** 1 8779696.6, 2018.10.04

**(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:** 3692039, 2020.08.12

**(31) Numărul cererii prioritare:** 17195047

**(32) Data de depozit a cererii prioritare:** 2017.10.05

**(33) Ţara cererii prioritare:** EP

**(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat:** BOPI nr. 05/2023, 2023.05.31

**(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB:** EPB nr. 50/2022, 2022.12.14

**(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european:** BOPI nr. 08/2020, 2020.08.31

**(71) Solicitant:** INNOVATIVE MOLECULES GMBH, DE

**(72) Inventatori:** KLEYMANN Gerald, DE; GEGE Christian, DE

**(73) Titular:** INNOVATIVE MOLECULES GMBH, DE

**(74) Mandatar autorizat:** SOKOLOVA Sofia

## (54) Enantiomerii tiazolilor substituiţi ca compuşi antivirali

**(57) Rezumat:**

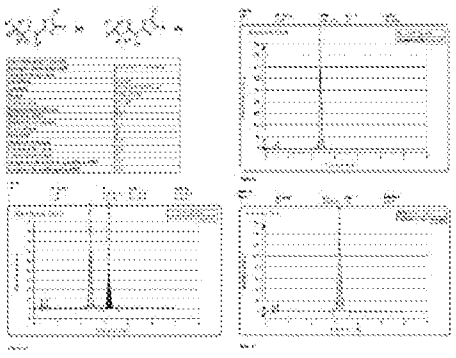
1

Invenţia de faţă se referă la compuşi noi antivirali cu stereoconfiguraţie specifică, în special la enantiomeri specifici noi, la un procedeu pentru prepararea acestora şi la utilizările lor ca medicamente, în particular ca medicamente antivirale.

Revendicări: 16

Figuri: 6

2



MD/EP 3692039 T2 2023.05.31

## (54) Enantiomers of substituted thiazoles as antiviral compounds

**(57) Abstract:**

1

The present invention relates to novel antiviral compounds with specific stereoconfiguration, especially to specific novel enantiomers, to a process for their preparation and to their use as medicaments, in

2

particular as antiviral medicaments.

Claims: 16

Fig.: 6

**Descriere:**
**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

**REZUMATUL INVENŢIEI**

Prezenta invenţie se referă la noi compuşi antivirali cu stereoconfigurare specifică, în special la noi enantiomeri specifici, la un procedeu de preparare a acestora şi la utilizarea lor ca medicamente, în special ca medicamente antivirale.

**INTRODUCERE**

Pandemia de infecţii virale a afectat omenirea încă din cele mai vechi timpuri, provocând infecţii mucocutanate precum herpesul labial şi herpesul genital. Simptomele bolii interferează adesea cu activităţile de zi cu zi şi, ocazional, infecţiile cu HSV sunt cauza ameninţătoare de viaţă (encefalită) sau boli de vedere (keratită), în special la nou-născuţi, vârstnici şi populaţia de pacienţi imunocompromişi, cum ar fi pacienţii cu transplant sau cancer sau pacienţii cu un sindrom sau boală de imunodeficienţă moştenită. După infectare, alfa herpesviridae persistă toată viaţa în neuronii gazdei într-o formă latentă, reactivându-se periodic şi ducând adesea la suferinţă psihosocială semnificativă pentru pacient. Momentan nu este disponibil niciun tratament. Până acum, vaccinurile, interleukinele, interferonii, proteinele terapeutice, anticorpii, imunomodulatorii şi medicamentele cu molecule mici cu moduri de acţiune specifice sau nespecifice fie nu aveau eficacitate, fie nu aveau profilul de siguranţă necesar pentru a înlocui medicamentele nucleozidice aciclovir, valaciclovir şi famciclovir ca prime alegeri de tratament.

Tiazolilamidele cunoscute sunt cele mai puternice medicamente aflate în dezvoltare astăzi. Aceşti agenţi antivirali acţionează printr-un mecanism nou de acţiune şi prezintă rate scăzute de rezistenţă *in vitro* şi eficacitate superioară în modelele animale în comparaţie cu medicamentele nucleozidice, cu toate acestea, dezvoltarea este îngreunată de activitatea anhidrazei carbonice neobişnuite şi de un profil farmacocinetic neobişnuit. Această cerere de brevet dezvăluie noi compuşi antivirali lipsiţi (sau cel puţin cu activitate semnificativ redusă) de anhidrază carbonică, prezentând o solubilitate îmbunătăţită şi un profil farmacocinetic adecvat pentru utilizare ca medicament.

**STADIUL CUNOSCUT AL TEHNICII**

2-Aminotiazol-5-sulfonamidele sunt cunoscute din publicaţia C. Ziegler şi colab., J. Org. Chim. 1960:25,1454. Mai mult, German Offenlegungsschrift 2101640 descrie *N*-tiazol-2-il-amide şi -uree cu acţiune erbicidă.

WO97/24343 se referă la derivaţi de feniltiazol având proprietăţi împotriva virusului herpetic. WO99/42455 de asemenea, se referă la derivaţii de feniltiazol având proprietăţi împotriva virusului herpetic. WO99/47507 se referă la derivaţi de 1,3,4-tiadiazoli având proprietăţi împotriva virusului herpetic. WO0147904 (A1) şi corespondentul US2004/0006076 se referă la tiazolil amide care au proprietăţi împotriva virusului herpetic.

WO2003/000259 se referă la aplicarea topică a tiazolil amidelor.

WO2004060860 (A2) se referă la o metodă pentru inhibarea replicării virusurilor herpetice. WO0220014 (A1) se referă la inhibitori incompetitivi ai helicazo-primazei.

WO0212211 (A1) se referă la derivaţi de tiazolilamidă inversă.

WO0053591 (A1) se referă la derivaţi de tiazolil uree şi la utilizarea lor ca agenţi antivirali. WO03000260 (A1) se referă la tiazolil amide şi la utilizarea lor ca medicamente antivirale.

WO0196874 (A1) şi EP1319185 (A1) se referă la o metodă de identificare a compuşilor cu activitate anti-herpes.

WO2004015416 se referă la metode de identificare a agenţilor cu acţiune antimicrobiană. WO03007946 se referă la derivaţii secundari de 1,3-tiazol-5-il sulfonamidă şi utilizarea lor ca agenţi antivirali.

WO0076966 se referă la derivaţii de indolinilamidă.

DE19959958 se referă la noi derivaţi de amidă a acidului 2-ureido-tiazol-5-sulfonic utili ca agenţi antivirali, în special împotriva infecţiilor cu herpes simplex.

DE10210319 se referă la noi derivaţi de tiazol-5-sulfonamidă, utili pentru tratamentul infecţiilor virale la oameni şi animale, în special infecţii cu herpes simplex sau citomegalovirus uman.

DE10129717 se referă la un preparat combinat care conţine compus nucleozidic şi derivat de 5-sulfonil-2-fenilacetamido-tiazol, util ca agent antiviral eficient împotriva virusurilor herpetice, în special a herpesului simplex.

DE10129716 se referă la un preparat combinat util ca agent antiviral eficient împotriva virusurilor herpes, în special herpes simplex, conţine acid acetilsalicilic şi derivat de 5-sulfonil-2-fenilacetamido-tiazol.

DE10044358 se referă la noi derivaţi de tiazol-5-sulfonamidă utili ca agenţi antivirali, în special pentru controlul infecţiilor cu herpes simplex.

DE10044328 se referă la noi derivaţi de tiazol-5-sulfonamidă utili ca agenţi antivirali, în special pentru controlul infecţiilor cu herpes simplex.

DE10039265 se referă la noi derivaţi de 2-acilamino-5-aminosulfonil-1,3-tiazol, utili ca agenţi antivirali, în special pentru tratamentul sau profilaxia infecţiilor cu virusul herpes simplex. HRP20140352 se referă la *N*-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-*N*-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamidă mesilat monohidrat.

WO2006103011 şi EP1865921 se referă la un preparat farmaceutic de N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-*N*-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamidă. WO2005075435 se referă la compuşi care sunt modulatori de transport de casete care leagă ATP utili în tratamentul, între altele, fibrozei chistice şi bolii Alzheimer.

WO2018095576, WO2018096170 şi WO2018096177 descrie formulări farmaceutice topice de săruri de pritelivir sau baze libere şi noi polimorfi de pritelivir (de exemplu, bază liberă hemihidrat sau sare maleat).

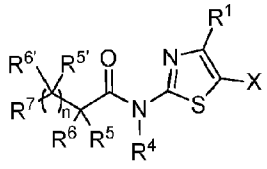
WO2018127207 se referă la alţi derivaţi de tiazol-5-sulfonamidă.

WO2012/061190 A1 se referă la compuşi tiazolid substituiţi cu alchilsulfinil.

WO99/24416 A1 se referă la inhibitorii aminotiazolici ai kinazelor dependente de ciclină.

Cu toate acestea, niciunul dintre documentele din stadiul tehnicii nu acoperă aminosulfonimidoil, metilsulfonimidoil, ciclopropilsulfonimidoil sau derivaţi de *N*-ciano-*S*-metil-sulfonimidoil din seria tiazolilacet-amide.

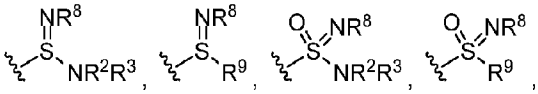
Cererea internaţională WO2017/174640 A1 (PCT/EP2017/058077) descrie noi compuşi antivirali cu formula generală (I)




(I)

,

în care X poate avea sensul de




cu definiţiile substituenţilor furnizate aici, totuşi, fără a dezvălui vreun stereoizomer specific sau o stereoconfigurare specifică a oricărui compus specific dezvăluit aici.

Prezenta invenţie dezvăluie acum noi compuşi antivirali cu stereoconfigurare specifică conform formulei (**Ia**) şi (**Ib**) aşa cum este descris aici, noi enantiomeri specifici, precum şi caracteristicile surprinzător de superioare ale acestora şi furnizează în plus un procedeu pentru prepararea acestora dintr-un amestec de stereoizomeri cu Formula generală (I) aşa cum este descris aici.

Mai mult decât atât, similar cu amestecul care cuprinde stereoizomerii compuşilor prezentei invenţii, de asemenea, noii enantiomeri izolaţi nu prezintă activitate a anhidrazei carbonice în afara ţintei sau cel puţin este redusă semnificativ la o solubilitate crescută şi s-a descoperit că acţionează mai activ pentru tratarea infecţiilor virale, cum ar fi în special a virusurilor herpes simplex.

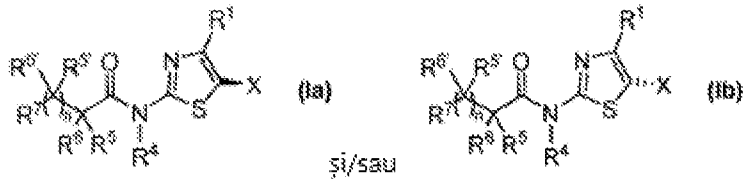
Şi mai surprinzător, enantiomerii cu o rotaţie optică specifică în sens invers acelor de ceasornic, rotaţie levo sau negativă într-un polarimetru sau spectru CD care eluează mai întâi dintr-o coloană HPLC chirală definită sunt cu cel puţin un factor de 2 ori mai puternici *in vitro* decât enantiomerii respectivi care prezintă o rotaţie optică în sensul acelor de ceasornic, dextro sau pozitivă într-un polarimetru eluând ultimul dintr-o coloană HPLC chirală definită.

În mod surprinzător, enantiomerii cu rotaţie specifică negativă prezintă expuneri mai mari în profilul farmacocinetic comparativ cu amestecul respectiv de stereoizomeri sau racematul sau enantiomerul respectiv cu rotaţia specifică pozitivă.

Profilul farmacocinetic optimizat al stereoizomerilor selectaţi conduce la o activitate antivirală profundă la mamiferele tratate, adecvată dezvoltării clinice la oameni şi utilizării ca medicament.

**DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENŢIEI** Orice referire la metode de tratament din paragrafele ulterioare ale acestei descrieri trebuie interpretate ca referiri la compuşii, compoziţiile farmaceutice şi medicamentele prezentei invenţii pentru utilizare într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic)

Prezenta invenţie se referă la compuşi antivirali cu stereoconfigurare specifică conform formulei

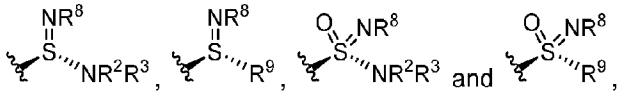


(Ia) şi/sau (Ib)

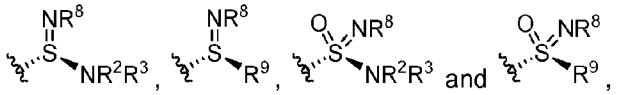
un enantiomer, diastereomer, tautomer, N-oxid, solvat, formulare şi sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care în Formula (**Ia**) şi (**Ib**)

X

este selectat din



sau



respectiv;

$R^1$ este selectat dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, hidroxi-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, halo-$C_{3-6}$-cicloalchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil şi -NH-$C_{1-6}$-alchil;

$R^2$ este selectat dintre H, -CN, -$NO_2$, $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din oxo, CN, -$NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, $SR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3R^{11}$, $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^3$ este selectat dintre H, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil şi $C_{3-6}$-heterocicloalchil, în care alchil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

sau $R^2$ şi $R^3$ atunci când sunt luaţi împreună cu azotul de care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectat independent din grupul constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

$R^4$ este selectat dintre H, $C_{1-6}$-alchil, $C_{1-6}$-acil, $C_{2-6}$-alchenil, $C_{3-8}$-cicloalchil şi $C_{3-8}$-heterocicloalchil, în care alchil, acil, alchenil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil;

$R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$ sunt selectaţi în mod independent dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, $NH_2$, $NHC_{1-6}$-alchil, $N(C_{1-6}\text{-alchil})_2$, $C_{0-6}$-alchilen-$C(=O)NH_2$;

sau $R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^6$în mod independent, atunci când sunt luaţi împreună cu carbonul de care sunt ataşaţi, completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

sau $R^5$ şi $R^{5'}$ şi $R^6$ şi $R^6$în mod independent, atunci când sunt luaţi împreună cu cei doi atomi de carbon adiacenţi de care sunt ataşaţi, completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi, opţional, conţine 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau

substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

$R^7$ este selectat dintre un aril cu 6 membri şi un heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $C_{1-6}$-alchil, O-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, O-$C_{3-6}$-cicloalchil, $C_{3-6}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-6}$-heterocicloalchil, $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $CO_2H$, C(=O)O-$C_{1-6}$-alchil, aril cu 6 până la 10 atomi, heteroaril cu 5 până la 10 atomi, O-(aril cu 6 până la 10 atomi) şi O-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), în care alchil, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $R^{13}$, $OR^{13}$, $CO_2R^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$; $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $SO_y$-halo-$C_{1-6}$-alchil, $SR^{11}$, $SO_XR^{13}$, $SO_3R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

$R^8$ este selectat dintre H, -CN, $-NO_2$, $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_X$-$R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, $-NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, $COR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3H$, $PO(OH)_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^9$ este selectat din $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din oxo, CN, $-NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, $SR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3R^{11}$, $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^{11}$ este selectat independent dintre H, $C_{1-6}$-alchil, $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil şi $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, în care alchil, alchilen, cicloalchil şi heterocicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 6 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $NH_2$, $NH(C_{1-3}$-alchil), $N(C_{1-3}$-alchil)$_2$, $C_{3-6}$-heterocicloalchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, $SO_2$-$NHC_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$N(C_{1-3}$-alchil)$_2$ şi $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, în care cicloalchil şi heterocicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din F, OH, oxo, $CH_3$, $CHF_2$ şi $CF_3$;

$R^{12}$ este selectat independent dintre H, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil şi $C_{3-6}$-cicloalchil;

sau $R^{11}$ şi $R^{12}$ atunci când sunt luaţi împreună cu azotul la care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectat independent din grupul constând din halogen, -CN,$-NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

$R^{13}$ este selectat independent din $C_{1-6}$-alchil, $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil şi $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, în care alchil, alchilen, cicloalchil şi heterocicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 6 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $NH_2$, $NH(C_{1-3}$-alchil), $N(C_{1-3}$-alchil)$_2$, $C_{3-6}$-heterocicloalchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, $SO_2$-$NHC_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$N(C_{1-3}$-alchil)$_2$ şi $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, în care

cicloalchil şi heterocicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din F, OH, oxo, $CH_3$, $CHF_2$ şi $CF_3$;
n este selectat dintre 0 şi 1;
x este selectat independent dintre 1 şi 2;
y este selectat independent dintre 0, 1 şi 2;
şi în care opţional $R^1$ este conectat la un rest selectat dintre $R^2$, $R^3$, $R^8$, $R^9$ sau $R^{12}$ pentru a forma un heterociclu cu 5 până la 8 atomi, care este opţional substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$.

În contextul prezentei invenţii „$C_{1-10}$-alchil" înseamnă o catenă alchil saturată având 1 până la 10 atomi de carbon care poate fi cu catenă liniară sau ramificată. Exemplele acestora includ metil, etil, propil, izopropil, n-butil, izobutil, *tert*-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, hexil, heptil, octil, nonil şi decil. Se preferă „$C_{1-6}$-alchil", mai preferat este "$C_{1-4}$-alchil", cel mai preferat este "$C_{1-3}$-alchil".

Termenul „halo-$C_{1-10}$-alchil" sau "halo-$C_{1-6}$-alchil", respectiv, înseamnă că unul sau mai mulţi atomi de hidrogen din lanţul alchil sunt înlocuiţi cu un halogen, aşa cum este definit mai jos. Un exemplu preferat al acestuia este formarea unui grup $-CF_3$.

Termenul „hidroxi-$C_{1-6}$-alchil" înseamnă că unul sau mai mulţi atomi de hidrogen din lanţul alchil, aşa cum este definit mai sus, sunt înlocuiţi cu o grupare hidroxil (-OH). Exemplele acestora includ hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 1,2-dihidroxietil, 3 -hidroxipropil, 2-hidroxipropil, 1-hidroxipropil, 1-hidroxipropan-2-il, 2-hidroxipropan-2-il, 2,3-dihidroxipropil, 1,3-dihidroxipropan-2-il, 3-hidroxi-2-metil -propil, 2-hidroxi-2-metil-propil, 1-hidroxi-2-metil-propil etc. Un exemplu preferat al acestora este hidroximetil ($-CH_2OH$).

„$C_{2-10}$-alchenil" înseamnă un lanţ alchil având 1 până la 10 atomi de carbon care poate fi cu catenă liniară sau ramificată, care conţine cel puţin o legătură dublă carbon la carbon. Exemplele acestora includ etenil, propenil, decenil, 2-metilenhexil şi (2)*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienil. Se preferă „$C_{2-6}$-alchenil".

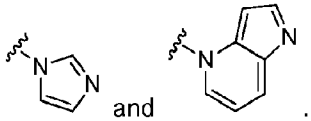
„$C_{2-10}$-alchinil" înseamnă un lanţ alchil având 1 până la 10 atomi de carbon care poate fi cu catenă liniară sau ramificată, care conţine cel puţin o legătură triplă carbon la carbon. Exemplele acestora includ etinil, propinil şi decinil. Preferat este "$C_{2-6}$-alchinil".

A „$C_{0-10}$-alchilen" înseamnă că gruparea respectivă este divalentă şi conectează restl ataşat cu partea rămasă a moleculei. Mai mult, în contextul prezentei invenţii, "$C_0$-alchilen" este menit să reprezinte o legătură. Preferat este "$C_{0-6}$-alchilen".

O grupare $C_{3-10}$-cicloalchil sau $C_{3-10}$-carbociclu înseamnă un sistem ciclic mono-, bi-, spiro- sau multiciclic saturat sau parţial nesaturat cuprinzând de la 3 la 10 atomi de carbon. Exemplele includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, biciclo[2.2.2]octil, biciclo[2.2.1]heptil, adamantil şi pentaciclo [4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]octil. Se preferă o grupare $C_{3-6}$-cicloalchil. Mai preferată este o grupare ciclopropil.

O grupare $C_{3-10}$-heterocicloalchil înseamnă un ciclu de carbon mono-, bi-, spiro- sau multiciclic saturat sau parţial nesaturat, cu 3 până la 10 atomi de carbon, în care 1, 2 sau 3 atomi de carbon sunt înlocuiţi cu 1, 2 sau, respectiv, 3 heteroatomi, în care heteroatomii sunt independent selectaţi dintre N, O, S, SO şi $SO_2$. Exemplele acestora includ epoxidil, oxetanil, pirolidinil, tetrahidrofuranil, piperidinil, piperazinil tetrahidropiranil, 1,4-dioxanil, morfolinil, 4-chinuclidinil, 1,4-dihidropiridinil şi 3,6-dihidro-2H-tiopiranil. Gruparea $C_{3-10}$-heterocicloalchil poate fi conectată printr-un atom de carbon sau de azot. Se preferă o grupare $C_{3-6}$-heterocicloalchil.

Un sistem inelar heteroaromatic mono- sau biciclic cu 5 până la 10 atomi (în cadrul aplicaţiei denumit şi heteroaril) care conţine până la 5 heteroatomi înseamnă un inel heteroaromatic monociclic cum ar fi pirolil, imidazolil, furanil, tiofenil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, oxazolil, izoxazolil, triazolil, oxadiazolil şi tiadiazolil. Sunt preferate ciclurile heteroaromatice monociclice cu 5 până la 6 atomi. În plus, înseamnă un sistem ciclic biciclic în care heteroatomii pot fi prezenţi în unul sau ambele cicluri, incluzând atomii cap de punte. Exemplele acestora includ chinolinil, izochinolinil, chinoxalinil, benzimidazolil, benzizoxazolil, benzodioxanil, benzofuranil, benzoxazolil, indolil, indolizinil şi pirazolo[1,5-a]pirimidinil. Atomul de azot sau de sulf al sistemului heteroaril poate fi, de asemenea, opţional oxidat la N-oxid, S-oxid sau S,S-dioxid corespunzător. Dacă nu este specificat altfel, sistemul heteroaril poate fi conectat printr-un atom de carbon sau de azot. Exemple pentru *N*-heterociclurile legate sunt



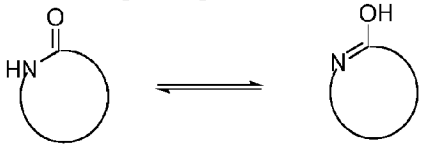
.

Un sistem ciclic aromatic mono- sau biciclic cu 6 până la 10 atomi (în cadrul aplicaţiei, denumit şi aril) înseamnă un ciclu al carbonului aromatic, cum ar fi fenil sau naftalenil. Sunt preferate ciclurile aromatice cu 5 până la 6 atomi (aril), cum ar fi în special fenil.

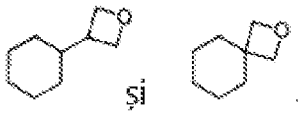
Termenul "N-oxid" desemnează compuşi, în care azotul din sistemul heteroaromatic (de preferinţă piridinil) este oxidat. Astfel de compuşi pot fi obţinuţi într-un mod cunoscut prin reacţia unui compus din prezenta invenţie (cum ar fi într-o grupare piridinil) cu $H_2O_2$ sau un peracid într-un solvent inert.

Halogenul este selectat dintre fluor, clor, brom şi iod, preferaţi fiind fluorul şi clorul.

Mai mult, compuşii prezentei invenţii sunt parţial supuşi tautomeriei. De exemplu, dacă o grupare heteroaromatică care conţine un atom de azot în inel este substituită cu o grupare hidroxi pe atomul de carbon adiacent atomului de azot, poate apărea următorul tautomerism:




O grupare $C_{3-10}$-cicloalchil sau $C_{3-10}$-heterocicloalchil poate fi legată drept sau spirociclică, de ex. când ciclohexanul este substituit cu gruparea heterocicloalchil oxetan, sunt posibile următoarele structuri:




Se va aprecia de către persoana de specialitate că, atunci când listele de substituenţi alternativi includ membri care, din cauza cerinţelor lor de valenţă sau din alte motive, nu pot fi utilizaţi pentru a înlocui un anumit grup, lista este destinată a fi citită, cu cunoştinţele persoanei de specialitate, să includă numai acei membri ai listei care sunt potriviţi pentru a înlocui grupul respectiv.

Rotaţia optică (prezentată ca (-) sau (+) în text) utilizată în numele compusului şi numărul exemplului se referă la valoarea măsurată la 365 nm, dacă nu este specificat altfel.

Compuşii utilizaţi sau preparaţi în prezenta invenţie pot fi sub formă de sare acceptabilă farmaceutic sau de solvat. Termenul "săruri acceptabile farmaceutic" se referă la săruri preparate din baze sau acizi netoxici acceptabili farmaceutic, incluzând baze sau acizi anorganici şi baze sau acizi organici. În cazul în care compuşii prezentei invenţii conţin una sau mai multe grupări acide sau bazice, invenţia cuprinde de asemenea sărurile lor corespunzătoare acceptabile farmaceutic sau toxicologic, în special sărurile lor utilizabile farmaceutic. Astfel, compuşii prezentei invenţii care conţin grupări acide pot fi utilizaţi conform invenţiei, de exemplu, ca săruri de metale alcaline, săruri de metale alcalino-pământoase sau săruri de amoniu. Exemple mai precise de astfel de săruri includ săruri de sodiu, săruri de potasiu, săruri de calciu, săruri de magneziu sau săruri cu amoniac sau amine organice cum ar fi, de exemplu, etilamină, etanolamină, trietanolamină sau aminoacizi. Compuşii prezentei invenţii care conţin una sau mai multe grupări bazice, adică grupări care pot fi protonate, pot fi utilizaţi conform invenţiei sub forma sărurilor lor de adiţie cu acizi anorganici sau organici. Exemple de acizi potriviţi includ acid clorhidric, bromură de hidrogen, acid fosforic, acid sulfuric, acid azotic, acid metansulfonic, acid p-toluensulfonic, acizi naftalendisulfonic, acid oxalic, acid acetic, acid tartric, acid lactic, acid salicilic, acid benzoic, acid formic, acid propionic, acid pivalic, acid dietilacetic, acid malonic, acid succinic, acid pimelic, acid fumaric, acid maleic, acid malic, acid sulfaminic, acid fenilpropionic, acid gluconic, acid ascorbic, acid izonicotinic, acid citric, acid adipic, şi alţi acizi cunoscuţi persoanei de specialitate în domeniu. Dacă compuşii prezentei invenţii conţin simultan grupări acide şi bazice în moleculă, invenţia mai include, pe lângă formele de sare menţionate, săruri interioare sau betaine (zwitterioni). Sărurile respective pot fi obţinute prin metode obişnuite care sunt cunoscute persoanei de specialitate în domeniu, cum ar fi, de exemplu, prin punerea în contact a acestora cu un acid sau o bază organică sau anorganică într-un solvent sau dispersant, sau prin schimb de anioni sau schimb de cationi cu alte săruri. Prezenta invenţie include, de asemenea, toate sărurile compuşilor prezentei invenţii care, din cauza compatibilităţii fiziologice scăzute, nu sunt direct adecvate pentru utilizare în produse farmaceutice, dar care pot fi utilizate, de exemplu, ca intermediari pentru reacţii chimice sau pentru prepararea de substanţe farmaceutice. săruri acceptabile.

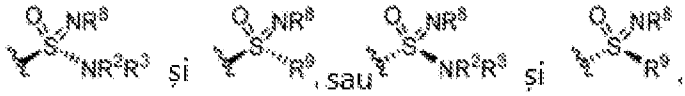
În funcţie de modelul de substituţie, compuşii specifici conform invenţiei pot exista în forme stereoizomerice care fie se comportă ca imagine şi imagine în oglindă (enantiomeri), fie care nu se comportă ca imagine şi imagine în oglindă (diastereomeri). Invenţia se referă atât la enantiomeri sau diastereomeri, cât şi la amestecurile acestora. Ca şi diastereomerii, formele racemice pot fi separate în componente stereoizomeric uniforme într-un mod cunoscut.

Domeniul de aplicare al dezvăluirii (dar nu revendicat) include acei compuşi care sunt transformaţi numai în compuşii activi efectivi din Formulele (**Ia**), (**Ib**), (**IIa**) şi (**IIb**) odată în interiorul organismului (aşa-numitele promedicamente).

Invenţia se referă în special la următoarele exemple de realizare:

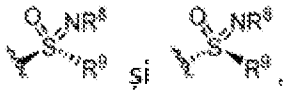
O variantă de realizare preferată în special a invenţiei se referă la compuşi cu formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) *supra,*

în care X este selectat dintre



respectiv; şi în care $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, n, x şi y au semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

O altă variantă de realizare preferată în mod special a invenţiei se referă la compuşi cu Formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) *supra,* în care X este selectat dintre



respectiv; şi în care $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, n, x şi y au semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-o variantă de realizare preferată alternativă în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos

$R^1$

este selectat dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, hidroxi-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, halo-$C_{3-6}$-cicloalchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil şi -NH-$C_{1-6}$-alchil.

Într-un alt exemplu de realizare preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos

$R^1$

este selectat dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, halo-$C_{3-6}$-cicloalchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil şi -NH-$C_{1-6}$-alchil.

Într-un alt exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre variantele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^1$ este $c_{1-6}$-alchil sau $C_{3-6}$-cicloalchil.

Într-un alt exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre variantele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^1$ este metil sau ciclopropil.

Într-o variantă de realizare preferată alternativă în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos

$R^2$

este selectat dintre H, -CN, -$NO_2$, $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, -$NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, $SR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3R^{11}$, $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^3$

este selectat dintre H, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil şi $C_{3-6}$-heterocicloalchil, în care alchil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

sau $R^2$ şi $R^3$ atunci când sunt luaţi împreună cu azotul de care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectat independent din grupul

constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$; şi

$R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$ şi x au semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-un alt exemplu de realizare preferat în combinaţie cu oricare dintre variantele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^2$ şi $R^3$ sunt selectaţi independent dintre H sau $C_{1-3}$-alchil,

sau $R^2$ şi $R^3$ atunci când sunt luate împreună cu azotul de care sunt ataşate completează un inel cu 3 până la 8 atomi.

Într-un exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^2$ şi $R^3$ sunt H.

Într-o variantă de realizare preferată alternativă în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos

$R^8$

este selectat dintre H, -CN, -$NO_2$, $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, -$NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, $COR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3H$, $PO(OH)_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$ , $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$; şi

$R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$şi x

au sensul definit în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-un exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^8$ este selectat dintre H, -CN, -$NO_2$, $C_{1-3}$-alchil, -$C(=O)R^{11}$ sau -C(=O)-O-$R^{11}$ cu $R^{11}$ fiind $C_{1-4}$-alchil (liniar sau ramificat).

Într-un exemplu de realizare cel mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^8$ este selectat din H.

Într-o variantă de realizare preferată alternativă în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos

$R^9$

este selectat din $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, -$NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, $SR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3R^{11}$, $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$; şi

$R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$şi x

au sensul definit în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-un exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos

$R^9$

este selectat din $C_{1-10}$-alchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, în care alchil, alchilen, cicloalchil şi heterocicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din oxo, CN, -$NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen; şi

$R^{11}$
are sensul definit în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-un exemplu de realizare chiar mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos
$R^9$
este selectat din $C_{1-4}$-alchil şi $C_{3-6}$-cicloalchil, în care alchil şi cicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din fluor sau metil.

Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^9$ este selectat dintre metil, etil, izopropil şi ciclopropil.

Într-un exemplu de realizare cel mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^9$ este selectat dintre metil şi ciclopropil.

O altă variantă de realizare a invenţiei se referă la compuşi cu formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) *supra* în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos, în care
$R^4$
este selectat din $C_{1-6}$-alchil, $C_{1-6}$-acil, $C_{3-8}$-cicloalchil şi $C_{3-8}$-heterocicloalchil, în care alchil, acil, alchenil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil;
$R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$
sunt selectaţi în mod independent dintre H şi $C_{1-3}$-alchil;
sau $R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$
în mod independent, atunci când sunt luaţi împreună cu carbonul la care sunt ataşaţi, completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, OH, oxo, Me (-$CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$;
sau $R^5$ şi $R^{5'}$ şi $R^6$ şi $R^{6'}$
independent atunci când sunt luaţi împreună cu cei doi atomi de carbon adiacente la care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, OH, oxo, Me (-$CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$;
$R^7$
este selectat dintre un aril cu 6 membri şi un heteroaril cu 5 sau 6 atomi, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halogen, OH, Me (-$CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$ şi substituit cu aril cu 6 membri şi heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN,-$NO_2$, OH, $R^{13}$, $OR^{13}$, $CO_2R^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$; $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $SO_y$-halo-$C_{1-6}$-alchil, $SR^{11}$, $SO_XR^{13}$, $SO_3R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;
şi în care substituenţii rămaşi au semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-un alt exemplu de realizare preferat în combinaţie cu oricare dintre variantele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^4$ este selectat din $C_{1-6}$-alchil, $C_{1-6}$-acil, $C_{3-8}$-cicloalchil şi $C_{3-8}$-heterocicloalchil, în care alchil, acil, alchenil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil.

Într-un exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^4$ este selectat din $C_{1-3}$-alchil şi halo-$C_{1-3}$-alchil.

Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^4$ este selectat dintre Me (-$CH_3$).

Într-o variantă de realizare preferată alternativă în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^5$ şi $R^6$ şi $R^5$„şi R6” sunt selectaţi în mod independent dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, $NH_2$, $NHC_{1-6}$-alchil, $N(C_{1-6}$-alchil$)_2$, $C_{0-6}$-alchilen-$C(=O)NH_2$;
sau $R^5$ şi $R^6$ şi $R^5$„şi R6” independent atunci când sunt luaţi împreună cu carbonul la care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

sau $R^5$ şi $R^{5'}$ şi $R^6$ şi $R^{6'}$în mod independent, atunci când sunt luaţi împreună cu cei doi atomi de carbon adiacente de care sunt ataşaţi, completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi, opţional, conţine 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$.

Într-un exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$ sunt selectaţi în mod independent dintre H, $C_{1-3}$-alchil şi halo-$C_{1-3}$-alchil.

Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$ sunt hidrogeni.

Într-o variantă de realizare preferată alternativă în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos, n este selectat dintre 0 şi 1.

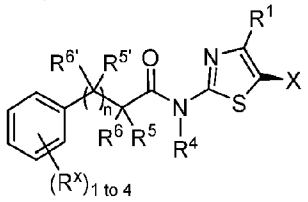
Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos, n este 0.

Într-un alt exemplu de realizare preferat alternativ în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^7$ este selectat dintre un aril cu 6 membri şi un heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $C_{1-6}$-alchil, O-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, O-$C_{3-6}$-cicloalchil, $C_{3-6}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-6}$-heterocicloalchil, $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $CO_2H$, C(=O)O-$C_{1-6}$-alchil, aril cu 6 până la 10 atomi, heteroaril cu 5 sau 10 atomi, O-(aril cu 6 până la 10 atomi) şi O-(heteroaril cu 5 sau 10 atomi), în care alchil, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $R^{13}$, $OR^{13}$, $CO_2R^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$; $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $SO_y$-halo-$C_{1-6}$-alchil, $SR^{11}$, $SO_XR^{13}$, $SO_3R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$; şi $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, x şi y au semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

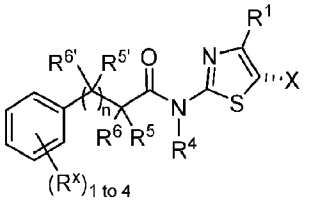
Într-un exemplu de realizare mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^7$ este selectat dintre un aril cu 6 membri şi un heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, OH, Me ($-CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$ şi substituit cu aril cu 6 membri şi heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $R^{13}$, $OR^{13}$, $CO_2R^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$; $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $SO_y$-halo-$C_{1-6}$-alchil, $SR^{11}$, $SO_XR^{13}$, $SO_3R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$; şi $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, x şi y au semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici.

Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^7$ este selectat dintre un aril cu 6 membri şi un heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, OH, Me ($-CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$ şi substituit cu aril cu 6 membri şi heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, OH, Me ($-CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$.

O altă variantă de realizare a invenţiei se referă la compuşi cu formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) *supra* în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos, în care $R^7$ este fenil, opţional substituit cu 1 până la 4 substituenţi ($R^X$), care au independent semnificaţia definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici pentru posibilii substituenţi ai lui $R^7$, şi care sunt reprezentate prin Formula (**IIa**) şi (**IIb**):




(**IIa**)




(**IIb**)

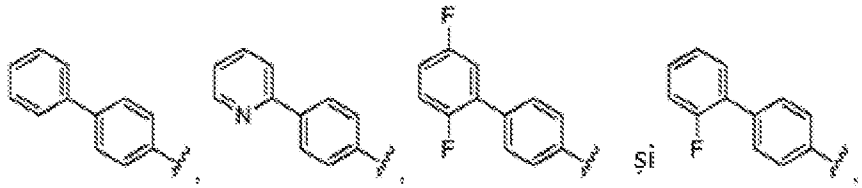
Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^7$ este selectat dintre un fenil, care este opţional substituit cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre F, Cl, OH, Me ($-CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$ şi substituit cu aril cu 6 membri şi heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care aril şi heteroaril

sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre F, CI, OH, Me(-$CH)_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$.

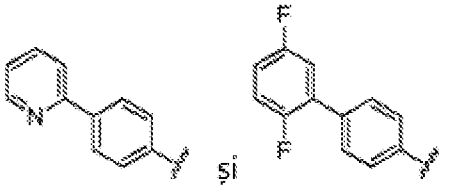
Într-o variantă de realizare şi mai preferată în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^7$ este selectat dintr-un fenil nesubstituit, care este substituit cu fenil sau piridil, în care fenil sau piridil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre F, CI, OH, Me (-$CH)_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$.

Într-un exemplu de realizare cel mai preferat în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos $R^7$ este selectat dintre un fenil nesubstituit, care este substituit cu fenil sau piridil, în care fenil sau piridil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi dintre F, Me (-$CH_3$), OMe (-O-$CH_3$), $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$.

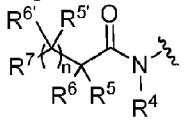
Un exemplu de realizare şi mai preferat al invenţiei se referă la compuşi cu formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) şi/sau (**IIa**) şi/sau (**IIb**) *supra* în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos, în care $R^7$ este selectat din grupul format din



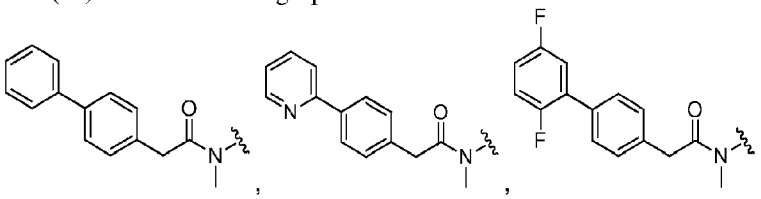
precum de preferat din



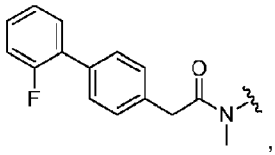
O altă variantă de realizare preferată a invenţiei se referă la compuşi cu formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) *supra* în combinaţie cu oricare dintre exemplele de realizare de mai sus sau de mai jos, în care grupul



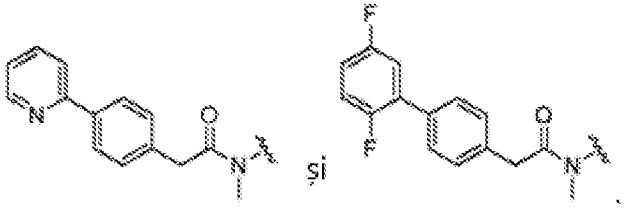
în Formula (**Ia**) şi/sau (**Ib**) este selectat din grupul format din



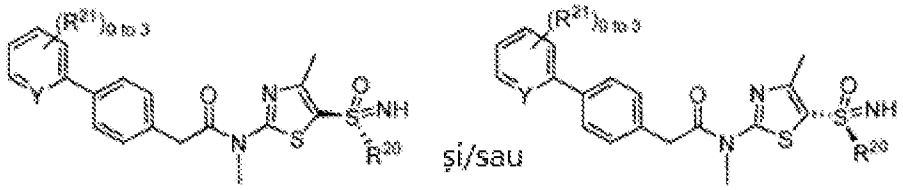
şi



de preferat din

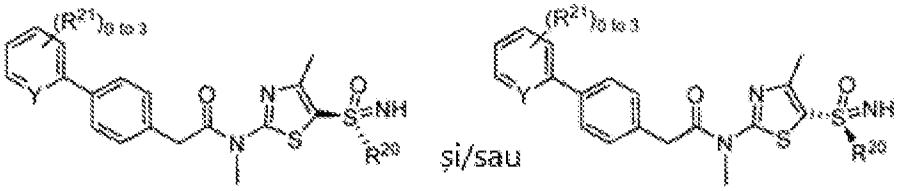


Într-o altă variantă de realizare preferată, Formula (**Ia**) sau (**Ib**) este selectat din



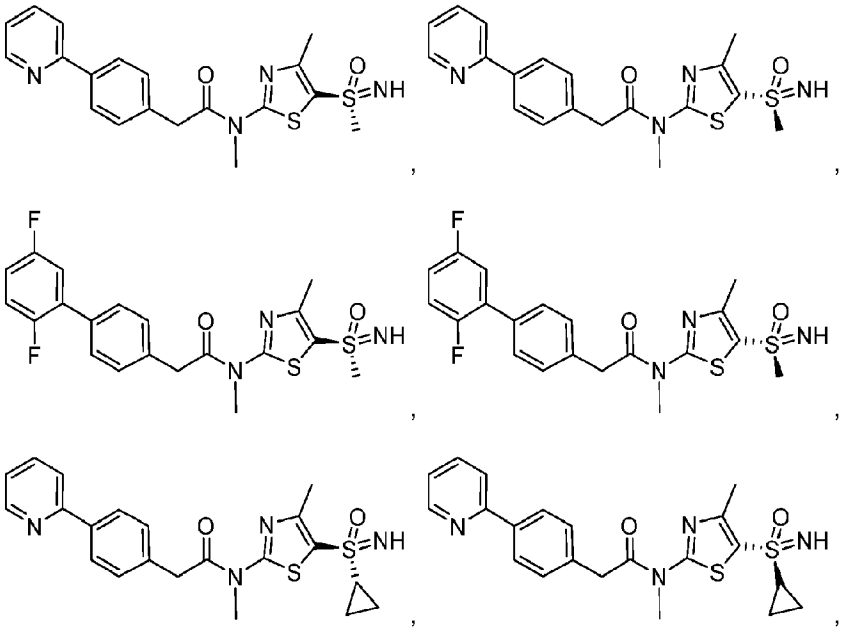
în care
$R^{20}$
este selectat din $C_{1-4}$-alchil şi $C_{3-6}$-cicloalchil, în care alchil şi cicloalchil este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din F sau Me;
$R^{21}$
este selectat dintre F, CI, OH, Me, OMe, $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$; şi
Y
este selectat dintre azot sau carbon.

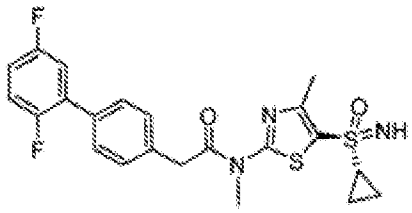
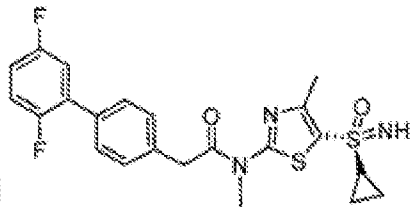
Într-o formă de realizare mai preferată Formula (**Ia**) sau (**Ib**) este selectat din



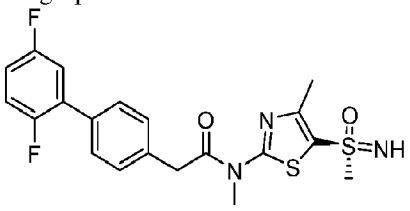
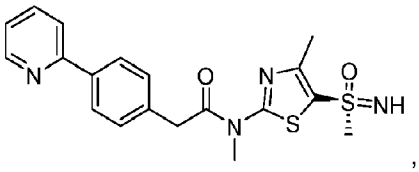
în care
$R^{20}$
este selectat dintre metil, etil, izopropil şi ciclopropil;
$R^{21}$
este selectat dintre F, CI, metil, $CHF_2$, $CF_3$; şi
Y
este selectat dintre azot sau carbon.

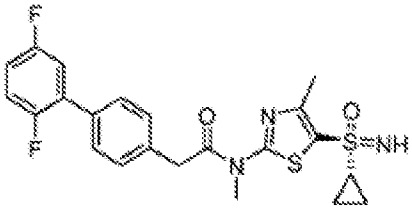
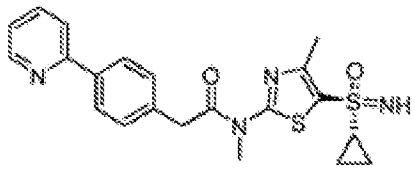
Într-o altă variantă de realizare preferată, compuşii conform formulei (**Ia**) şi/sau (**Ib**) sunt selectate dintre



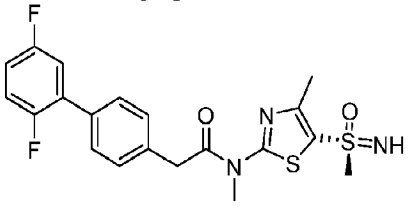
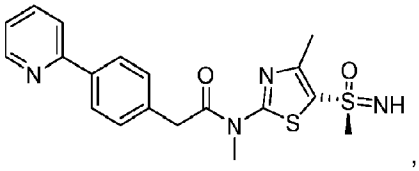

şi


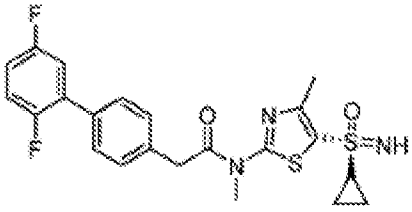
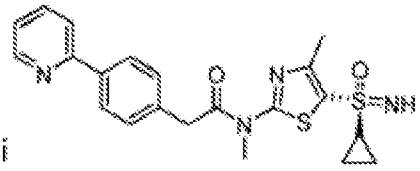
Un alt aspect al prezentei invenţii se referă la compuşii conform formulei (**Ia**), care sunt selectate din grupul format din


,

,


şi


Un alt aspect al prezentei invenţii se referă la compuşii conform formulei (**Ib**), care sunt selectate din grupul format din


,

,


şi


Într-o altă variantă de realizare preferată, compuşii conform formulei (**Ia**) şi/sau (**Ib**) sunt selectate dintre

(-)-*N*-Metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă,

(-)-(*S*)-2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamidă,

(-)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-*N*-metil-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă şi

(-)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metilacetamidă.

Într-o altă variantă de realizare preferată, compuşii conform formulei (**Ia**) şi/sau (**Ib**) sunt selectate dintre

(-)-*N*-Metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă.

Într-o altă variantă de realizare preferată, compuşii conform formulei (**Ia**) sau (**Ib**) sunt selectate dintre

(-)-(*S*)-2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamidă.

Într-o altă variantă de realizare preferată, compușii conform formulei (**Ia**) sau (**Ib**) sunt selectate dintre
(-)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-*N*-metil-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă.

Într-o altă variantă de realizare preferată, compușii conform formulei (**Ia**) sau (**Ib**) sunt selectate dintre
(-)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metilacetamidă.

**Prepararea enantiomerilor**

Enantiomerii conform prezentei invenții pot fi preparați prin separarea și izolarea compușilor stereoselectivi respectivi din produșii rezultați din căile de sinteză nestereoselectivă, cuprinzând astfel un amestec al respectivilor enantiomeri, prin HPLC preparativă pe o coloană chirală, cum ar fi de ex. descrise în exemplele 7, 7a, 7b și 7c de mai jos.

Mai mult, este posibil să se prepare enantiomerii așa cum este descris aici prin sinteză stereoselectivă și, dacă este necesar, HPLC preparativă ulterioară pe o coloană chirală sau precipitare cu compuși chirali etc.

Mai mult, este posibil să se prepare enantiomerii așa cum este descris aici prin căi de sinteză stereoselectivă. Cei mai obișnuiți compuși de sulf chirali, tetracoordonați sunt sulfoximinele care apar în mod formal din sulfonele acriale, nesimetrice, prin înlocuirea unuia dintre cei doi atomi de oxigen cu azotul imino. În consecință, înlocuirea ambilor atomi de oxigen din sulfonele nesimetrice cu diferite grupări imino conduce la alte structuri chirale, tetracoordonate, și anume sulfodiimide. De interes este că s-au obținut, de asemenea, cloruri de sulfonimidoil chirale, optic active. Datorită prezenței unei grupări scindabile bune, aceste cloruri sunt substraturi excelente pentru reacția de substituție nucleofilă și oferă într-un mod stereoselectiv foarte selectiv esterii și amidele corespunzătoare.

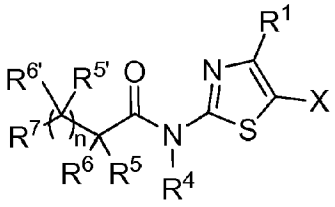
Sinteza de sulfoximine optic active este de asemenea posibilă din sulfoxizi optic activi.

Evaluarea Chim. Lett. 2004:33,482 rezumă căile pentru sinteza sulfoximinelor. O publicație recentă în Angew. Chim. Int. Ed. 2016:55,7203 rezumă stadiul tehnicii de sinteză a sulfoximinelor.

Sinteza chirală a sulfoximinelor poate fi realizată prin oxidarea sulfoxizilor chirali ușor disponibili (de ex. Org. Lett. 2006:8,2349) sau prin rezoluția chirală a unui intermediar racemic sau compus final racemic prin tartrat (de ex. WO2012038411) sau cu acid camforsulfonic (de ex. Tetraedru: Asymm. 2001:12,1255).

Astfel, într-un alt aspect, prezenta invenție se mai referă la un procedeu de preparare a compușilor conform formulei (**Ia**) și/sau (**Ib**) *supra,* cum ar fi în special compușii conform oricăreia dintre exemplele de realizare descrise mai sus, procedeul cuprinzând etapele

1. a) furnizarea unui amestec care cuprinde compușii cu formulele (**Ia**) și (**Ib**), acest amestec fiind reprezentat de formula generală (**I**):



(**I**)

,

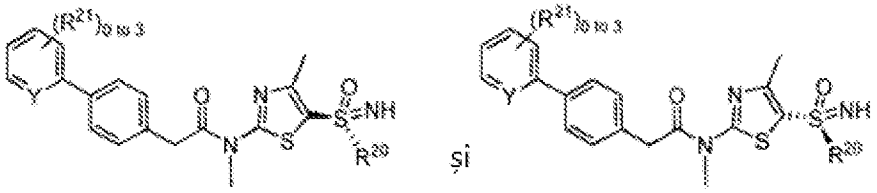
și

2. b) separarea și izolarea compușilor cu formula (**Ia**) și/sau (**Ib**) folosind HPLC pe o coloană chirală;

în care în formula (**I**) substituenții au semnificația așa cum este definită în exemplele de realizare descrise *supra.*

Este clar pentru o persoană de specialitate că, în procedeul prezentei invenții, substituenții cu Formula (**I**) au semnificația particulară, corespunzătoare semnificației oricărei concretizări particulare așa cum este definită *supra.*

Într-o formă de realizare mai preferată Formula (**Ia**) și/sau (**Ib**) este selectat din



iar în etapa b) separarea pe o coloană chirală oferă (-)-enantiomer pur.

Într-un alt aspect, prezenta invenţie se referă la un procedeu de preparare a compuşilor conform formulei (**Ia**) şi/sau (**Ib**) *supra,* cum ar fi în special compuşii conform oricăreia dintre exemplele de realizare descrise mai sus prin sinteză stereoselectivă şi, opţional, HPLC preparativă ulterioară pe o coloană chirală sau precipitare cu compuşi chirali.

În consecinţă, într-un alt aspect, prezenta invenţie se referă la compuşii obţinuţi prin oricare dintre procedeele descrise aici.

Un alt aspect al prezentei invenţii se referă la compuşii din oricare dintre exemplele de realizare descrise mai sus, precum şi la compuşii obţinuţi prin oricare dintre procedeele prezentei invenţii pentru utilizare ca medicament.

În particular invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia unei boli sau tulburări asociate cu infecţii virale.

Mai specific, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii pentru utilizare în tratamentul şi profilaxia unei boli sau tulburări asociate cu infecţii virale cauzate de virusuri de tip sălbatic sau modificaţi genetic care codifică o helicază şi/sau primază prin inhibarea helicazei şi/sau sau enzime primaze.

Mai specific, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii pentru utilizare în tratamentul şi profilaxia unei boli sau tulburări asociate cu infecţii virale cauzate de virusuri de tip sălbatic sau modificaţi genetic, a căror acid nucleic codifică o helicază şi/sau primază şi înrudite. enzimele pot fi inhibate de către compuşii menţionaţi la concentraţii sub 100 µM *in vitro.*

Mai în special, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia unei boli sau tulburări, care este asociată cu infecţii virale cauzate de virusurile herpesului, cum ar fi în special de virusurile herpes simplex sau mai particular de HHV1. numit HSV-1 şi/sau HHV2 denumit şi HSV-2.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia bolilor neurodegenerative cauzate de virusuri, cum ar fi în special boala Alzheimer.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii pentru utilizarea în tratamentul şi profilaxia infecţiilor cu herpes, în special infecţiile cu herpes simplex la pacienţii care prezintă boală herpestică, cum ar fi herpesul labial, herpesul genital şi keratita asociată herpesului, Boala Alzheimer, encefalita, pneumonia, hepatita sau excreţia virală fiind un risc de transmitere; la pacienţii cu un sistem imunitar suprimat, cum ar fi pacienţii cu SIDA, pacienţii cu cancer, pacienţii cu o imunodeficienţă genetică sau moştenită, pacienţii transpanţi; la nou-născuţi şi sugari; la pacienţii herpes-pozitivi, în special pacienţii cu herpes-simplex-pozitivi, pentru suprimarea recurenţei sau a excreţiei virale (terapie de supresie); pacienţi, în special la pacienţi cu herpes pozitiv, în special pacienţi cu herpes simplex pozitiv, care sunt rezistenţi la terapia antiviral nucleozidic, cum ar fi aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir sau rezistenţi la foscarnet sau cidofovir.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii, care sunt caracterizaţi printr-o valoare $IC_{50}$ (HSV-1/Vero) într-o analiza a selectivităţii activităţii *in vitro* a HSV-1 pe celule Vero aşa cum este descris în exemplele prezentei invenţii de preferinţă $IC_{50}$ sub 100 µM, mai preferabil $IC_{50}$ sub 10 µM şi IC foarte preferabil$_{50}$ sub 1 µM.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la compuşii descrişi ai prezentei invenţii, care sunt caracterizaţi printr-o valoare $ED_{50}$ într-un model animal *in vivo* aşa cum este descris în exemplele prezentei invenţii, de preferinţă $ED_{50}$ de mai puţin de 10 mg/kg pentru HSV-1, mai preferabil de mai puţin de 5 mg/kg pentru HSV-1, şi foarte particular preferabil de mai puţin de 2 mg/kg pentru HSV-1.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la compuşii descrişi, care sunt caracterizaţi prin faptul că nu prezintă sau prezintă o inhibare redusă a anhidrazei carbonice, în special o inhibare a anhidrazei carbonice I şi/sau anhidrazei carbonice II. În sensul prezentei invenţii, nicio inhibare a anhidrazei carbonice sau redusă este definită în mod particular de valori $IC_{50}$ (concentraţie inhibitoare) într-un test de activitate a anhidrazei carbonice II conform R. Iyer şi colab. J. Biomol. Ecran. 2006:11,782 şi/sau într-un test al activităţii anhidrazei carbonice I conform A. R. Katritzky şi colab. J. Med. Chim. 1987:30,2058 de $IC_{50}$ > 2,0 µM, de preferinţă > 3,0 µM, mai preferabil > 5,0 µM. Chiar şi mai preferabil, inhibarea anhidrazei carbonice lipsa sau redusă în sensul prezentei invenţii este definită în mod particular de $IC_{50}$-valori (concentraţie inhibitoare) într-un test al activităţii anhidrazei carbonice umane II aşa cum este descris în detaliu în Exemplele prezentei invenţii de $IC_{50}$ > 2,0 µM, de preferinţă > 3,0 µM, mai preferabil > 5,0 µM şi cel mai preferabil > 10 µM.

Compuşii prezentei invenţii sunt luaţi în considerare pentru utilizarea în profilaxia şi tratamentul afecţiunilor şi bolilor respective la oameni precum şi la animale. În consecinţă, invenţia se referă la utilizarea compuşilor prezentei invenţii aşa cum este descris aici pentru prepararea unui medicament.

Mai mult, invenţia se referă la o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu infecţii virale, cum ar fi o boală sau tulburare, care este asociată cu infecţii virale cauzate de virusurile herpesului, cum ar fi în special de virusurile herpes simplex, precum şi o metodă de tratare a bolilor neurodegenerative cauzate de viruşi, cum ar fi, în special, boala Alzheimer, metodele menţionate cuprinzând administrarea unui om sau animal care are nevoie de aceasta a unei cantităţi eficiente dintr-un compus din prezenta invenţie sau dintr-o compoziţie care cuprinde compuşii din prezenta invenţie aşa cum este descris. aici.

În utilizare practică, compuşii utilizaţi în prezenta invenţie pot fi combinaţi ca ingredient activ într-un amestec intim cu un purtător farmaceutic conform tehnicilor convenţionale de combinare farmaceutică. Purtătorul poate lua o mare varietate de forme în funcţie de forma de preparat dorită pentru administrare, de exemplu, orală sau parenterală (inclusiv intravenoasă). La prepararea compoziţiilor pentru forma de dozare orală, poate fi folosit oricare dintre mediile farmaceutice uzuale, cum ar fi, de exemplu, apă, glicoli, uleiuri, alcooli, agenţi de aromatizare, conservanţi, agenţi de colorare şi altele asemenea, în cazul preparatelor lichide orale. , cum ar fi, de exemplu, suspensii, elixiruri şi soluţii; sau purtători cum ar fi amidon, zaharuri, celuloză microcristalină, diluanţi, agenţi de granulare, lubrifianţi, lianţi, agenţi de dezintegrare şi alţii asemenea, în cazul preparatelor solide orale, cum ar fi, de exemplu, pulberi, capsule şi tablete tari şi moi, cu solidul preparatele orale fiind preferate preparatelor lichide.

Datorită uşurinţei lor de administrare, tabletele şi capsulele reprezintă cea mai avantajoasă formă de unitate de dozare orală, caz în care sunt utilizaţi în mod evident purtători farmaceutici solizi. Dacă se doreşte, tabletele pot fi acoperite prin tehnici apoase sau neapoase standard. Astfel de compoziţii şi preparate ar trebui să conţină cel puţin 0,1 procente de compus activ. Procentul de compus activ din aceste compoziţii poate fi, desigur, variat şi poate fi în mod convenabil între aproximativ 2 procente până la aproximativ 60 procente din greutatea unităţii. Cantitatea de compus activ din astfel de compoziţii utile din punct de vedere terapeutic este astfel încât se va obţine o doză eficientă. Compuşii activi pot fi, de asemenea, administraţi intranazal ca, de exemplu, picături lichide sau spray sau ca picături pentru ochi.

Tabletele, pilulele, capsulele şi altele asemenea pot conţine, de asemenea, un liant cum ar fi gumă tragacant, salcâm, amidon de porumb sau gelatină; excipienţi cum ar fi fosfat dicalcic; un agent de dezintegrare cum ar fi amidon de porumb, amidon de cartofi, acid alginic; un lubrifiant cum ar fi stearat de magneziu; şi un agent de îndulcire cum ar fi zaharoză, lactoză sau zaharină. Când o formă de unitate de dozare este o capsulă, aceasta poate conţine, în plus faţă de materialele de tipul de mai sus, un purtător lichid, cum ar fi un ulei gras.

Diferite alte materiale pot fi prezente ca acoperiri sau pentru a modifica forma fizică a unităţii de dozare. De exemplu, tabletele pot fi acoperite cu şelac, zahăr sau ambele. Un sirop sau elixir poate conţine, în plus faţă de ingredientul activ, zaharoză ca agent de îndulcire, metil şi propilparabeni ca conservanţi, un colorant şi o aromă precum aromă de cireşe sau portocale.

Compuşii utilizaţi în prezenta invenţie pot fi, de asemenea, administraţi parenteral. Soluţiile sau suspensiile acestor compuşi activi pot fi preparate în apă amestecată corespunzător cu un agent activ de suprafaţă cum ar fi hidroxi-propilceluloza. Dispersiile pot fi, de asemenea, preparate în glicerol, polietilen glicoli lichizi şi amestecuri ale acestora în uleiuri. În condiţii obişnuite de depozitare şi utilizare, aceste preparate conţin un conservant pentru prevenirea creşterii microorganismelor.

Formele farmaceutice adecvate pentru utilizare injectabilă includ soluţii sau dispersii apoase sterile şi pulberi sterile pentru prepararea extemporanee a soluţiilor sau dispersiilor injectabile sterile. În toate cazurile, forma trebuie să fie sterilă şi trebuie să fie fluidă în măsura în care există posibilitatea de a utiliza seringarile. Trebuie să fie stabil în condiţiile de fabricaţie şi depozitare şi trebuie păstrat împotriva acţiunii contaminante a microorganismelor precum bacteriile şi ciupercile. Purtătorul poate fi un solvent sau un mediu de dispersie care conţine, de exemplu, apă, etanol, poliol (de exemplu, glicerol, propilen glicol şi polietilen glicol lichid), amestecuri adecvate ale acestora şi uleiuri vegetale.

Poate fi utilizată orice cale de administrare adecvată pentru a furniza unui mamifer, în special un om, o doză eficientă dintr-un compus al prezentei invenţii. De exemplu, pot fi utilizate orale, rectale, topice, parenterale (inclusiv intravenoase), oculare, pulmonare, nazale şi altele asemenea. Formele de dozare includ tablete, pastile, dispersii, suspensii, solutii, capsule, creme, unguente, aerosoli si altele asemenea. De preferinţă, compuşii prezentei invenţii sunt administraţi oral sau ca picături pentru ochi, mai preferabil compuşii prezentei invenţii sunt administraţi oral.

Doza eficientă de ingredient activ utilizat poate varia în funcţie de compusul particular utilizat, modul de administrare, starea care este tratată şi severitatea stării care este tratată. O astfel de doză poate fi stabilită cu uşurinţă de către o persoană de specialitate în domeniu.

Compuşii prezentei invenţii pot fi de asemenea prezenţi în combinaţie cu alte ingrediente active, în special cu unul sau mai multe ingrediente active care prezintă efecte avantajoase în tratamentul oricăreia dintre tulburările sau bolile descrise aici. În mod deosebit, compuşii prezentei invenţii sunt

prezenţi într-o compoziţie în combinaţie cu cel puţin o altă substanţă activă care este eficientă în tratarea unei boli sau afecţiuni asociate cu infecţii virale (compuşi activi antivirali), de preferinţă o boală sau o tulburare asociată cu infecţii virale cauzate de virusurile herpetice, cum ar fi în special de virusurile herpes simplex, în legătură cu aşa-numita terapie combinată. Cel puţin o substanţă activă suplimentară care este eficientă în tratarea unei boli sau afecţiuni asociate cu infecţii virale (compuşi activi antivirali) sunt selectate de preferinţă din grupul constând din medicamente nucleozidice cum ar fi aciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, famciclovir şi trifluridină, precum şi ca compuşi cum ar fi foscarnet şi cidofovir sau esterul său cidofovir [(S)-HPMPC] purtând o porţiune hexaetilenglicol.

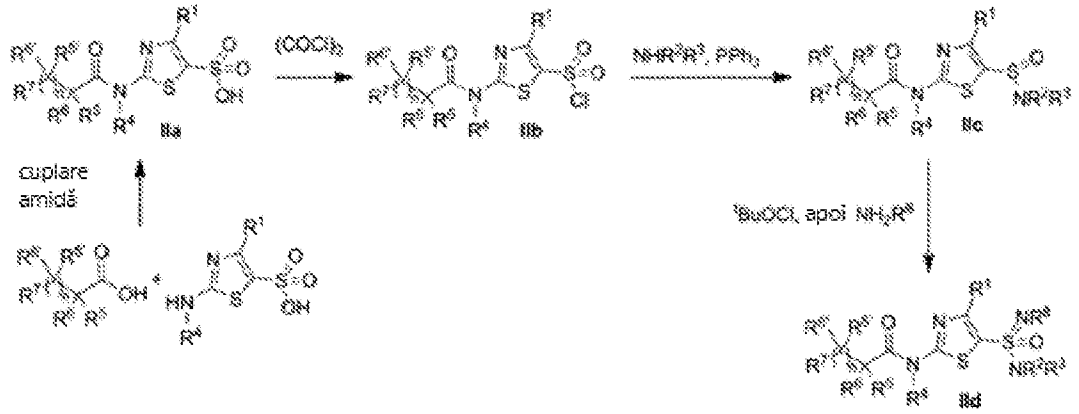
În consecinţă, prezenta invenţie se mai referă la o compoziţie farmaceutică care cuprinde unul sau mai mulţi dintre noii compuşi ai prezentei invenţii aşa cum sunt descrişi aici şi cel puţin un purtător şi/sau excipient acceptabil farmaceutic şi/sau cel puţin o substanţă activă suplimentară care este eficientă în tratarea o boală sau tulburare asociată cu infecţii virale (compuşi activi antivirali).

**PARTEA EXPERIMENTALĂ**

Amestecuri care cuprind compuşii prezentei invenţii conform formulei (**Ia**) şi (**Ib**) şi aşa cum este descris în oricare dintre exemplele de realizare de mai sus, utilizat în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, poate fi preparat printr-o combinaţie de metode cunoscute în domeniu, inclusiv procedurile descrise în Schemele I până la III din cerere internaţională nepublicată PCT/EP2017/058077 şi cuprinzând detalii suplimentare, aşa cum sunt prezentate mai jos.

Sinteza blocului acid $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ poate fi făcut aşa cum este descris în WO2001/47904 şi cuplat la blocul de construcţie de tiazol corespunzător.

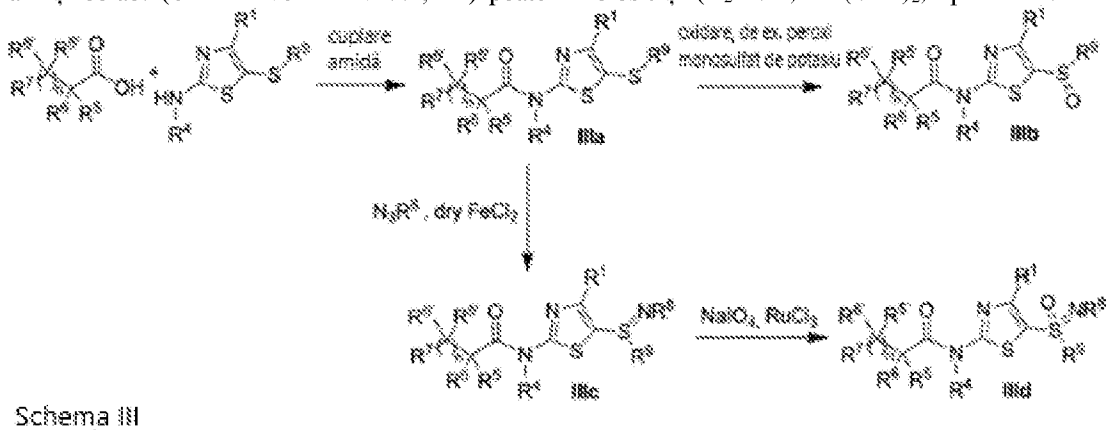
Cuplajul blocului de construcţie acid $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ cu tiazol substituit cu acid 5-sulfonic poate oferi intermediar **IIa** (Schema II), care poate fi transformată în clorură de sulfonil **IIb** prin tratarea cu clorură de oxalil. Reacţia acestui intermediar cu $NHR^2R^3$ şi trifenilfosfina dau compusul ţintă **IIc**, care în final poate fi oxidat de ex. cu *tert*-butilhipoclorit în prezenţa $NH_2R^8$ pentru a furniza compus ţintă **IId**. O cale alternativă către derivate **capac** utilizarea sulfonimidelor uşor disponibile este descrisă de Y. Chen şi colab. (RSC Advances 2015:5,4171) prin substituirea nucleofilă a clorurii de sulfonimidoil formată *in situ* cu diferite amine. Rute suplimentare pentru derivate **IId** sunt descrise în Angew. Chim. Int. Ed. 2013:52,9399 şi ChemMedChem 2013:8,1067.




Schema II

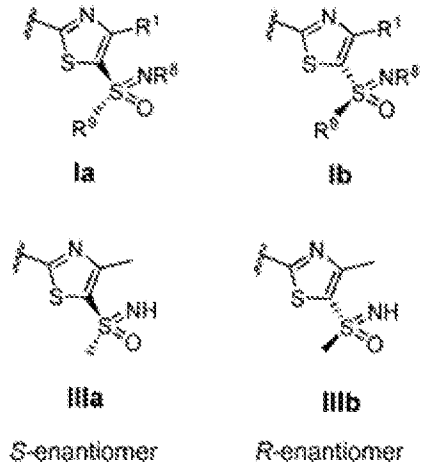
Cuplajul blocului de construcţie acid $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ cu tiazol 5-alchiltio-substituit poate oferi intermediar **IIIa** (Schema III), care se poate oxida la derivatul alchilsulfinil **IIIb.** De asemenea, oxidarea intermediarului **IIIa** cu derivatul azido $N_3R^8$ şi $FeCl_2$ poate furniza derivat de sulfinimidoil **IIIc,** care se poate oxida în continuare, de ex. cu $NaIO_4/RuCl_3$ pentru a produce derivatul sulfonimidoil **IIId.** În cazul $R^8$ reprezintă un rest ciano, o cale alternativă, aşa cum este prezentată de S. J.

Park şi colab. (*ChemMedChem* **2013**:8,217) poate fi folosit şi ($H_2NCN$, $Phl(OAc)_2$, apoi *meta*CPBA).



Schema III

În toate cazurile $R^2$, $R^3$ sau $R^8$ poate servi ca o grupare protectoare şi poate fi deprotejat similar aşa cum este descris în, de ex. Grupurile de protecţie ale lui Greene în sinteza organică (ISBN: 978-1-118-05748-3). Compuşii invenţiei au un atom de sulf chiral ataşat la inelul tiazol, dând naştere la existenţa a doi enantiomeri, având fie configuraţie R sau S la atomul de sulf şi care fac obiectul prezentei invenţii. În special, acesta este cazul sulfoximinelor S-substituite, aşa cum este prezentat în Schema IV:




Schema IV

Structurile generale ale fragmentelor **Ia** şi **Ib** sunt perechi de enantiomeri. În cazul lui $R^9$ este alchil, de ex. metil şi $R^8$ este un proton, aşa cum este descris în structurile fragmentului **IIIa** şi **IIIb, IIIa** are configuraţia S, **IIIb** are configuraţia R.

Compuşii homochirali conform invenţiei pot fi preparaţi prin separarea amestecului racemic prin cromatografie pe o fază staţionară chirală, de ex. folosind tehnologia HPLC sau SCF cu o fază staţionară chirală adecvată (material de coloană chirală) şi faze mobile adecvate, în condiţii adecvate, cum ar fi debitul, presiunea şi temperatura.

Alternativ, compuşii homochirali ai prezentei invenţii pot fi preparaţi prin rezoluţie clasică, utilizând formarea unei sări diastereomerice adecvate, recristalizarea ulterioară şi eliberarea finală a bazei libere. În plus, un amestec racemic de sulfoximine chirale poate fi dizolvat în enantiomerii săi prin rezoluţie cinetică organocatalitică, aşa cum este descris în J. Am. Chim. Soc. 2016:138,2166.

De asemenea, în mod alternativ, compuşii homochirali ai prezentei invenţii pot fi preparaţi prin sinteze stereoselective, dând naştere la compuşi finali enantioimbogăţiţi care pot fi recristalizaţi pentru a produce compuşi homochirali enantiopuri.

Sinteza de sulfoximine optic active este de asemenea posibilă din sulfoxizi optic activi. Evaluarea Chim. Lett. 2004:33,482 rezumă căile pentru sinteza sulfoximinelor. O publicaţie recentă în Angew. Chim. Int. Ed. 2016:55,7203 rezumă stadiul tehnicii de sinteză a sulfoximinelor.

În schemele de reacţie substituenţii rămaşi pot avea semnificaţia definită în prezenta invenţie.

**Abrevieri**

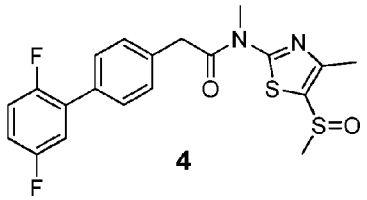
ACN
acetonitril

aq.
apos
DCM
diclormetan
DMF
dimetilformamidă
DMSO
dimetilsulfoxid
EA
acetat etilic
h
ore
HPMC
Hidroxipropilmetilceluloză
IPA
alcool izopropilic
THF
tetrahidrofuran
PE
eter de țiței
rt
temperatura camerei (23°C ± 2°C)
sat.
saturat (apos)

În particular, următorii compuşi iniţiali pot fi preparaţi după cum urmează, putând fi obţinuţi în fiecare caz sub formă de amestecuri (sau racemaţi) cuprinzând stereoizomerii/enantiomerii specifici respectivi, aşa cum se pot obţine prin procedeul prezentei invenţii.

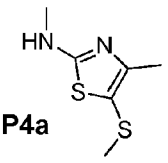
**Sectiunea Experimentala**

**Exemplul 4: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(metilsulfinil) tiazol-2-il)acetamidă**



**4**

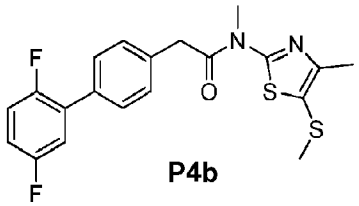
**Pasul 1: *N*,4-dimetil-5-(metiltio)tiazol-2-amină (P4a)**



**P4a**

La o soluţie de 5-bromo-*N* s-a adăugat lent 4-dimetiltiazol-2-amină (2,06 g, 9,95 mmol) în MeOH (20 mL) sub răcire cu gheaţă o soluţie de NaSMe (1,74 g, 24,9 mmol) în MeOH (15 mL). Amestecul a fost încălzit la 60°C şi agitat timp de 2 ore, evaporat şi suspendat în MeCN. După centrifugare, supernatantul a fost separat și evaporat. Solidul obţinut a fost suspendat cu $Et_2O$ și centrifugat pentru a da intermediar **P4a.**

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



**P4b**

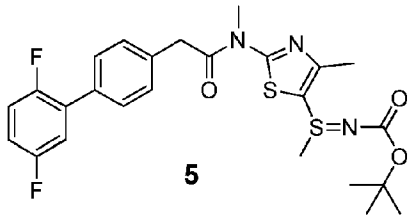
O soluţie de amină **P4a** (994 mg; 5,71 mmol) şi DIPEA (1,89 mL, 11,4 mmol) în DMF (3 mL) a fost răcit la -20°C, apoi o soluţie răcită de 2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil] acid -4-il)acetic (1,56 g, 6,28 mmoli; WO 2003/000259) şi 1-[*bis*(dimetilamino)metilen] -1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat (2,39 g, 6,28 mmol) în DMF (5 mL) s-a adăugat şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, turnat în apă şi extras cu EtOAc (2x). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (2x) şi o soluţie saturată de $NaHCO_3$, uscat peste $Na_2SO_4$, evaporat şi purificat prin cromatografie pe coloană (PE/DCM = 1:0 până la 1:1) pentru a obţine intermediarul **P4b** (625 mg, 27%).

**Etapa 3: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(metilsulfinil)tiazol-2-il)acetamidă (4)**

O soluţie de intermediar **P4b** (1.4 g, 3,46 mmoli) în MeOH (35 ml) a fost răcit la 0°C, apoi a fost adăugat peroximonosulfat de potasiu (1,09 g, 1,77 mmoli) în apă (18 ml) şi soluţia a fost agitată timp de 20 de minute la 0°C, stinsă cu o soluţie $Na_2S_2O_3$ saturată şi extras cu EtOAc (2x). Stratul organic combinat a fost spălat cu apă (2x) şi saramură, uscat pe $Na_2SO_4$, evaporat şi purificat prin cromatografie pe coloană (PE/DCM/MeOH = 1:0:0 până la 1:1:0 până la 0:19:1) pentru a da exemplul **4** (419 mg, 29%). $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 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). MS găsit: 421,3 $[M+H]^+$, 841,5 $[2M+H]^+$.

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerii din acesta.

**Exemplul 5: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metil-*N*-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)sulfinimidoil)tiazol-2-il)acetamidă**

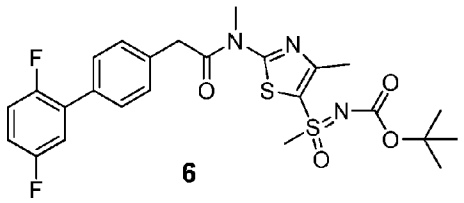


**5**

O soluţie de compus **P4b** (197 mg, 390 µmol) şi *tert*-azidoformiat de butil (277 mg, 1,95 mmoli) în DCM uscat, degazat (1,5 ml) a fost răcit la -20°C sub argon. Apoi $FeCl_2$ anhidru (49 mg, 390 µmol) s-au adăugat şi soluţia s-a lăsat să atingă temperatura camerei şi s-a agitat timp de 4 ore, s-a diluat cu apă şi s-a extras cu EtOAc (2x). Stratul organic combinat a fost spălat cu apă şi saramură, uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a evaporat pentru a se obţine Exemplul **5.** MS găsit: 520,4 $[M+H]^+$.

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerilor din acesta.

**Exemplul 6: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metil-*N*-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)sulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamidă**

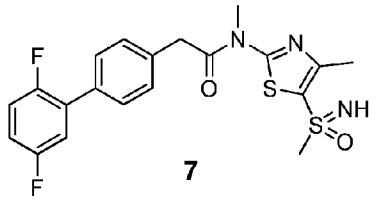


**6**

La o soluţie de compus 5 (100 mg, 193 µmol) în THF (10 ml) s-a adăugat o soluţie de $NaIO_4$ (206 mg, 963 µmol) în apă (3 mL) şi hidrat de clorură de ruteniu (III) în apă (330 µL). După 5 min amestecul a fost diluat cu apă şi EtOAc şi extras cu EtOAc (3x). Stratul organic combinat a fost spălat cu apă şi saramură, uscat pe $Na_2SO_4$, evaporat şi purificat prin HPLC pentru a obţine Exemplul **6.**

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerii din acesta.

**Exemplul 7: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamidă**



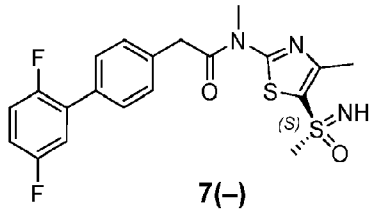
7

La o soluţie de compus **6** în DCM s-a adăugat 50% ap. acid trifluoracetic la -20°C şi amestecul a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei, evaporat şi liofilizat din *tert*-BuOH/$H_2O$ (4:1) pentru a obţine Exemplul 7. $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 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). MS găsit: 436,3 $[M+H]^+$.

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului din prezenta invenţie aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerii de acolo.

**Prepararea enantiomerilor din exemplul 7:**

**Exemplul 7(-): (-)-(*S*)-2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamidă**



7(–)

Compusul din titlu a fost preparat şi caracterizat în continuare prin separarea amestecului racemic 7 prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staţionară Chiralcel OJ-H şi ca fază mobilă 70/30% vol. $CO_2$/MeOH.

Au fost aplicate urmatoarele conditii:

| **Informaţii despre injecţie** | |
|---|---|
| **Ştampila datei injectării** | 6/26/2017 2:52:00 P.M |
| **Volumul de injectare** | 5 |
| **Co-solvent** | MeOH |
| **Coloană** | OJ-H (4,6*100*5um) |
| **Probă** | ZFX-435-M |
| **Eşantionează bine** | P1: 1D |
| **Temperatura coloanei** | 39,3 |
| **Debitul de CO2** | 2,8 |
| **Debitul de co-solvent** | 1,2 |
| **% co-solvent** | 30 |
| **Flux total** | 4 |
| **Presiune frontală** | 157 |
| **Presiunea din spate** | 120 |
| **Cadere de presiune** | 37 |
| **Lungimea de undă de pornire a PDA** | 214 |
| **Lungime de undă oprire PDA** | 359 |

Exemplu **7(-)** este primul enantiomer de eluare (timp de retenţie: 2,4 min, **Figura 1a** şi **1b**). Atribuirea la configuraţia (S) a fost realizată prin analiza cu raze X a Exemplului **8.**

Enantiomerul menționat este în plus caracterizat printr-o rotație optică specifică negativă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ -19° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ: 7,56-7,58 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,72 (s) , 3H), 3,14 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). MS găsit: 436,3 $[M+H]^+$.

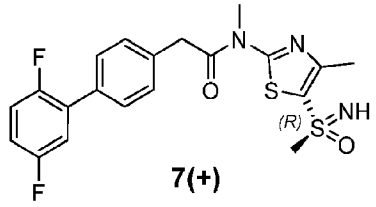
**Separare enantiomerică alternativă pentru Exemplul 7(-):**

Compusul din titlu a fost preparat și caracterizat suplimentar prin separarea amestecului racemic 7 prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staționară OJ 20x250 mm, 10 µm (Daicel) și ca fază mobilă $CO_2$/IPA:ACN= 55/45 și următoarele date suplimentare:

| | |
|---|---|
| Instrument: | SFC-80 (Thar, Ape) |
| Temperatura coloanei: | 35°C |
| Debit: | 80 g/min |
| Presiunea din spate: | 100 bar |
| Lungime de undă de detectare: | 254 nm |
| Durata ciclului: | 4 min |
| Exemplu de soluție: | 60 g dizolvat în 2000 mL IPA |
| Volumul de injectare: | 4,5 mL |

Exemplu **7(-)** este primul enantiomer de eluare (timp de retenție: 3,1 min). Are o rotație optică specifică pozitivă de $[\alpha]^{20}_{589\ nm}$ +3,4° (c = 0,9644 g/100 ml, ACN).

**Exemplul 7(+): (+)-(*R*)-2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamidă**




**7(+)**

Compusul din titlu a fost preparat și caracterizat suplimentar prin separarea amestecului racemic 7, rezultat din Exemplul 7, prin cromatografie chirală SFC, utilizând ca fază staționară Chiralcel OJ-H și ca fază mobilă 70/30% vol. $CO_2$/MeOH.

Au fost aplicate urmatoarele conditii:

| **Informații despre injecție** | |
|---|---|
| **Ștampila datei injectării** | 6/26/2017 2:52:00 P.M |
| **Volumul de injectare** | 5 |
| **Co-solvent** | MeOH |
| **Coloană** | OJ-H (4,6*100*5um) |
| **Probă** | ZFX-435-M |
| **Godeu Probă** | P1: 1D |
| **Temperatura coloanei** | 39,3 |
| **Debitul de CO2** | 2,8 |
| **Debitul de co-solvent** | 1,2 |
| **% co-solvent** | 30 |
| **Flux total** | 4 |
| **Presiune frontală** | 157 |
| **Presiune din spate** | 120 |

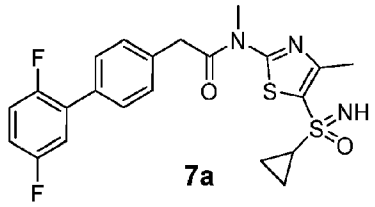
| Informaţii despre injecţie | |
|---|---|
| **Cadere de presiune** | 37 |
| **Lungimea de undă de pornire a PDA** | 214 |
| **Lungime de undă oprire PDA** | 359 |

Exemplu **7(+)** este al doilea enantiomer de eluare (timp de retenţie: 3,2 min, **Figura 1a** şi **1c).** Atribuirea către (*R*)-configurarea a fost realizată prin analiza cu raze X a Exemplului **8.**

Enantiomerul menţionat este caracterizat suplimentar printr-o rotaţie optică specifică pozitivă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +20° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$).

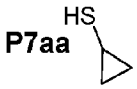
$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ: 7,56-7,58 (m, 2H), ), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,14 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). MS găsit: 436,3 $[M+H]^+$.

**Exemplul 7a: *N*-[5-(Ciclopropilsulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorfenil)fenil]-*N*-metil-acetamidă**




**7a**

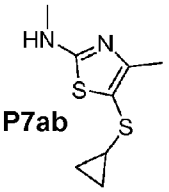
**Pasul 1: Ciclopropanetiol (P7aa)**




**P7aa**

La o soluţie de bromură de ciclopropil magneziu (80 mL, 80 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat sulf (2,56 g, 80 mmol) şi amestecul a fost agitat la reflux timp de 1 oră. După răcire la 0°C, s-a adăugat $LiAlH_4$ (0.76 g, 80 mmol), amestecul s-a agitat la reflux timp de 1 oră, apoi s-a răcit la temperatura camerei. 25% ap. $H_2SO_4$ a fost adăugat lent şi amestecul a fost extras cu $Et_2O$. Faza organică a fost spălată cu apă, $NaHCO_3$ sat. şi saramură şi uscată peste $Na_2SO_4$. Produsul brut **P7aa** a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare.

**Pasul 2: 5-(Ciclopropiltio)-*N*,4-dimetiltiazol-2-amină (P7ab)**




**P7ab**

La o soluţie de 5-bromo-*N*,4-dimetiltiazol-2-amină în DMF (20 mL) (2,5 g, 12,1 mmol), s-a adăugat o soluţie de produs brut **P7aa** din Etapa 1 (80 mmol, th.) şi $K_2CO_3$ (3.3 g, 24,2 mmol) şi amestecul a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite, a fost adăugată apă şi amestecul a fost extras cu EtOAc. Faza organică a fost spălată cu apă şi saramură, uscată pe $Na_2SO_4$, filtrat şi concentrat. Restl a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel pentru a da compusul din titlu (0,60 g, 25%) sub formă de solid.

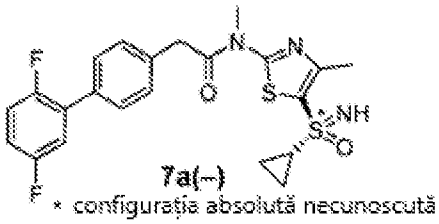
***N*-[5-(Ciclopropilsulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorfenil)fenil]-*N*-metil-acetamidă (7a)**

Exemplu **7a** a fost preparat folosind o metodă similară descrisă pentru exemplul **7,** folosind compus **P7ab** ca materie primă. $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,56-7,54 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 1H), 4,07 (s, 2H) ), 3,73 (s, 3H), 3,22-2,84 (s, br, 1 H), 2,70-2,66 (m, 1 H), 1,41-1,34 (m, 1 H), 1,30-1,21 (m, 1 H), 1,10-1,01 (m, 1 H), 1,00-0,91 (m, 1 H). MS găsit: 461,1 $[M+H]^+$.

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerii din acesta.

**Prepararea enantiomerilor din exemplul compusului 7a:**

**Exemplul 7a(-): (-)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifeni)]-4-il)-*N*-metilacetamidă**




7a(–)

* configurația absolută necunoscută

**Pasul a)**

Amestecul racemic **7a** rezultat din Exemplul 7a, cuprinzând un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi a fost furnizat.

**Pasul b)**

Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic **7a** prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staționară Chiralcel OD-3 și ca fază mobilă 65/35 vol.% $CO_2$/(EtOH/ACN).

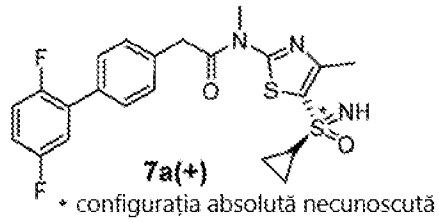
Au fost aplicate urmatoarele conditii:

| | |
|---|---|
| Coloană: | CHIRALCEL OD-3 (4,6*100mm, 3um) |
| Co_solvent | EtOH/ACN |
| Coloana_Temperatura: | 35 |
| Co_Solvent%: | 35 |
| Presiune_Spate: | 2000 psi |
| Debit: | 2 ml/min |
| Proc. Chnl. Descr.: | PDA 280,5 nm (210-400) nm |
| PDA_Start_Lungime undă: | 200 nm |
| PDA_Stop_ Lungime undă: | 400 nm |

Exemplu **7a(-)** este enantiomerul care eluează primul (timp de retenție: 1,8 min, **Figura 2a** și **2b**). Enantiomerul menționat este în plus caracterizat printr-o rotație optică specifică negativă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ -84° (c = 0,5 g/100 ml, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$-22° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,54 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,08 ( s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,06 (s, 1 H), 2,71-2,67 (m, 1 H), 1,41-1,36 (m, 1 H), 1,31-1,26 (m, 1 H), 1,08-1,05 ( m, 1 H), 0,98-0,94-0,91 (m, 1 H). MS găsit: 461,0 $[M+H]^+$.

**Exemplul 7a(+): (+)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metilacetamidă**




7a(+)

* configurația absolută necunoscută

**Pasul a)**

Amestecul racemic **7a** rezultat din Exemplul 7a, care cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi.

**Pasul b)**

Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic 7a prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staționară Chiralcel OD-3 și ca fază mobilă 65/35% vol. $CO_2$/(EtOH/ACN).

Au fost aplicate urmatoarele conditii:

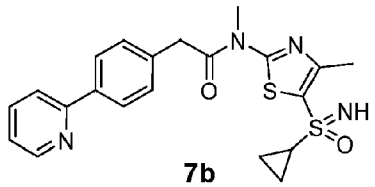
| | |
|---|---|
| Coloană: | CHIRALCEL OD-3 (4,6*100mm, 3um) |
| Co_solvent: | EtOH/CAN |

| | |
|---|---|
| Coloana_Temperatura: | 35 |
| Co_Solvent%: | 35 |
| Presiune_Spate: | 2000 psi |
| Debit: | 2 ml/min |
| Proc. Chnl. Descr.: | PDA 280,5 nm (210-400) nm |
| PDA_Start_Lungime de undă: | 200 nm |
| PDA_Stop_ Lungime de undă: | 400 nm |

Exemplu **7a(+)** este al doilea enantiomer care eluează (timp de retenţie: 2,3 min, **Figura 2a** şi **2c**). Enantiomerul menţionat este caracterizat suplimentar printr-o rotaţie optică specifică pozitivă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +83° (c = 0,5 g/100 ml, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ +23° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,08 ( s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,06 (s, 1 H), 2,71-2,67 (m, 1 H), 1,41-1,36 (m, 1 H), 1,31-1,26 (m, 1 H), 1,08-1,05 ( m, 1 H), 0,98-0,94-0,91 (m, 1 H). MS găsit: 461,0 $[M+H]^+$.

**Exemplul 7b: *N*-[5-(Ciclopropilsulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-*N*-metil-2-[4-(2-piridil)fenil]acetamidă**



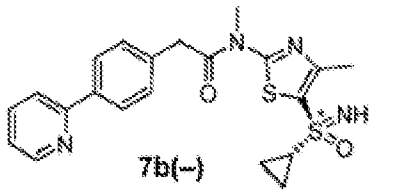
**7b**

Exemplu **7b** a fost preparat similar cu cel descris pentru exemplu **7a** folosind acid 2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetic în locul acidului 2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic. $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,70-8,68 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30- 7,21 (m, 1 H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,06 (s, 1 H), 2,72-2,62 (m, 1 H), 2,63 (s, 3H), 1,42-1,22 (m, 2H), 1,10-0,92 (m, 2H). MS găsit: 427,2 $[M+H]^+$.

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerilor din acesta.

**<u>Prepararea enantiomerilor din exemplul compusului 7b:</u>**

**Exemplul 7b(-): (-)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-*N*-metil-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă**



**7b(–)**

* configuraţia absolută necunoscută

**Pasul a)**

Amestecul racemic **7b** rezultat din Exemplul 7b, cuprinzând un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi a fost furnizat.

**Pasul b)**

Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic **7b** prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staţionară Chiralcel OZ-H şi ca fază mobilă 55/45 vol.% $CO_2$/(IPA/ACN, 3:2).

Au fost aplicate urmatoarele conditii:

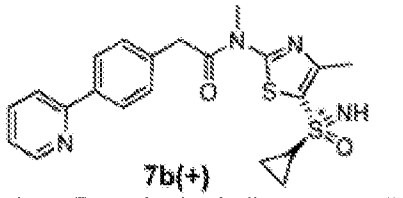
| | |
|---|---|
| **Co-solvent** | IPA:ACN=3:2 |
| **Coloană** | OZ-H 100* Suma 4,6 mm |
| **Probă** | CD-MIX |

| | |
|---|---|
| **Godeu Probă** | P1: 5C |
| **Temperatura coloanei** | 39,9 |
| **Debitul de CO2** | 2,2 |
| **Debitul de co-solvent** | 1,8 |
| **% co-solvent** | 45 |
| **Flux total** | 4 |
| **Presiune frontală** | 156 |
| **Presiune din spate** | 117 |
| **Cadere de presiune** | 39 |
| **Lungimea de undă de pornire a PDA** | 214 |
| **Lungime de undă oprire PDA** | 359 |

Exemplu **7b(-)** este enantiomerul care eluează primul (timp de retenție: 1,8 min, **Figura 3a** și **3b**). Enantiomerul menționat este în plus caracterizat printr-o rotație optică specifică negativă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ -171° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ -24° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ: 8,67-8,66 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36- 7,34 (m, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,22 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 1 H), 2,54 (s, 3H), 1,11-1,07 (m, 1 H), 0,99-0,91 (m, 3H). MS găsit: 427,2 $[M+H]^+$.

**Exemplul 7b(+): (+)-*N*-(5-(Ciclopropansulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-*N*-metil-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă**



**7b(+)**

* configurație absolută necunoscută

**Pasul a)**

Amestecul racemic **7b** rezultat din Exemplul 7b, cuprinzând un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi a fost furnizat.

**Pasul b)**

Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic **7b** prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staționară Chiralcel OZ-H și ca fază mobilă 55/45 vol.% $CO_2$/(IPA/ACN, 3:2).

Au fost aplicate urmatoarele conditii:

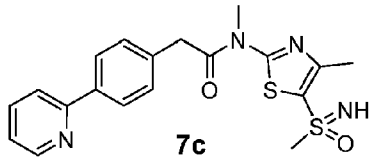
| | |
|---|---|
| **Co-solvent** | IPA:ACN=3:2 |
| **Coloană** | OZ-H 100*4,6 mm Sumă |
| **Probă** | CD-P2 |
| **Godeu Probă** | P1: 5B |
| **Temperatura coloanei** | 40,1 |
| **Debitul de CO2** | 2,2 |
| **Debitul de co-solvent** | 1,8 |
| **% co-solvent** | 45 |
| **Flux total** | 4 |
| **Presiune frontală** | 157 |
| **Presiune din spate** | 118 |

| | |
|---|---|
| **Cadere de presiune** | 39 |
| **Lungimea de undă pornire PDA** | 214 |
| **Lungime de undă oprire PDA** | 359 |

Exemplu **7b(+)** este al doilea enantiomer care eluează (timp de retenţie: 2,8 min, **Figura 3a** şi **3c**). Enantiomerul menţionat este caracterizat suplimentar printr-o rotaţie optică specifică pozitivă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +170° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ +22° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ: 8,67-8,66 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36- 7,34 (m, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,22 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 1 H), 2,54 (s, 3H), 1,11-1,07 (m, 1 H), 0,99-0,91 (m, 3H). MS găsit: 427,2 $[M+H]^+$.

**Exemplul 7c: *N*-Metil-*N*-[4-metil-5-(metilsulfonimidoil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)fenil]acetamidă**



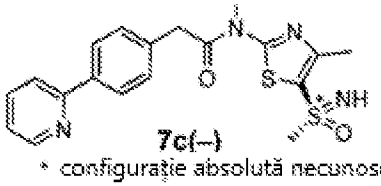
**7c**

Exemplu **7c** a fost preparat similar cu cel descris pentru exemplu **7,** folosind acid 2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetic în locul acidului 2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic. $^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) δ: 8,67-8,66 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 4,67 (s, 1H) ), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,13 (s, 1 H), 2,52 (s, 3H). MS găsit: 401,1 $[M+H]^+$.

Produsul rezultat cuprinde un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi şi poate fi utilizat pentru prepararea compuşilor enantiomeri particulari conform prezentei invenţii, de ex. în etapa a) a procedeului prezentei invenţii aşa cum este descris mai sus, prin izolarea enantiomerilor din acesta.

**Prepararea enantiomerilor din exemplul compusului 7c:**

**Exemplul 7c(-): (-)-*N*-Metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă**



**7c(–)**

* configuraţie absolută necunoscută

Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic 7c prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staţionară Chiralcel OD-3 şi ca fază mobilă 70/30% vol. $CO_2$/(MeOH/ACN, 1:1).

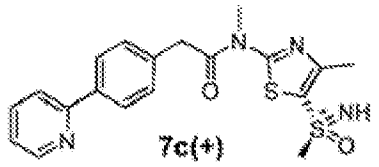
Au fost aplicate urmatoarele conditii:

| | |
|---|---|
| Coloană: | CHIRALCEL OD-3 (4,6*100mm, 3um) |
| Co_solvent: | ACN/MeOH(1:1) |
| Coloana_Temperatura: | 35 |
| Co_Solvent%: | 30 |
| Presiune din spate: | 2000 psi |
| Rata_debit: | 2 ml/min |
| Proc. Chnl. Descr: | PDA 280,0 nm (200-600) nm |
| PDA_Start_Lungime de undă: | 200 nm |
| PDA_Stop_ Lungime de undă: | 400 nm |

Exemplu **7c(-)** este enantiomerul care eluează primul (timp de retenţie: 5,6 min, **Figura 4a** şi **4b**). Enantiomerul menţionat este în plus caracterizat printr-o rotaţie optică specifică negativă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ -19° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) δ: 8,67-8,66 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 4,67 (s, 1H) ), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,13 (s, 1 H), 2,52 (s, 3H). MS găsit: 401,1 $[M+H]^+$.

**Exemplul 7c(+): (+)-*N*-Metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamidă**




* configurație absolută necunoscută

**Pasul a)**

Amestecul racemic **7c** rezultat din Exemplul 7c, cuprinzând un amestec de enantiomeri/stereoizomeri respectivi a fost furnizat.

**Pasul b)**

Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic **7c** prin cromatografie chirală SFC, folosind ca fază staționară Chiralcel OD-3 şi ca fază mobilă 70/30 vol.% $CO_2$/(MeOH/ACN, 1:1).

Au fost aplicate urmatoarele conditii:

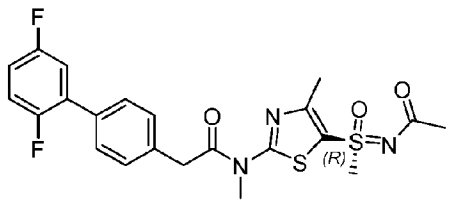
| | |
|---|---|
| Coloană: | CHIRALCEL OD-3 (4,6*100mm, 3um) |
| Co_solvent: | ACN/MeOH(1:1) |
| Coloana_Temperatura: | 35 |
| Co_Solvent%: | 30 |
| Presiune din spate: | 2000 psi |
| Rata_debit: | 2 ml/min |
| Proc. Chnl. Descr.: | PDA 280,0 nm (200-600) nm |
| PDA_Start_Lungime de undă: | 200 nm |
| PDA_Stop_ Lungime de undă: | 400 nm |

Exemplul **7c(+)** este al doilea enantiomer care eluează (timp de retenție: 6,0 min, **Figura 4a** şi **4c**).

Enantiomerul menționat este caracterizat suplimentar printr-o rotație optică specifică pozitivă a $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +18° (c = 1 g/100 ml, $CHCl_3$).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) δ: 8,67-8,66 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 4,67 (s, 1H) ), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,13 (s, 1 H), 2,52 (s, 3H). MS găsit: 401,1 $[M+H]^+$.

**Exemplul 8: (*R*)-*N*-(5-(*N*-acetil-*S*-metilsulfonimidoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metilacetamidă (8)**




**8**

La o soluție a celui de-al doilea izomer de eluare din Exemplul 7 (400 mg, 0,91 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat $NEt_3$ (185 mg, 1,82 mmol). Reacția a fost agitată timp de 10 min şi apoi a fost adăugat AcCI (107 mg, 1,35 mmol) într-o porție. După agitare pentru încă 30 de minute, amestecul a fost concentrat în vid şi purificat prin prep-HPLC pentru a da Exemplul 8 (280 mg, 63%) ca un solid alb. $^1$H-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75 ( s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). MS găsit: 478,1 $[M+H]^+$.

**Determinarea stereochimiei absolute:**

Compusul **8** a fost cristalizat din eter diizopropilic la temperatura camerei (evaporare lentă) pentru a obține o prismă incoloră. Configurația absolută ar putea fi determinată în mod corespunzător pentru ca cristalul examinat să fie configurația (R) la fragmentul de sulfoximină acetilată. Ortep-Plot (50%) pentru exemplul **8** cu schema de etichetare ilustrează aceste constatări (**Figura 5**).

Datele cristalului și rafinarea structurii pentru compus **8:**

| | | |
|---|---|---|
| Formulă empirică | C22 H21 F2 N3 03 S2 | |
| Greutatea formulei | 477.54 | |
| Temperatura | 110 K | |
| Lungime de undă | 1,54178 Å | |
| Sistem de cristal | Monoclinic | |
| Grup spațial | $P2_1$ | |
| Dimensiunile celulei unitare | a = 10,3167(5) Å | α= 90°. |
| | b = 8,3533(4) Å | p= 96,088(2)°. |
| | c = 13,1044(6) Å | γ = 90°. |
| Volum | 1122,95(9) $A^3$ | |
| Z | 2 | |
| Densitate (calculată) | 1,412 $Mg/m^3$ | |
| Coeficient de absorbție | 2,557 $mm^{-1}$ | |
| F(000) | 496 | |
| Dimensiunea cristalului | 0,16 × 0,08 × 0,04 $mm^3$ | |
| Gama Theta pentru colectarea datelor | 5,765 până la 65,122°. | |
| Intervalele de index | -12 ≤ h ≤ 12, -9 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ 1 ≤ 15 | |
| Reflecții adunate | 15475 | |
| Reflecții independente | 3791 [R(int) = 0,0190] | |
| Completitudine la theta = 65,122° | 99,8 % | |
| Corecția absorbției | Semiempiric din echivalente | |
| Max. și min. transmitere | 0,90 si 0,77 | |
| Metoda de rafinare | Cele mai mici pătrate cu matrice completă pe $F^2$ | |
| Date / restricții / parametri | 3791 / 1 / 293 | |
| Calitatea potrivirii pe $F^2$ | 1,060 | |
| Indicii R finali [I>2sigma(I)] | R1 = 0,0213, wR2 = 0,0582 | |
| Indici R (toate datele) | R1 = 0,0214, wR2 = 0,0585 | |
| Parametru de structură absolut | 0,048(3) | |
| Coeficientul de extincție | N / A | |
| Cea mai mare diferență. vârf și gaură | 0,216 și -0,188 $e.Å^{-3}$ | |

Lungimile de legătură [Å] și unghiurile [°] pentru compus **8**:

| | | | |
|---|---|---|---|
| S(1)-C(16) | 1,735(2) | C(8)-C(9) | 1,388(3) |
| S(1)-C(17) | 1,736(2) | C(8)-H(8) | 0,9500 |
| S(2)-O(2) | 1,4479(15) | C(9)-C(10) | 1,389(3) |
| S(2)-N(3) | 1,5655(18) | C(9)-H(9) | 0,9500 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| S(2)-C(17) | 1,749(2) | C(10)-C(11) | 1,386(3) |
| S(2)-C(20) | 1,758(2) | C(10)-C(13) | 1,509(3) |
| F(1)-C(1) | 1,363(4) | C(11)-C(12) | 1,386(3) |
| F(2)-C(4) | 1,356(3) | C(11)-H(11) | 0,9500 |
| O(1)-C(14) | 1,220(3) | C(12)-H(12) | 0,9500 |
| O(3)-C(21) | 1,221(3) | C(13)-C(14) | 1,523(3) |
| N(1)-C(14) | 1,375(3) | C(13)-H(13A) | 0,9900 |
| N(1)-C(16) | 1,390(3) | C(13)-H(13B) | 0,9900 |
| N(1)-C(15) | 1,474(3) | C(15)-H(15A) | 0,9800 |
| N(2)-C(16) | 1,306(3) | C(15)-H(15B) | 0,9800 |
| N(2)-C(18) | 1,368(3) | C(15)-H(15C) | 0,9800 |
| N(3)-C(21) | 1,381(3) | C(17)-C(18) | 1,362(3) |
| C(1)-C(2) | 1,378(4) | C(18)-C(19) | 1,496(3) |
| C(1)-C(6) | 1,381(3) | C(19)-H(19A) | 0,9800 |
| C(2)-C(3) | 1,385(4) | C(19)-H(19B) | 0,9800 |
| C(2)-H(2) | 0,9500 | C(19)-H(19C) | 0,9800 |
| C(3)-C(4) | 1,381(3) | C(20)-H(20A) | 0,9800 |
| C(3)-H(3) | 0,9500 | C(20)-H(20B) | 0,9800 |
| C(4)-C(5) | 1,388(3) | C(20)-H(20C) | 0,9800 |
| C(5)-C(6) | 1,398(3) | C(21)-C(22) | 1,499(3) |
| C(5)-C(7) | 1,492(3) | C(22)-H(22A) | 0,9800 |
| C(6)-H(6) | 0,9500 | C(22)-H(22B) | 0,9800 |
| C(7)-C(12) | 1,395(3) | C(22)-H(22C) | 0,9800 |
| C(7)-C(8) | 1,401(3) | | |
| | | | |
| C(16)-S(1)-C(17) | 87,15(10) | N(3)-S(2)-C(20) | 101,41(10) |
| O(2)-S(2)-N(3) | 120,48(9) | C(17)-S(2)-C(20) | 105,19(10) |
| O(2)-S(2)-C(17) | 106,66(9) | C(14)-N(1)-C(16) | 120,05(17) |
| N(3)-S(2)-C(17) | 111,81(10) | C(14)-N(1)-C(15) | 122,54(17) |
| O(2)-S(2)-C(20) | 110,27(10) | C(16)-N(1)-C(15) | 117,42(16) |
| C(16)-N(2)-C(18) | 110,98(17) | C(11)-C(12)-C(7) | 120,99(19) |
| C(21)-N(3)-S(2) | 117,68(14) | C(11)-C(12)-H(12) | 119,5 |
| F(1)-C(1)-C(2) | 119,1(2) | C(7)-C(12)-H(12) | 119,5 |
| F(1)-C(1)-C(6) | 117,5(3) | C(10)-C(13)-C(14) | 112,96(18) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 123,4(3) | C(10)-C(13)-H(13A) | 109,0 |
| C(1)-C(2)-C(3) | 117,6(2) | C(14)-C(13)-H(13A) | 109,0 |
| C(1)-C(2)-H(2) | 121,2 | C(10)-C(13)-H(13B) | 109,0 |
| C(3)-C(2)-H(2) | 121,2 | C(14)-C(13)-H(13B) | 109,0 |
| C(4)-C(3)-C(2) | 119,1(2) | H(13A)-C(13)-H(13B) | 107,8 |

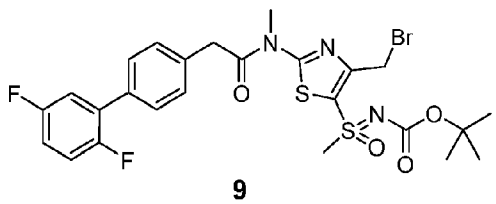
| | | | |
|---|---|---|---|
| C(4)-C(3)-H(3) | 120,4 | O(1)-C(14)-N(1) | 121,11(18) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 120,4 | O(1)-C(14)-C(13) | 122,83(19) |
| F(2)-C(4)-C(3) | 117,0(2) | N(1)-C(14)-C(13) | 116,06(18) |
| F(2)-C(4)-C(5) | 119,0(2) | N(1)-C(15)-H(15A) | 109,5 |
| C(3)-C(4)-C(5) | 123,9(2) | N(1)-C(15)-H(15B) | 109,5 |
| C(4)-C(5)-C(6) | 116,3(2) | H(15A)-C(15)-H(15B) | 109,5 |
| C(4)-C(5)-C(7) | 123,3(2) | N(1)-C(15)-H(15C) | 109,5 |
| C(6)-C(5)-C(7) | 120,3(2) | H(15A)-C(15)-H(15C) | 109,5 |
| C(1)-C(6)-C(5) | 119,6(2) | H(15B)-C(15)-H(15C) | 109,5 |
| C(1)-C(6)-H(6) | 120,2 | N(2)-C(16)-N(1) | 120,74(18) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 120,2 | N(2)-C(16)-S(1) | 116,02(15) |
| C(12)-C(7)-C(8) | 117,83(19) | N(1)-C(16)-S(1) | 123,24(15) |
| C(12)-C(7)-C(5) | 119,10(19) | C(18)-C(17)-S(1) | 111,71(16) |
| C(8)-C(7)-C(5) | 123,1(2) | C(18)-C(17)-S(2) | 129,52(16) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 120,6(2) | S(1)-C(17)-S(2) | 118,70(12) |
| C(9)-C(8)-H(8) | 119,7 | C(17)-C(18)-N(2) | 114,13(17) |
| C(7)-C(8)-H(8) | 119,7 | C(17)-C(18)-C(19) | 127,9(2) |
| C(8)-C(9)-C(10) | 121,2(2) | N(2)-C(18)-C(19) | 117,95(18) |
| C(8)-C(9)-H(9) | 119,4 | C(18)-C(19)-H(19A) | 109,5 |
| C(10)-C(9)-H(9) | 119,4 | C(18)-C(19)-H(19B) | 109,5 |
| C(11)-C(10)-C(9) | 118,25(19) | H(19A)-C(19)-H(19B) | 109,5 |
| C(11)-C(10)-C(13) | 119,9(2) | C(18)-C(19)-H(19C) | 109,5 |
| C(9)-C(10)-C(13) | 121,9(2) | H(19A)-C(19)-H(19C) | 109,5 |
| C(10)-C(11)-C(12) | 121,1(2) | H(19B)-C(19)-H(19C) | 109,5 |
| C(10)-C(11)-H(11) | 119,4 | S(2)-C(20)-H(20A) | 109,5 |
| C(12)-C(11)-H(11) | 119,4 | S(2)-C(20)-H(20B) | 109,5 |
| H(20A)-C(20)-H(20B) | 109,5 | C(21)-C(22)-H(22A) | 109,5 |
| S(2)-C(20)-H(20C) | 109,5 | C(21)-C(22)-H(22B) | 109,5 |
| H(20A)-C(20)-H(20C) | 109,5 | H(22A)-C(22)-H(22B) | 109,5 |
| H(20B)-C(20)-H(20C) | 109,5 | C(21)-C(22)-H(22C) | 109,5 |
| O(3)-C(21)-N(3) | 125,8(2) | H(22A)-C(22)-H(22C) | 109,5 |
| O(3)-C(21)-C(22) | 121,8(2) | H(22B)-C(22)-H(22C) | 109,5 |
| N(3)-C(21)-C(22) | 112,37(18) | | |

Unghiuri de torsiune [°] pentru compus **8**:

| | | | |
|---|---|---|---|
| O(2)-S(2)-N(3)-C(21) | 62,35(19) | C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | -0,2(3) |
| C(17)-S(2)-N(3)-C(21) | -64,09(18) | C(13)-C(10)-C(11)-C(12) | -179,3(2) |
| C(20)-S(2)-N(3)-C(21) | -175,72(16) | C(10)-C(11)-C(12)-C(7) | 0,6(3) |
| F(1)-C(1)-C(2)-C(3) | 179,8(2) | C(8)-C(7)-C(12)-C(11) | -0,7(3) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | 0,1(4) | C(5)-C(7)-C(12)-C(11) | -179,9(2) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | -0,3(4) | C(11)-C(10)-C(13)-C(14) | -110,6(2) |
| C(2)-C(3)-C(4)-F(2) | 179,1(2) | C(9)-C(10)-C(13)-C(14) | 70,4(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 0,4(4) | C(16)-N(1)-C(14)-O(1) | 1,7(3) |
| F(2)-C(4)-C(5)-C(6) | -179,0(2) | C(15)-N(1)-C(14)-O(1) | -178,5(2) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | -0,3(3) | C(16)-N(1)-C(14)-C(13) | -178,76(18) |
| F(2)-C(4)-C(5)-C(7) | -1,0(3) | C(15)-N(1)-C(14)-C(13) | 1,1(3) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(7) | 177,7(2) | C(10)-C(13)-C(14)-O(1) | -3,6(3) |
| F(1)-C(1)-C(6)-C(5) | -179,7(2) | C(10)-C(13)-C(14)-N(1) | 176,87(18) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | 0,0(4) | C(18)-N(2)-C(16)-N(1) | -179,56(18) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | 0,1(3) | C(18)-N(2)-C(16)-S(1) | -0,4(2) |
| C(7)-C(5)-C(6)-C(1) | -178,0(2) | C(14)-N(1)-C(16)-N(2) | 177,30(19) |
| C(4)-C(5)-C(7)-C(12) | -145,5(2) | C(15)-N(1)-C(16)-N(2) | -2,5(3) |
| C(6)-C(5)-C(7)-C(12) | 32,4(3) | C(14)-N(1)-C(16)-S(1) | -1,8(3) |
| C(4)-C(5)-C(7)-C(8) | 35,3(3) | C(15)-N(1)-C(16)-S(1) | 178,33(16) |
| C(6)-C(5)-C(7)-C(8) | -146,7(2) | C(17)-S(1)-C(16)-N(2) | -0,11(16) |
| C(12)-C(7)-C(8)-C(9) | 0,4(3) | C(17)-S(1)-C(16)-N(1) | 179,05(18) |
| C(5)-C(7)-C(8)-C(9) | 179,6(2) | C(16)-S(1)-C(17)-C(18) | 0,56(16) |
| C(7)-C(8)-C(9)-C(10) | -0,1(3) | C(16)-S(1)-C(17)-S(2) | 177,73(13) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | 0,0(3) | O(2)-S(2)-C(17)-C(18) | -177,55(19) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(13) | 179,0(2) | N(3)-S(2)-C(17)-C(18) | -43,9(2) |
| C(20)-S(2)-C(17)-C(18) | 65,3(2) | S(1)-C(17)-C(18)-C(19) | 177,80(18) |
| O(2)-S(2)-C(17)-S(1) | 5,86(15) | S(2)-C(17)-C(18)-C(19) | 1,0(3) |
| N(3)-S(2)-C(17)-S(1) | 139,50(12) | C(16)-N(2)-C(18)-C(17) | 0,8(3) |
| C(20)-S(2)-C(17)-S(1) | -111,27(13) | C(16)-N(2)-C(18)-C(19) | -178,03(18) |
| S(1)-C(17)-C(18)-N(2) | -0,9(2) | S(2)-N(3)-C(21)-O(3) | -0,3(3) |
| S(2)-C(17)-C(18)-N(2) | -177,69(16) | S(2)-N(3)-C(21)-C(22) | 179,43(16) |

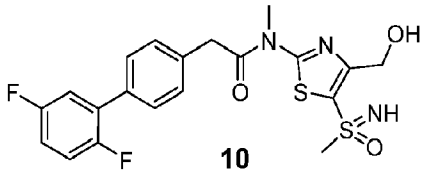
**Exemplul 9: *tert*-butil ((4-(brommetil))-2-(2-(2',5'-difluor-[1,1'-bifeni)]-4-il)-*N*-metilacetamido)tiazol-5-il)(metil)(oxo)-I6-sulfaneyliden)carbamat**



**9**

La o soluţie din Exemplul 6 (1,50 g, 2,80 mmol) în $CHCl_3$ (50 mL) s-a adăugat N-bromosuccinimidă (524 mg, 2,94 mmol) şi peroxid de benzoil (136 mg, 0,56 mmol). Soluţia a fost agitată la 70°C timp de 2 ore, răcită la temperatura camerei, stinsă cu soluţie sat. $Na_2S_2O_3$ (50 mL) şi extras cu DCM (3 × 100 mL). Stratul organic combinat a fost concentrat şi purificat prin FCC (EA:PE = 1:2) pentru a da Exemplul 9 ca solid alb.

**Exemplul 10: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-(4-(hidroximetil)-5-(*S*-metilsulfon-imidoil)tiazol-2-il)-*N*-metilacetamidă**

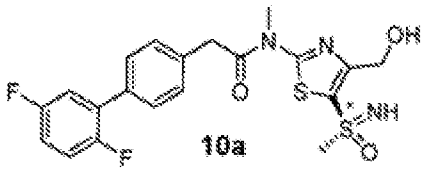


**10**

La o soluţie a Exemplului **9** (600 mg, 0,98 mmol) în 1,4-dioxan (15 mL) s-a adăugat $H_2O$ (10 mL) (396 mg, 2,40 mmol) şi apoi s-a agitat la 100°C peste noapte, s-a răcit şi s-a extras cu EtOAc (3 x 100 mL). Stratul organic combinat a fost concentrat şi purificat prin FCC (EA:PE = 1:1) pentru a da exemplu **10** ca solid alb.

**Prepararea enantiomerilor din exemplul compusului 10:**

**Exemplul 10a: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-(4-(hidroximetil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)-*N*-metilacetamidă (primul enantiomer izolat)**



**10a**

* configuraţia absolută necunoscută

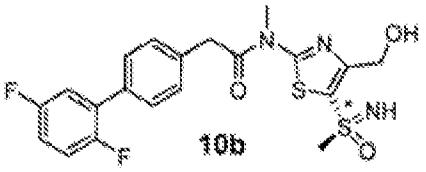
Compusul din titlu a fost preparat prin separarea amestecului racemic 10, rezultat din Exemplul 10, prin cromatografie chirală SFC, folosind următorul instrument şi condiţii:

| | |
|---|---|
| Instrument: | SFC-80 (Thar, Ape) |
| Numele coloanei: | OZ 20 × 250 nM, 10 μM (Daicel) |
| Temperatura coloanei: | 35°C |
| Debit: | 80 g/min |
| Presiunea din spate: | 100 bar |
| Durata ciclului: | 4 min |
| Exemplu de soluţie: | 0,37 g dizolvat în 30 mL MeOH |
| Volumul de injectare: | 1 mL |

Exemplul **10a** este primul enantiomer de eluare (timp de retenţie: 2,3 min, **Fig. 6a** şi **6b**).

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 7,57 (dd, J = 1,3, 7,8 Hz, 2H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1 H), 5,25 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,78 (s) , 1 H), 4,75-4,64 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (d, J = 0,5 Hz, 3H). MS găsit: 452,1 $[M+H]^+$.

**Exemplul 10b: 2-(2',5'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-(4-(hidroximetil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)-*N*-metilacetamidă (al doilea enantiomer izolat)**



**10b**

* configuraţia absolută necunoscută

Exemplul **10b** este al doilea enantiomer de eluare (timp de retenţie: 2,9 min, **Fig. 6a** şi **6c**). $^1$H-RMN şi MS corespund Exemplului **10a.**

**Teste biologice**

Compuşii noi conform invenţiei prezintă un spectru de acţiune surprinzător imprevizibil. Aceştia prezintă nu numai o acţiune antivirală în special împotriva reprezentanţilor grupului herpes viridae, în special împotriva virusurilor herpes simplex (HSV), ci şi o solubilitate îmbunătăţită şi o activitate redusă a anhidrazei carbonice. Aceste caracteristici ale compuşilor conduc la un profil farmacocinetic îmbunătăţit al noilor compuşi ai prezentei invenţii şi, în consecinţă, la o activitate antivirală profundă *in*

*vivo*. Acestea sunt astfel adecvate pentru tratamentul şi profilaxia tulburărilor care sunt cauzate de viruşi, în special de virusuri herpetice, în special tulburări care sunt cauzate de virusurile herpes simplex.

Compuşii noi conform invenţiei prezintă o activitate redusă surprinzătoare şi imprevizibilă a anhidrazei carbonice.

Compuşii noi nu prezintă, astfel, activitate în afara ţintă sau cel puţin nu prezintă efecte secundare reduse, în special efecte secundare reduse cauzate de activitatea anhidrazei carbonice, cum ar fi hiperplazia urotelială sau activitate farmacologică diuretică (G. Durand-Cavagna şi colab. Fond. Appl. Toxicol. 1992:18,137).

Solubilitatea crescută îmbunătăţeşte formularea compuşilor, îmbunătăţeşte caracteristicile ADME şi în special formulările utilizate pentru aplicaţii intravenoase.

Solubilitatea apoasă (PBS, pH 7,4) a fost determinată la Eurofins, Cerep, Panlabs conform C. A. Lipinski şi colab. Adv. Drug Del. Rev. 1997:46,3.

**Activitate in vitro**

**Viruşi şi celule:**

HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F, HSV-2 MS, HSV izolate clinic şi tulpini rezistente la HSV) a fost cultivat pe celule Vero (ATCC CCL-81) în următoarele condiţii: Celulele au fost crescute în mediu M199 (5% ser fetal de viţel, 2 mM glutamina, 100 UI/mL penicilină, 100 µg/mL streptomicina) în sticle de cultură celulară la 37°C şi 5% $CO_2$. Celulele au fost împărţite de două ori pe săptămână (1:4). Pentru infectare, mediul a fost îndepărtat, celulele au fost spălate cu soluţie Hank, detaşate folosind tripsină 0,05%, EDTA 0,02% şi incubate la o densitate de $4x10.^5$ celule/ml în condiţiile menţionate mai sus timp de 24 de ore. Mediul a fost îndepărtat şi soluţia de virus a fost adăugată la un m.o.i de <0,05 într-un volum de 2 mL la 175 $cm^2$ suprafaţă. Celulele infectate au fost incubate la 37°C, 5% $CO_2$ timp de 1 oră şi apoi mediul a fost adus la un volum de 50 mL la 175 $cm^2$ sticla. La 3 zile de la infectare, culturile au prezentat semne clare de efect citopatic. Virusul a fost eliberat prin congelarea (-80°C) şi decongelarea (37°C) culturilor infectate de două ori. Resturile celulare au fost îndepărtate prin centrifugare (300 g, 10 min, 4°C) şi supernatantul a fost îngheţat în părţi alicote la -80°C.

Titrul virusului a fost determinat folosind un test pe placă. În acest scop, celulele Vero au fost însămânţate în plăci cu 24 de godeuri la o densitate de $4\times10.^5$ celule per godeu şi, după 24 de ore de incubare (37°C, 5% $CO_2$) infectate cu 100 µL de inoculum (diluţii ($10^{-2}$ la $10^{-12}$) din stocul de virus). La 1 oră după infecţie, mediul a fost îndepărtat şi celulele au fost acoperite cu 1 ml de mediu de suprapunere (0,5% metilceluloză, 0,22% bicarbonat de sodiu, 2 mM glutamină, 100 UI/mL penicilină, 100 µg/mL streptomicina, 5% fetală ser de viţel în mediu MEM-Eagle cu sare Earl) şi incubat timp de 3 zile într-un incubator celular la (37°C, 5% $CO_2$). Celulele au fost apoi fixate folosind formalină 4% timp de 1 oră, spălate cu apă, colorate cu Giemsa timp de 30 de minute şi apoi spălate şi uscate. Folosind un vizualizator de plăci, a fost determinat titrul virusului. Stocurile utilizate pentru experimente au avut un titru de 1 x $10^5$/mL până la $1\times10^8$/mL.

Acţiunea antivirală a fost determinată cu ajutorul unui dispozitiv brevetat (DE10235967 şi WO2004/015416) şi testul de selectivitate al activităţii publicat ulterior (G. Kleymann şi colab. J. Biomol. Ecran. 2004;9,578) în plăci de microtitrare cu 96 sau 384 de godeuri folosind diferite linii celulare de origine neuronală, limfoidă şi epitelială, cum ar fi, de exemplu, Vero (celule de rinichi de maimuţă verde africană), MEF (fibroblaste embrionare murine), HELF (fibroblaste embrionare umane), NT2 (linie de celule neuronale umane) sau Jurkat (linie de celule T limfoide umane). Detaliile experimentale relevante ale brevetului şi publicaţiei menţionate mai sus pentru a evalua activitatea antivirală a invenţiei (compuşii dezvăluiţi) sunt descrise mai jos.

Efectul substanţelor asupra răspândirii efectului citopatogen a fost determinat în comparaţie cu compusul de referinţă aciclovir-sodiu (Zovirax™), un chimioterapeutic antiherpetic aprobat clinic.

Compuşii (soluţie stoc 50 mM dizolvată în DMSO) sunt examinaţi pe plăci de microtitrare (de exemplu plăci de cultură celulară cu fund plat cu 96 de godeuri) la o concentraţie finală de 250 până la 0,5 µM sau, în cazul compuşilor antivirali puternici, 250 până la 0,5 nM în 2 până la 4 replicări (4 până la 2 substanţe pe placă). De asemenea, sunt examinate efectele toxice şi citostatice sau precipitarea compuşilor. După o diluare adecvată a compuşilor (1:2) pe placa de microtitrare în mediul adecvat (100 µL), o suspensie de celule (50 µL, $1\times10^4$ celule per godeu), cum ar fi, de exemplu, celulele Vero din M199 (mediu 199 cu 5% ser fetal de viţel, 2 mM glutamina şi opţional 100 UI/mL penicilină şi 100 µg/mL streptomicină) sau celulele MEF sau HELF în EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium cu 10% ser fetal de viţel, 2 mM glutamina şi opţional 100 UI/mL penicilină şi 100 µg/mL streptomicina) sau din celule NT2 şi Jurkat în DMEM ((4,5 mg/L glucoză plus piridoxină) 10% ser fetal de viţel, 2 mM glutamina, 1 mM piruvat de sodiu, aminoacizi neesenţiali şi opţional 100 UI/ml penicilină şi 100 µg/ml streptomicină) se adaugă în fiecare godeu, iar celulele din godeurile respective sunt infectate cu cantitate adecvată de virus (HSV-1 sau HSV-2 având un m.o.i (multiplicitatea infecţiei) de 0,0025 pentru celulele

Vero, HELF şi MEF şi un m.o.i. de 0,1 pentru celulele NT2 şi Jurkat). Plăcile sunt apoi incubate la 37°C într-o celulă $CO_2$ incubator (5% $CO_2$) pentru mai multe zile. După acest timp, gazonul celular al celulelor Vero, de exemplu, din controalele virusului fără substanţe, pornind de la 25 de centre de infecţii, este complet distrus sau lizat de efectul citopatogen (CPE) al virusurilor herpes (100% CPE). Plăcile sunt iniţial evaluate vizual folosind un microscop şi apoi analizate folosind un colorant fluorescent. În acest scop, supernatantul celular din toate godeurile MTP este aspirat şi godeurile sunt umplute cu 250 µL soluţie de spălare PBS (soluţie salină tamponată cu fosfat). PBS este apoi aspirat şi toate godeurile sunt umplute cu 200 µL de soluţie de colorant fluorescent (diacetat de fluoresceină, 10 µg/mL în PBS). După un timp de incubare de 30 până la 90 de minute, plăcile de testare sunt citite într-un detector de fluorescenţă la o lungime de undă de excitare de 485 nm şi o lungime de undă de emisie de 538 nm. Aici, $IC_{50}$ este intensitatea semimaximală a fluorescenţei în raport cu celula de control neinfectată (valoare 100%). Valoarea $IC_{50}$ [%] ((celule infectate tratate cu compus minus celulele infectate cu virus netratate) împărţită la (celulă de control sau celule infectate tratate cu Zovirax minus celulele infectate netratate) × 100) poate fi, de asemenea, referită la un control de compus activ adecvat (vezi descrierea testul: celule infectate în prezenţa unor concentraţii adecvate ale unui compus antiviral cum ar fi, de exemplu, Zovirax 20 µM). Acest control compus activ atinge intensităţi de fluorescenţă de aproximativ 85 până la 100% faţă de controlul celulelor neinfectate. Rezultatele pentru unii compuşi de exemplu, care cuprind un amestec de enantiomeri respectivi (indicaţi în Tabelul 1 cu #), precum şi ale enantiomerilor separaţi şi izolaţi (+) şi (-) din Exemplele 7, 7a, 7b şi 7c de mai sus sunt rezumate în **TABELUL 1** de mai jos:

**TABELUL 1**

| **Exemplu** | IC50 (Vero infectat cu HSV-1) | IC50 (Vero infectat cu HSV-2) | IC50 (rezistent HSV-1 ACV) |
|---|---|---|---|
| **7#** | 25-100 nM | 25-100 nM | 25-100 nM |
| **7(-)** | 10-50 nM | 10-50 nM | 10-50 nM |
| **7(+)** | 30-200 nM | 30-200 nM | 30-200 nM |
| **7a#** | 30-100 nM | 50-500 nM | 30-100 nM |
| **7a(-)** | 20-50 nM | 30-300 nM | 20-50 nM |
| **7a(+)** | 250-750 nM | 500-2000 nM | 250-750 nM |
| **7b#** | 100-400 nM | 250-1000 nM | 100-400 nM |
| **7b(-)** | 75-250 nM | 200-750 nM | 75-250 nM |
| **7b(+)** | 500-1500 nM | 2000-8000 nM | 500-1500 nM |
| **7c#** | 150-600 nM | 200-1500 nM | 150-600 nM |
| **7c(-)** | 75-300 nM | 100-750 nM | 75-300 nM |
| **7c(+)** | 0,3-0,75 µM | 0,5-1,5 µM | 0,3-0,75 µM |
| **8** | 10-50 µM | 50-250 µM | 10-50 µM |
| **10a** | 50-250 nM | 1-5 µM | 50-250 nM |
| **10b** | 1-5 µM | 5-25 µM | 1-5 µM |
| Aciclovir | 0,5-3 µM | 0,5-3 µM | >25 µM |

Se preferă compuşii antivirali conform invenţiei al căror $IC_{50}$ (HSV-1/Vero) în testul de selectivitate al activităţii descris mai sus este, de preferinţă, sub 100 µM, mai preferabil sub 10 µM şi foarte particular preferabil sub 1 µM.

După cum se arată în Tabelul 1, Exemplele 7, 7a, 7b şi 7c prezintă activitate antivirală chiar dacă sunt prezente sub formă de amestecuri ale respectivilor enantiomeri. în plus, exemplele 7, 7a, 7b şi 7c arată activitate antivirală, de asemenea, pentru enantiomerii izolaţi, ceea ce susţine că enantiomerii individuali vor prezenta, de asemenea, activitate antivirală.

Rezultatele arată în plus că, în mod surprinzător, enantiomerii cu o rotaţie specifică negativă sau levo în sens invers acelor de ceasornic prezintă o activitate antivirală mai puternică în comparaţie cu racematul şi enantiomerii cu o rotaţie specifică pozitivă sau dextro în sensul acelor de ceasornic.

Rezultatele arată, de asemenea, că, în mod surprinzător, enantiomerul 7(-) cu configurația absolută (S) prezintă o activitate antivirală mai puternică în comparație cu racematul și enantiomerul 7(+) cu configurația (R) absolută.

Compușii noi conform invenției sunt astfel compuși activi utili pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor cauzate de virusuri, în special virusuri herpetice și foarte particular virusuri herpes simplex. Enantiomerii deosebit de activi sunt cei care prezintă o rotație optică specifică negativă și care eluează mai întâi pe coloana chirală definită în cazul lui 7(-) configurația absolută este (S), deoarece aceștia sunt cu cel puțin doi mai puternici decât enantiomerii respectivi cu configurație absolută opusă (R) cu o rotație optică specifică pozitivă și care eluează secundar pe coloana chirală definită în cazul 7(+).

Exemple de zone de indicație care pot fi menționate sunt:

1. 1) Tratamentul și profilaxia infecțiilor cu herpes, în special infecțiile cu herpes simplex la pacienții care prezintă boală herpetică, cum ar fi herpes labial, herpes genital și keratită asociată herpesului, boala Alzheimer, encefalită, pneumonie, hepatită sau excreție virală etc.
2. 2) Tratamentul și profilaxia infecțiilor cu herpes, în special infecțiile cu herpes simplex, la pacienții cu un sistem imunitar suprimat (de exemplu, pacienți cu SIDA, pacienți cu cancer, pacienți cu o imunodeficiență genetică sau moștenită, pacienți transpanți).
3. 3) Tratamentul și profilaxia infecțiilor cu herpes, în special infecțiile cu herpes simplex, la nou-născuți și sugari
4. 4) Tratamentul și profilaxia infecțiilor cu herpes, în special infecțiile cu herpes simplex, și la pacienții herpes-pozitivi, în special pacienții herpes-simplex-pozitivi, pentru suprimarea recurenței sau a excreției virale (terapie de supresie).
5. 5) Tratamentul și profilaxia infecțiilor cu herpes, în special infecțiile cu herpes simplex, și la pacienții herpes-pozitivi, în special pacienții herpes-simplex-pozitivi, rezistenți la terapia antiviral nucleozidic, cum ar fi aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir etc.

**Activitatea anhidrazei carbonice**

Activitatea anhidrazei carbonice II și inhibarea ei respectivă au fost efectuate conform R. Iyer și colab. J. Biomol. Ecran. 2006:11,782 sau in cazul activitatii anhidrazei carbonice I conform A. R. Katritzky și colab. J. Med. Chim. 1987:30,2058 pe bază de material inițial uman.

Un protocol pentru determinarea activității enzimatice a anhidrazei carbonice la temperatura camerei folosind metoda indicatorului de pH este descris mai jos:

1. Inhibitorul 1 µL (soluție stoc 50 mM în DMSO) este diluat la o concentrație finală de testare variind de la 100 µM până la 1 nM (sau 1 µL apă la martori) și se incubează timp de 2 minute cu 0,5 până la 2 EU carboanhidrază I umană (180 U/mg) în 400 µL apă și 200 µL soluție indicator roșu fenol (20 mg/L). O unitate enzimatică (UE) este definită ca o cantitate care dublează rata necatalizată. Reacția de hidratare este inițiată prin adăugarea a 100 µL tampon bicarbonat 0,5M (0,3M $Na_2CO_3$; 0,2 M $NaHCO_3$) și dumpingul ulterior de $CO_2$ printr-un ac (0,7 x 30 mm; 22 G x 1,25) în soluția de analiză la o viteză de 10 ml gaz/minut. Timpul până la schimbarea culorii (pH 7,2) este determinat cu un microcronometru sau cu cronometru.

Procentul de inhibiție este calculat după cum este descris mai jos:

(timpul până la schimbarea culorii fără enzimă - timpul până la schimbarea culorii cu enzimă și inhibitor) /

(timpul până la schimbarea culorii fără enzimă - timpul până la schimbarea culorii cu enzimă).

Valorile $IC_{50}$ (concentrația inhibitoare) reflectă cantitatea molară de inhibitor care reduce activitatea UE în sistemul de testare cu 50%.

În sistemul de testare nu este detectată nici o inhibare a anhidrazei carbonice sau o inhibare semnificativ redusă, de exemplu **7, 7(-), 7(+), 7c, 7c(-), 7c(+)** și **7b.** Spre deosebire de această constatare, Exemplul 87 (WO2001/047904) arată inhibarea anhidrazei carbonice în intervalul de la 1 la 3 µM ($IC_{50}$).

Exemple de compuși, care cuprind un amestec de enantiomeri respectivi, au fost indicați în Tabelul 2 cu #.

După cum se arată în Tabelul 2, Exemplele 7, 7b și 7c prezintă nicio inhibare sau redusă a anhidrazei carbonice chiar dacă sunt prezente ca amestecuri ale respectivilor enantiomeri. Mai mult, pentru Exemplele 7 și 7c, de asemenea, enantiomerii izolați prezintă nicio inhibare sau redusă a anhidrazei carbonice. Aceasta arată că enantiomerii individuali vor prezenta, de asemenea, nicio inhibare sau redusă a anhidrazei carbonice (chiar dacă nu sunt prezentate în mod explicit aici, de exemplu, pentru Exemplul 7b).

Rezultatele sunt prezentate mai jos în **TABELUL 2:**

**TABELUL 2**

| **Exemplu** | **$IC_{50}$ (µM) carboanhidrază umană II** |
|---|---|
| **7#** | >10 |
| **7(-)** | >10 |
| **7(+)** | >10 |
| **7c#** | >10 |
| **7c(-)** | >10 |
| **7c(+)** | >10 |
| **7b#** | >10 |
| exemplu de referinţă 87 (WO2001/47904) | 1,7 |
| acetazolamidă | 0,026 |

**Solubilitate în apă (PBS, pH 7,4)**

Măsurarea solubilităţii apoase a fost efectuată conform Lipinski, C.A. et al. *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**:46,3. Informaţiile relevante din literatură sunt descrise mai jos. Solubilitatea apoasă (µM, balon agitat, incubare 24 ore, rt) a unui compus (10 mM stoc în DMSO) a fost determinată prin compararea zonei vârfului (HPLC-UV/VIS) a vârfului principal într-un standard de calibrare (200 µM) care conţine solvent organic (metanol/apă, 60/40, v/v) cu aria vârfului picului corespunzător într-o probă tampon (PBS, pH 7,4). În plus, puritatea cromatografică (%) a fost definită ca aria de vârf a vârfului principal în raport cu aria de vârf integrată totală în cromatograma HPLC a standardului de calibrare.

În sistemul de testare a solubilităţii apoase, este detectată o solubilitate semnificativ crescută (cel puţin un ordin de lungime) pentru Exemplul 7 în comparaţie cu Exemplul 87 (WO2001/047904). Exemple de compuşi, cuprinzând un amestec de enantiomeri respectivi, au fost indicaţi în Tabelul 3 cu #.

Rezultatele sunt prezentate mai jos în **TABELUL 3:**

**TABELUL 3**

| **Exemplu** | **Solubilitate [µM] (PBS, pH 7,4, 200 µM Concentraţie de testare)** | **Lungimea de undă de detecţie [nm]** | **Puritatea cromatografică [%]** |
|---|---|---|---|
| **7#** | 5 | 260 | 100 |
| exemplu de referinţă 87 (WO2001/47904) | 0,7 | 260 | 100 |
| Simvastatina | 18,7 | 230 | 100 |

În mod similar, se poate aştepta o solubilitate bună pentru enantiomerii individuali.

**Mecanism de acţiune**

Pentru a elucida mecanismul de acţiune herpesvirusuri rezistente la compuşi au fost selectate în prezenţa de ex. 2 µM din Exemplul 7(-) sau din Exemplul 7c(-) conform G. Kleymann şi colab. *Nat. Med.* **2002**;8,392.

ADN-ul viral a fost preparat aşa cum este descris şi utilizat ca matriţă într-o reacţie PCR ulterioară utilizând următorii parametri ai metodei: 5 min denaturare 95°C, 35 cicluri 95° denaturare 30 sec, recoacere 60°C 30 sec, amplificare/extensie 72°C 30 sec, etapa finală 5 min 72°C apoi se răceşte la 4-5°C; Primeri PCR: Primer rev HSV1/2 (5' atgagccgcgacaggaac 3'), Primer fwd HSV1/2 (5' ggtggatgattaacgccctg 3'). Produsele amplificate (-849 bp în mărime) au fost purificate prin electroforeză cu gel de agaroză 1% şi ulterior secvenţiate utilizând primerul de secvenţiere (5' ttaacgccctgtaccacacc 3'). Secvenţierea a evidenţiat mutaţiile care conferă rezistenţă K356Q şi K356R în gena helicază a HSV-1 în comparaţie cu tulpina sensibilă utilizată ca material de pornire la virusi rezistenţi selectaţi în prezenţa compuşilor menţionaţi Exemplul 7(-) şi 7c(-). Mutaţia K356R este nouă şi nu a fost descrisă până în prezent pentru HHV-1.

**Activitate *In Vivo***

**Farmacocinetica**

Parametrii farmacocinetici au fost determinaţi pentru exemplu **7, 7(-), 7(+)** şi **7c** la şoareci masculi tulpina C57BL/6J la o doză intravenoasă (i.v.) de 5 mg/kg (5% DMSO în plasmă heterologă, 2,5

mL/kg) şi o doză orală (p.o) de 10 mg/kg (DMSO/ 0,5% HPMC) (5:95), 5 ml/kg). În mod surprinzător, enantiomerii cu o rotaţie negativă optic specifică pot prezenta un profil farmacocinetic mai bun, exemplificat prin Exemplu **7c(-),** care demonstrează cea mai mare expunere la şoareci tulpina C57BL/6J în raport cu $C_{max}$ (6647 ng/mL) şi ASC (38034 ng*h/mL) la 10 mg/kg p.o (DMSO/ 0,5% HPMC (5:95), 5 mL/kg) comparativ cu racematul (Exemplu **7c,** $C_{max}$ 4289 ng/mL, AUC 22482 ng*h/mL) şi enantiomerul opus (Exemplu **7c(+),** $C_{max}$ 5704 ng/mL, AUC 31237 ng*h/mL) cu o rotaţie optică pozitivă specifică. În plus, în special Exemplu **7** prezintă cea mai mare expunere a creierului (-13-14 µM, 6000 ng/g creier) permiţând tratamentul encefalitei herpetice.

**Model animal**

Experimentele pe animale au fost efectuate conform brevetului WO2001/047904 sau publicaţiilor ulterioare (U. A. K. Betz şi colab. Antimicrobian. Agenti Chemother. 2002:46,1766 sau G. Kleymann şi colab. Nat. Med. 2002;8,392). Detaliile experimentale relevante ale brevetului şi publicării menţionate mai sus pentru a evalua activitatea antivirală a invenţiei (compuşi dezvăluiţi) *in-vivo* (modele animale) sunt descrise mai jos.

**Animale:**

6 Soareci femele de o săptămână, tulpina BALB/cABom au fost obţinuţi de la un crescător comercial. Infecţie:

Animalele au fost anesteziate cu $Et_2O$ într-un vas de sticlă sigilat. 50 µL dintr-o diluţie a stocului de virus (doză de infecţie $5\times10^4$ PFU (Plaque forming units)) au fost introduse în nasul animalelor anesteziate folosind o pipetă. La 90 până la 100% dintre animale, această doză de infecţie provoacă moartea prin infecţie generalizată cu simptome respiratorii şi nervoase centrale proeminente în medie după 5 până la 8 zile.

Tratament şi evaluare:

6 ore după infectare, animalele au fost tratate cu doze de 0,1-150 mg/kg de masă corporală, de 3 ori pe zi, la 7:00, 14:00 şi 19:00 (tid) sau de 2 ori pe zi la 7:00 şi 19:00 (bid) sau o dată pe zi la ora 13 (od) pentru o perioadă de 5 zile. Compuşii au fost pre-dizolvaţi în DMSO şi resuspendaţi în 0,5% HPMC (hidroxipropilmetilceluloză) în apă sau PBS (DMSO/0,5% HPMC (max 5:95, ideal 1,5% DMSO, 0,5% HPMC în apă sau PBS)). După ultima administrare, animalele au fost monitorizate în continuare şi s-a determinat momentul morţii.

O comparaţie a curbelor de supravieţuire a arătat pentru compusul din Exemplul 7, de exemplu, un $ED_{50}$ de mai puţin de 10 mg/kg pentru HSV-1 sau HSV-2, unde $ED_{50}$ înseamnă că 50% dintre animalele infectate supravieţuiesc la această doză. În particular, Exemplul 7(-) de enantiomer prezintă un $ED_{50}$ mai mic de 5 mg/kg pentru HSV-1.

Cu toate acestea, din datele *in vivo* din exemplul **7,** chiar dacă este testat aici ca un amestec al respectivilor enantiomeri, se poate aştepta, de asemenea, activitatea enantiomerilor individuali.

Noii enantiomeri activi ai prezentei invenţii pot fi transformaţi într-un mod cunoscut în formulări obişnuite, cum ar fi tablete, capsule, tablete acoperite cu zahăr, pilule, granule, aerosoli, siropuri, purtători şi solvenţi adecvaţi farmaceutic. Aici, compusul activ terapeutic ar trebui să fie prezent în fiecare caz într-o concentraţie de aproximativ 0,1 până la 90% în greutate din amestecul total, adică în cantităţi care sunt suficiente pentru a atinge intervalul de dozare indicat.

Formulările sunt preparate, de exemplu, prin extinderea compuşilor activi cu solvenţi şi/sau excipienţi, dacă este cazul folosind emulgatori şi/sau dispersanţi, dacă este posibil, de exemplu, dacă diluantul utilizat este apă, pentru a utiliza, dacă este cazul, organice. solvenţi ca solvenţi auxiliari.

Administrarea este efectuată într-o manieră obişnuită, de preferinţă orală, parenterală sau locală, în special perlingual sau intravenos.

În cazul administrării parenterale, pot fi folosite soluţii de compuşi activi folosind materiale purtătoare lichide adecvate.

În general, s-a dovedit avantajos în caz sau administrare intravenoasă să se administreze cantităţi de la cca. 0,001 până la 20 mg/kg, de preferinţă cca. 0,01 până la 10 mg/kg greutate corporală pentru a obţine rezultate eficiente, iar în cazul administrării orale doza este de cca. 0,01 până la 30 mg/kg, de preferinţă 0,1 până la 20 mg/kg greutate corporală.

În ciuda acestui fapt, poate fi necesar, dacă este cazul, să se îndepărteze de cantităţile menţionate, şi anume în funcţie de greutatea corporală sau de tipul căii de administrare, de răspunsul individual la medicament, de modul de formulare a acestuia şi de timp. sau interval la care are loc administrarea. Astfel, în unele cazuri poate fi adecvat să se administreze cu mai puţin decât suma minimă menţionată mai sus, în timp ce în alte cazuri limita superioară menţionată trebuie depăşită. În cazul administrării unor cantităţi relativ mari, poate fi recomandabil să se împartă aceasta în mai multe administrări individuale pe parcursul zilei.

Dacă este cazul, poate fi util să se combine compuşii conform invenţiei cu alte substanţe active, în special compuşi activi antivirali, aşa-numita terapie combinată.

**DESCRIEREA FIGURILOR**

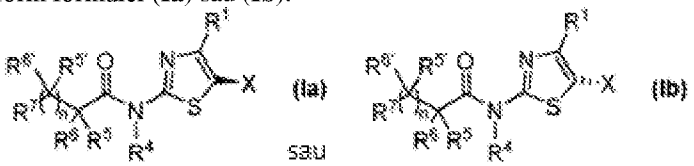
**Figura 1a:**
Cromatograma SFC chirală a unui amestec al Exemplului **7(-)** şi **7(+).**
**Figura 1b:**
Cromatograma SFC chirală a Exemplului **7(-).**
**Figura 1c:**
Cromatograma SFC chirală a Exemplului **7(+).**
**Figura 2a:**
Cromatograma SFC chirală a unui amestec racemic de **7a(-)** şi **7a(+).**
**Figura 2b:**
Cromatograma SFC chirală a **7a(-).**
**Figura 2c:**
Cromatograma SFC chirală a **7a(+).**
**Figura 3a:**
Cromatograma SFC chirală a unui amestec de **7b(-)** şi **7b(+).**
**Figura 3b:**
Cromatograma SFC chirală a **7b(-).**
**Figura 3c:**
Cromatograma SFC chirală a **7b(+).**
**Figura 4a:**
Cromatograma SFC chirală a unui amestec de **7c(-)** şi **7c(+).**
**Figura 4b:**
Cromatograma SFC chirală a **7c(-).**
**Figura 4c:**
Cromatograma SFC chirală a **7c(+).**
**Figura 5:**
Ortep-Plot (50%) din Exemplu **8** cu schema de etichetare.
**Figura 6a:**
Cromatograma SFC chirală a unui amestec de **10a** şi **10b.**
**Figura 6b:**
Cromatograma SFC chirală a **10a** (primul izomer de eluare).
**Figura 6c:**
Cromatograma SFC chirală a **10b** (al doilea izomer de eluare).

**(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:**

- WO-A1-01/47904
- WO-A1-99/24416
- WO-A1-2012/061190
- WO-A1-2017/174640

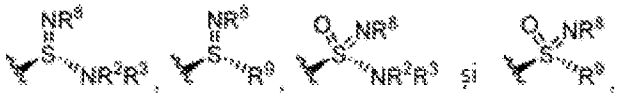
**(57) Revendicări:**

**1.** Compuși conform formulei (**Ia**) sau (**Ib**):

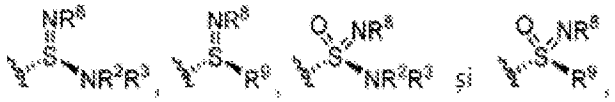


în care

X este selectat dintre



sau



respectiv;

$R^1$ este selectat dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, hidroxi-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, halo-$C_{3-6}$-cicloalchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil şi -NH-$C_{1-6}$-alchil;

$R^2$ este selectat dintre H, -CN, -$NO_2$, $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$N^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, -$NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, $SR^{11}$, $SO_XR^{11}$, $SO_3R^{11}$, $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^3$ este selectat dintre H, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, -O-$C_{1-6}$-alchil, -O-halo-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil şi $C_{3-6}$-heterocicloalchil, în care alchil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

sau $R^2$ şi $R^3$ atunci când sunt luaţi împreună cu azotul de care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

$R^4$ este selectat dintre H, $C_{1-6}$-alchil, $C_{1-6}$-acil, $C_{2-6}$-alchenil, $C_{3-8}$-cicloalchil şi $C_{3-8}$-heterocicloalchil, în care alchil, acil, alchenil, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil;

$R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$ sunt selectaţi în mod independent dintre H, halogen, $C_{1-6}$-alchil, $NH_2$, $NHC_{1-6}$-alchil, $N(C_{1-6}$-alchil$)_2$, $C_{0-6}$-alchilen-$C(=O)NH_2$;

sau $R^5$ şi $R^6$ şi $R^{5'}$ şi $R^{6'}$în mod independent, atunci când sunt luaţi împreună cu carbonul de care sunt ataşaţi, completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

sau $R^5$ şi $R^{5'}$ şi $R^6$ şi $R^{6}$în mod independent, atunci când sunt luaţi împreună cu cei doi atomi de carbon adiacenţi la care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

$R^7$ este selectat dintre un aril cu 6 membri şi un heteroaril cu 5 sau 6 membri, în care arilul şi heteroarilul sunt opţional substituiţi cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $C_{1-6}$-alchil, O-$C_{1-6}$-alchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, O-$C_{3-6}$-cicloalchil, $C_{3-6}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-6}$-heterocicloalchil, $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $CO_2H$, C(=O)O-$C_{1-6}$-alchil, aril cu 6 până la 10 atomi, heteroaril cu 5 până la 10 atomi, O-(aril cu 6 până la 10 atomi) şi O-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), în care alchil, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril sunt opţional substituiţi cu 1 până la 5 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halogen, -CN, $-NO_2$, OH, $R^{13}$, $OR^{13}$, $CO_2R^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$; $SO_y$-$C_{1-6}$-alchil, $SO_y$-halo-$C_{1-6}$-alchil, $SR^{11}$, $SO_XR^{13}$, $SO_3R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

$R^8$ este selectat dintre H, -CN, $-NO_2$, $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_X$-$R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, $-NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, $COR^{11}$, $SO_xR^{11}$, $SO_3H$, $PO(OH)_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^9$ este selectat dintre $C_{1-10}$-alchil, $C_{2-10}$-alchenil, $C_{2-10}$-alchinil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, $C_{0-10}$-alchilen-(heteroaril cu 5 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-(aril cu 6 până la 10 atomi), $C_{0-10}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$CO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SR^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_XR^{13}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_3R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=O)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)R^{11}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2R^{13}$, $C_{0-10}$alchilen-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{0-10}$-alchilen-$NR^{11}R^{12}$, în care alchil, alchenil, alchinil, alchilen, cicloalchil, heterocicloalchil, aril şi heteroaril sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 7 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din oxo, CN, $-NO_2$, $OR^{11}$, O-$C_{2-6}$-alchilen-$OR^{11}$, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil, halogen, $CO_2R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, $SR^{11}$, $SO_xR^{11}$, $SO_3R^{11}$, $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, $C_{3-10}$-cicloalchil, O-$C_{3-10}$-cicloalchil, $C_{3-10}$-heterocicloalchil, O-$C_{3-10}$-heterocicloalchil si $NR^{11}R^{12}$;

$R^{11}$ este selectat independent dintre H, $C_{1-6}$-alchil, $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil şi $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, în care alchil, alchilen, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 6 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $NH_2$, $NH(C_{1-3}$-alchil), $N(C_{1-3}$-alchil)$_2$, $C_{3-6}$-heterocicloalchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, $SO_2$-$NHC_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$N(C_{1-3}$-alchil)$_2$ şi $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, în care cicloalchil şi heterocicloalchil sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din F, OH, oxo, $CH_3$, $CHF_2$ şi $CF_3$;

$R^{12}$ este selectat independent dintre H, $C_{1-6}$-alchil, halo-$C_{1-6}$-alchil şi $C_{3-6}$-cicloalchil;

sau $R^{11}$ şi $R^{12}$ atunci când sunt luaţi împreună cu azotul la care sunt ataşaţi completează un ciclu cu 3 până la 8 atomi care conţine atomi de carbon şi conţine opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S sau N, în care ciclul este nesubstituit sau substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi independent din grupul constând din halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

$R^{13}$ este selectat independent dintre $C_{1-6}$-alchil, $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-cicloalchil şi $C_{0-6}$-alchilen-$C_{3-10}$-heterocicloalchil, în care alchil, alchilen, cicloalchil şi heterocicloalchil sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 6 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $NH_2$, $NH(C_{1-3}$-alchil), $N(C_{1-3}$-alchil)$_2$, $C_{3-6}$-

heterocicloalchil, $C_{3-6}$-cicloalchil, $SO_2$-$NHC_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$N(C_{1-3}$-alchil$)_2$ şi $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, în care cicloalchil şi heterocicloalchil sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din F, OH, oxo, $CH_3$, $CHF_2$ şi $CF_3$;

n este selectat dintre 0 şi 1;

x este selectat independent dintre 1 şi 2;

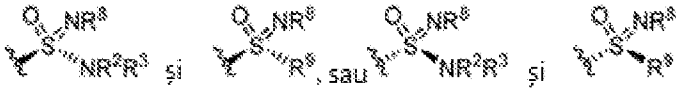
y este selectat independent dintre 0, 1 şi 2;

şi în care opţional $R^1$ este conectat la un rest selectat dintre $R^2$, $R^3$, $R^8$, $R^9$ sau $R^{12}$ pentru a forma un heterociclu cu 5 până la 8 atomi, care este opţional substituit cu 1 până la 4 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, -$NO_2$, OH, oxo, $C_{1-3}$-alchil, halo-$C_{1-3}$-alchil, O-$C_{1-3}$-alchil, O-halo-$C_{1-3}$-alchil, $SO_2$-$C_{1-3}$-alchil, $CO_2H$;

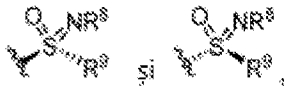
sau un tautomer, N-oxid, solvat şi sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**2.** Compuşi conform revendicării 1, în care

X este selectat dintre

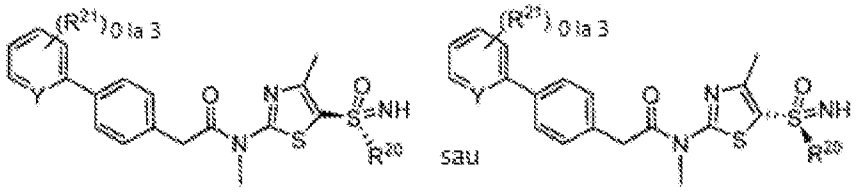
 respectiv;

de preferinţă, X este selectat dintre

 respectiv.

**3.** Compuşi conform revendicării 1 sau 2, în care n este 0.

**4.** Compuşi conform oricăreia dintre revendicările precedente, care sunt reprezentaţi prin formula



în care

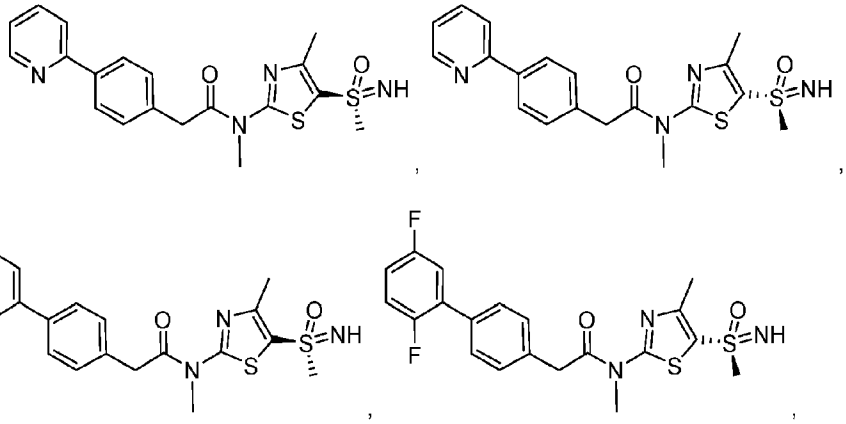
$R^{20}$ este selectat dintre $C_{1-4}$-alchil şi $C_{3-6}$-cicloalchil, în care alchil şi cicloalchil sunt nesubstituiţi sau substituiţi cu 1 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din F sau Me;

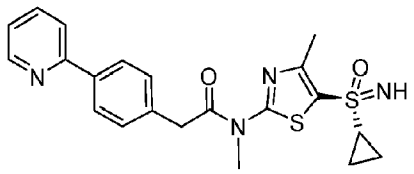
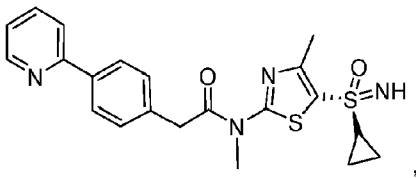
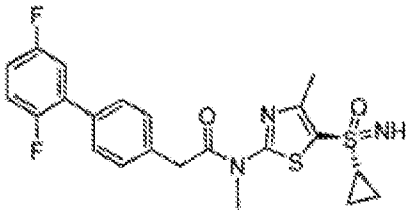
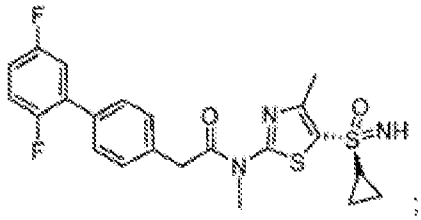
$R^{21}$ este selectat dintre F, CI, OH, Me, OMe, $CHF_2$, $CF_3$, $OCHF_2$, $OCF_3$; şi

Y este selectat dintre azot sau carbon;

sau un tautomer, N-oxid, solvat şi sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

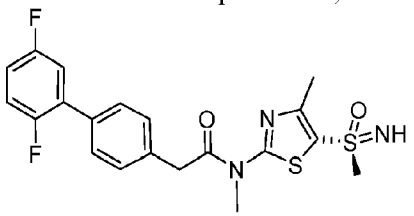
**5.** Compuşi conform oricăreia dintre revendicările precedente, care sunt selectaţi din grupul constând din




,

,

şi

;

sau un tautomer, N-oxid, solvat şi sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

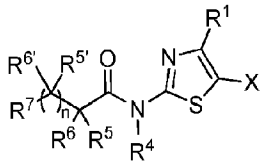
**6.** Compus conform oricăreia dintre revendicările precedente, având structura



sau un tautomer, N-oxid, solvat şi sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**7.** Un procedeu pentru prepararea compuşilor conform formulei (**Ia**) sau (**Ib**) conform oricăreia dintre revendicările precedente, procedeul cuprinzând etapele

a) furnizarea unui amestec care cuprinde compuşii cu formulele (**Ia**) şi (**Ib**), acest amestec fiind reprezentat de formula generală (**I**):

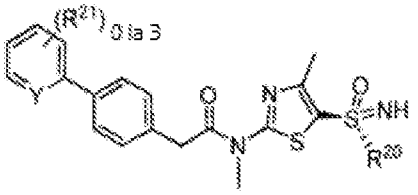
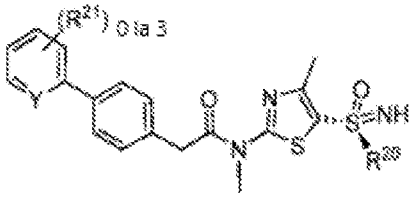

(I)
,

şi

b) separarea şi izolarea compuşilor cu formula (**Ia**) sau (**Ib**) folosind HPLC pe o coloană chirală;

în care în formula (**I**) substituenţii au semnificaţia definită în revendicările precedente.

**8.** Procedeu conform revendicării 7, în care Formula (**Ia**) şi (**Ib**) sunt selectate dintre


şi


iar în etapa b separarea pe o coloană chirală oferă (-)-enantiomer pur.

**9.** Un procedeu pentru prepararea compuşilor conform formulei (**Ia**) sau (**Ib**) conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 prin sinteză stereoselectivă şi, opţional, HPLC preparativă ulterioară pe o coloană chirală sau precipitare cu compuşi chirali.

**10.** Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 pentru utilizare ca medicament.

**11.** Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia unei boli sau tulburări asociate cu infecţii virale.

**12.** Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia unei boli sau tulburări asociate cu infecţii virale cauzate de virusuri de tip sălbatic sau modificate genetic, ai căror acizi nucleici codifică o helicază şi/sau primază şi virusul este sensibil la compuşii menţionaţi pe baza mecanismului de acţiune a helicazei şi/sau primazei.

**13.** Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 11 la 12, în care boala sau tulburarea este asociată cu infecţii virale cauzate de virusurile herpetice, în special de virusurile herpes simplex.

**14.** Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia bolilor neurodegenerative cauzate de virusuri, cum ar fi boala Alzheimer.

**15.** Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 pentru utilizarea în tratamentul şi profilaxia infecţiilor cu herpes, în special infecţiile cu herpes simplex, la pacienţii care prezintă boală herpetică cum ar fi herpes labial, herpes genital şi cheratită asociată herpesului, boala Alzheimer , encefalită, pneumonie, hepatită sau excreţie virală; la pacienţii cu un sistem imunitar suprimat, cum ar fi pacienţii cu SIDA, pacienţii cu cancer, pacienţii cu o imunodeficienţă genetică sau moştenită, pacienţii cu transplant; la nou-născuţi şi sugari; la pacienţii herpes-pozitivi, în special pacienţii herpes-simplex-pozitivi, pentru suprimarea recurenţei sau a excreţiei virale (terapie de supresie); pacienţi, în special la pacienţi herpes pozitivi, în special pacienţi herpes simplex pozitivi, care sunt rezistenţi la terapia antiviral nucleozidică, cum ar fi cu aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir şi/sau foscarnet sau cidofovir.

**16.** Compoziţie farmaceutică care cuprinde unul sau mai mulţi compuşi conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6 şi cel puţin un purtător şi/sau excipient acceptabil farmaceutic şi/sau cel puţin o substanţă activă suplimentară (compuşi activi antivirali sau compuşi de modulare a imunităţii) care sunt eficiente în tratarea unei boli sau tulburări asociate cu infecţiile virale.

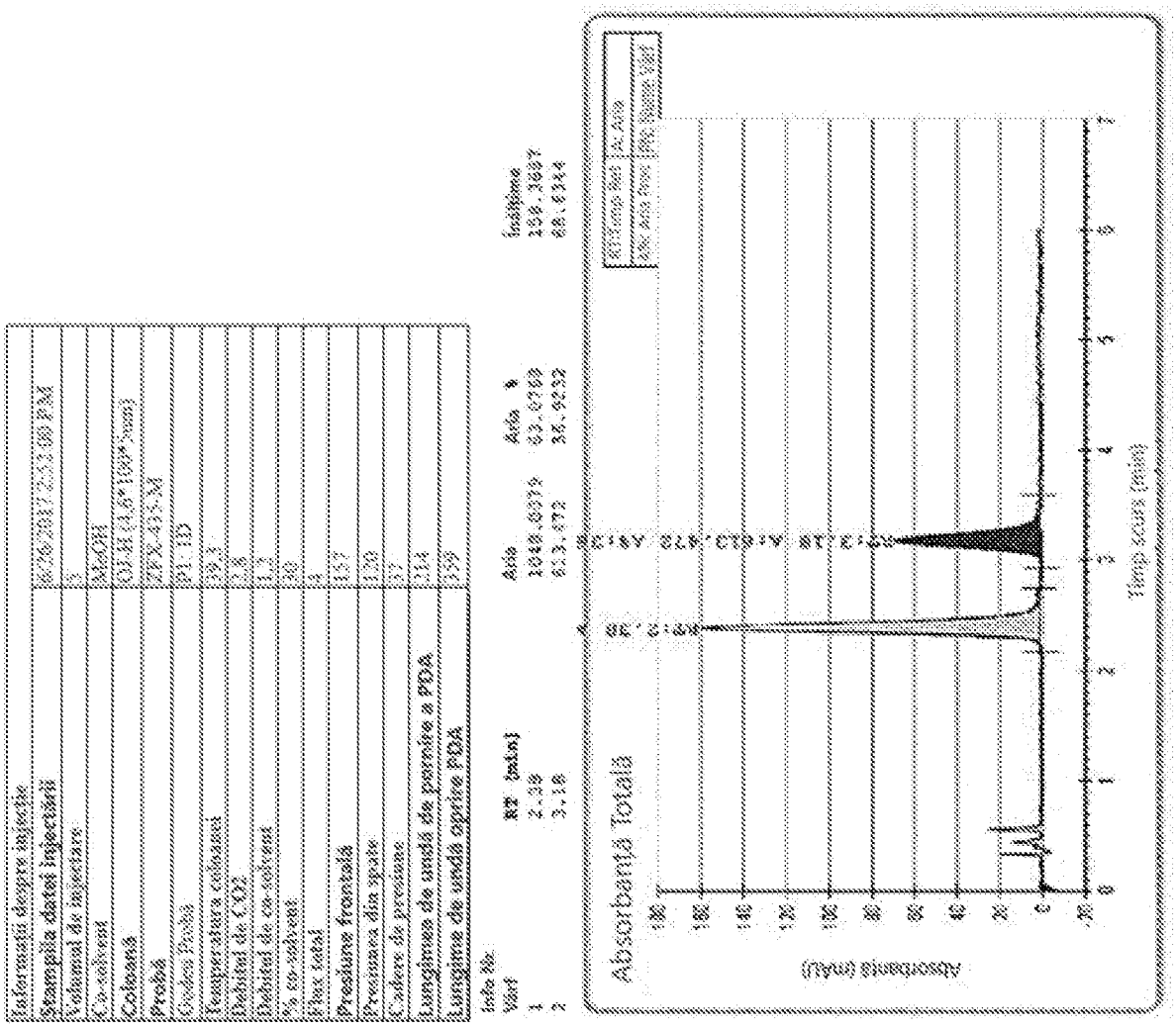

Informatii despre injectie
Stampila datei injectarii
6/26/2017 2:34:00 PM
Volumul de injectare
5
Co-solvent
MeOH
Coloana
OJ-H (4.6*100*5mm)
Proba
ZFX-455-M
Codul Probei
P1-1D
Temperatura cuptorului
39.3
Debitul de CO2
1.8
Debitul de co-solvent
1.2
% co-solvent
40
Flux total
3
Presiune frontala
137
Presiunea din spate
120
Caldura de presiune
17
Lungimea de unda de pornire a PDA
314
Lungimea de unda oprire PDA
359
Info Rt
Varf
RT [min]
Aria
Aria %
1
2.38
1048.4079
63.0160
2
3.18
613.872
36.9232
Instrume
156.3887
88.6944
Absorbanta Totala
Absorbanta (mAU)
Timp scurs (min)
RT Time Start
Min Area Peak
Min Width Start

Figura 1a

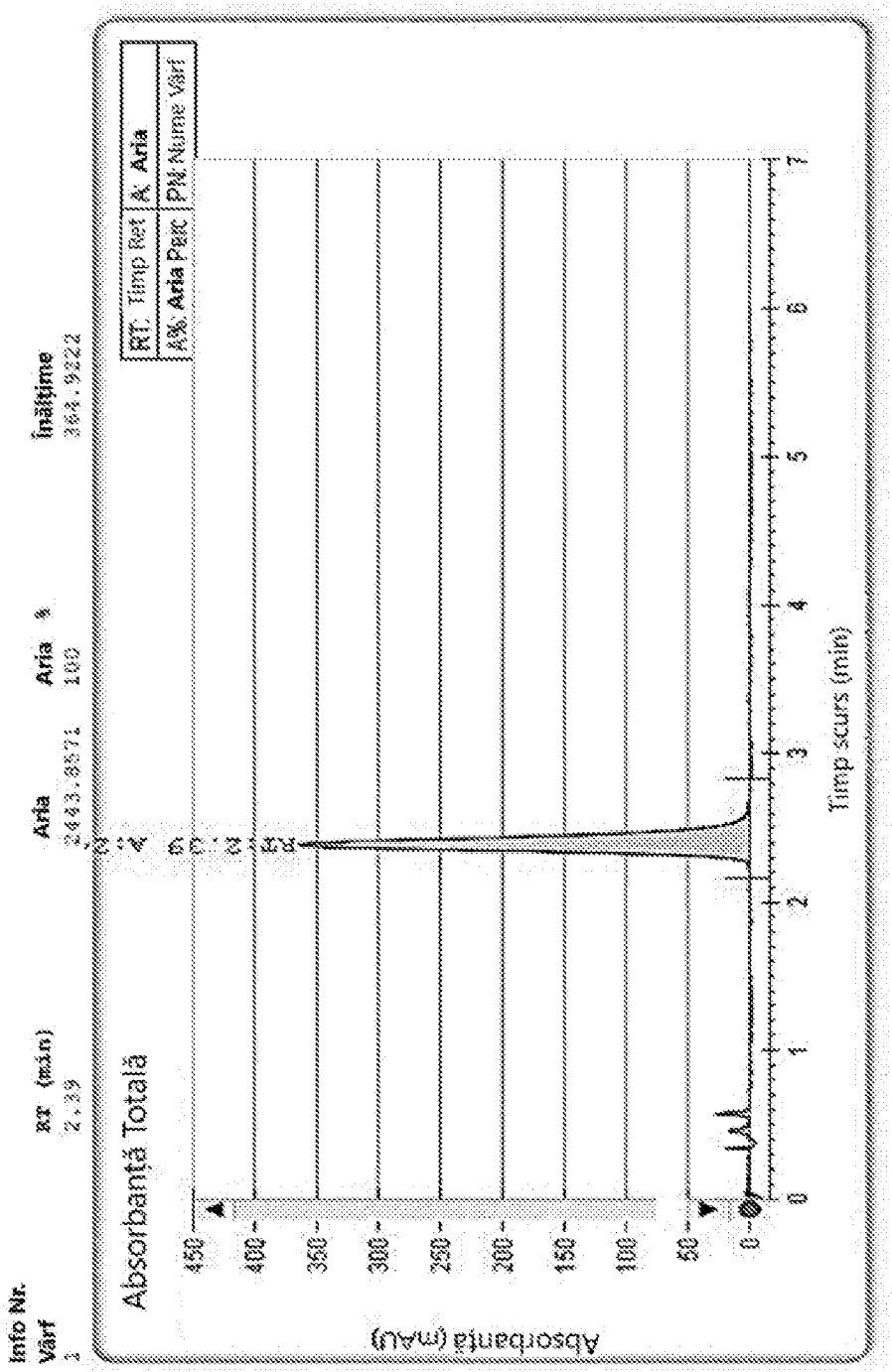

Info Nr.
Vârf
1
RT (min)
2.39
Aria
2443.8571
Aria %
100
Înălțime
364.9222
Absorbanță Totală
RT: Timp Ret
A: Aria
A%: Aria Perc
PN: Nume Vârf
Absorbanță (mAU)
Timp scurs (min)

Figura 1b

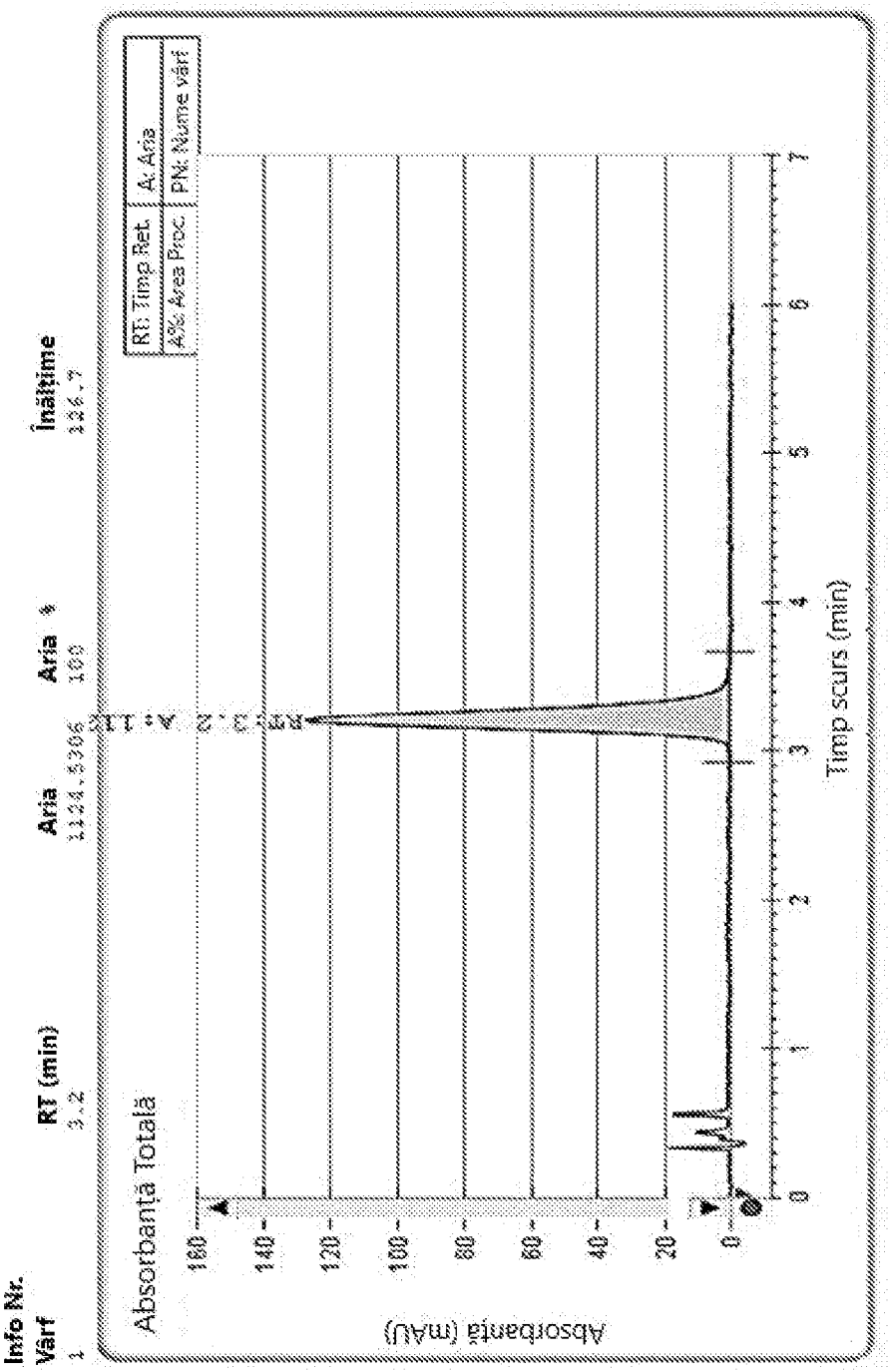

Info Nr.
Vârf
1
RT (min)
3.2
Aria
1124.5306
Aria %
100
Înălțime
136.7
Absorbanță Totală
RT: Timp Ret.
A: Aria
A%: Area Proc
PN: Nume vârf
Absorbanță (mAU)
Timp scurs (min)

Figura 1c

| | |
|---|---|
| Coloană: | CHIRALCEL OD-3 (4.6*100mm, 3um) |
| Co. solvent | ETOH:ACN |
| Coloana Temperatura: | 35 |
| Co Solvent%: | 35 |
| Presiune Sistem: | 2000 psi |
| Debit | 2 ml/min |
| Proc. Chal. Descr.: | PDA 280,5 nm (210,400) nm |
| PDA Start Lungime unda | 200 nm |
| PDA Stop Lungime unda: | 400 nm |

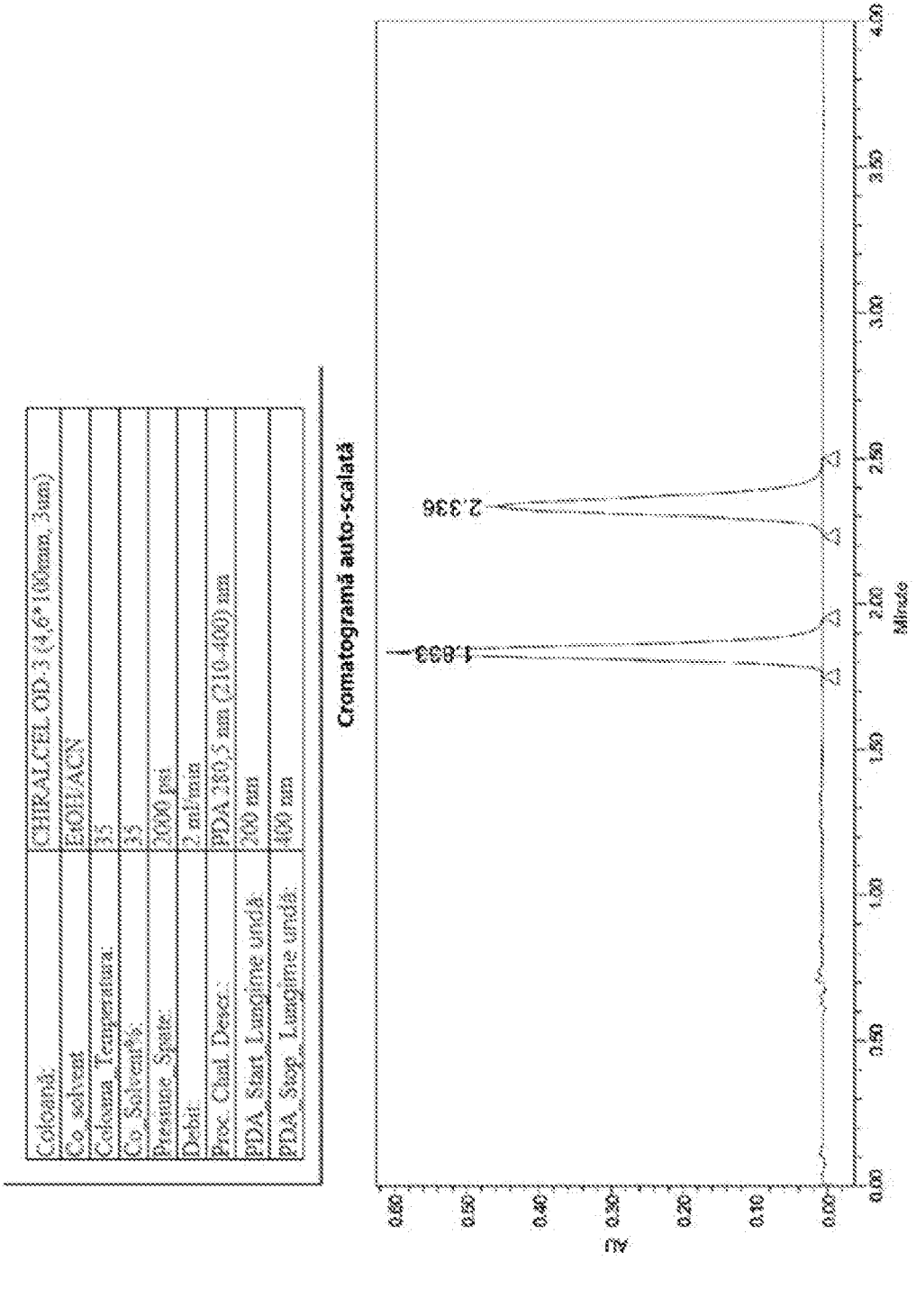



Figura 2a

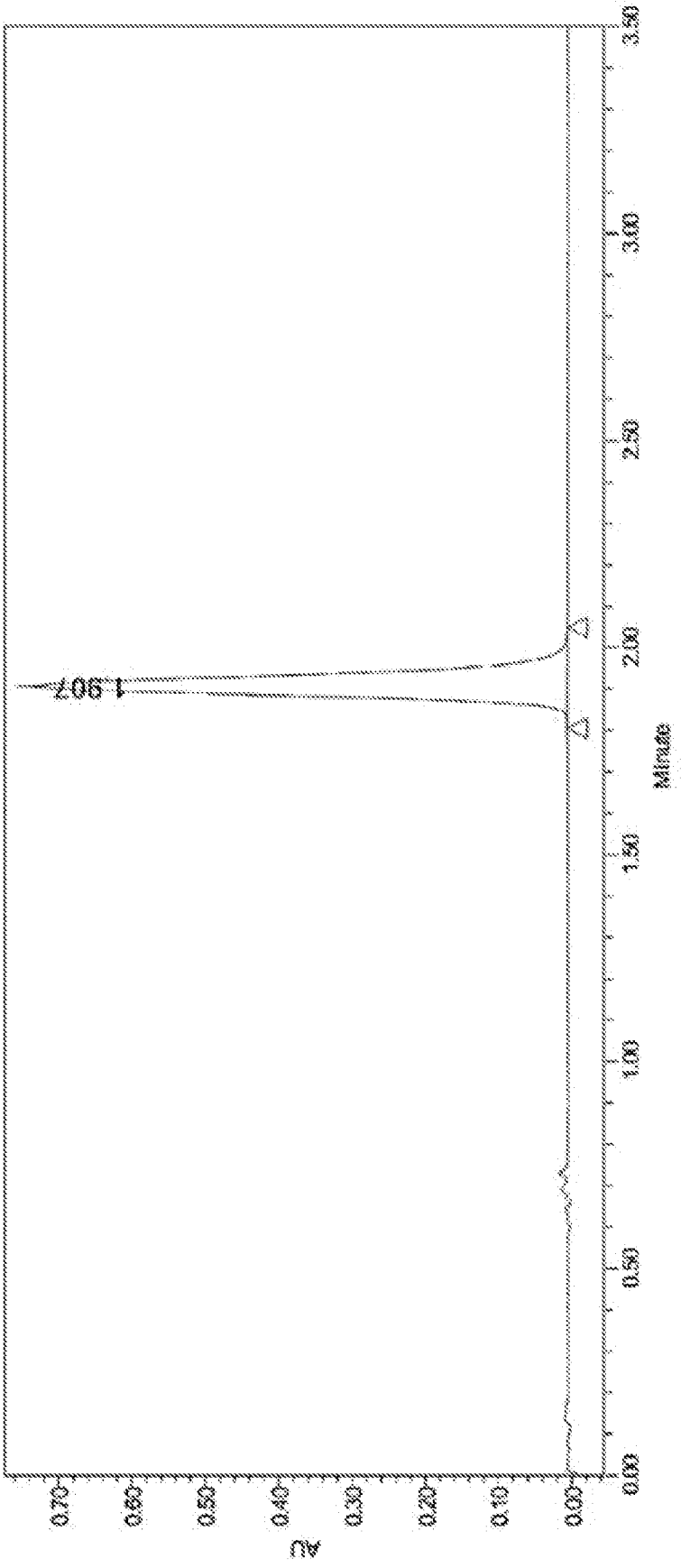

1.907
Minute
AU
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
0.50
0.60
0.70

Figura 2b

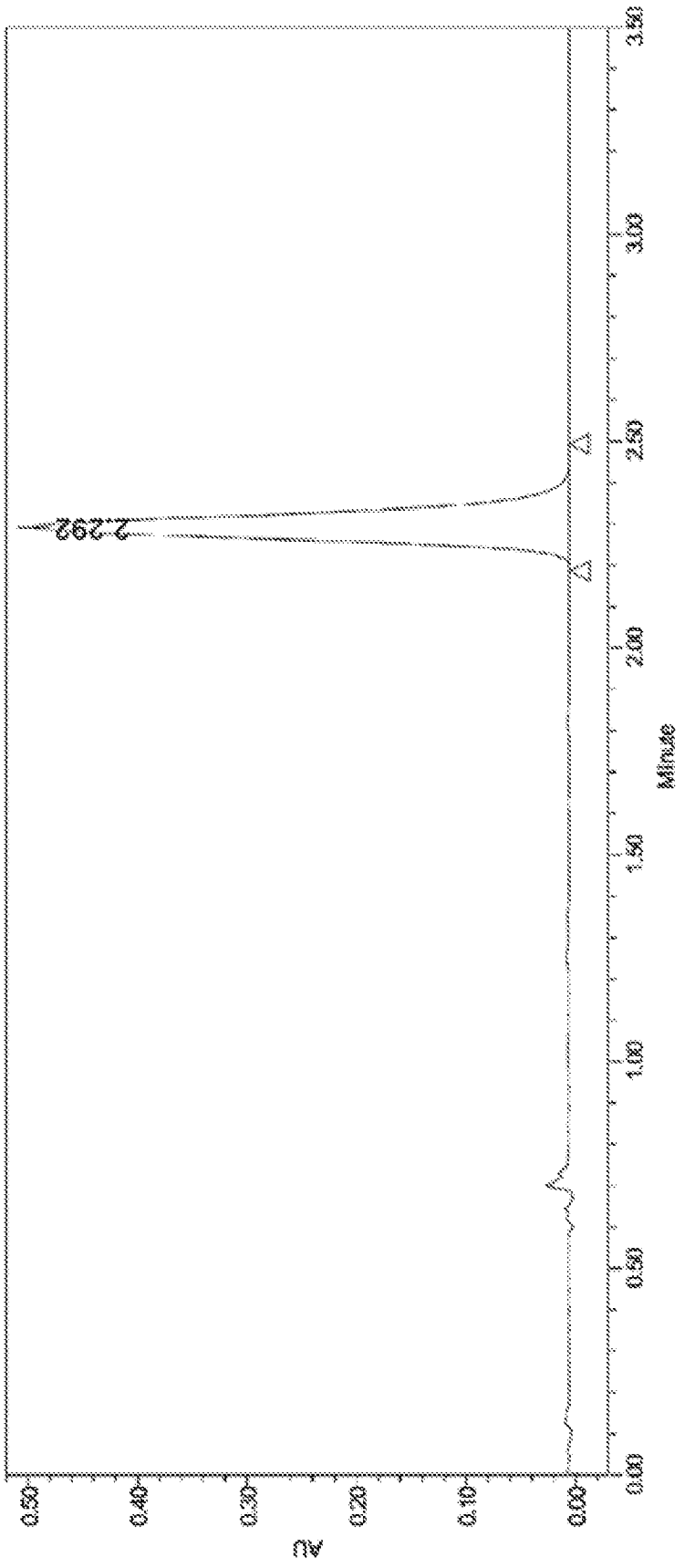

2.292
AU
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
Minute

Figura 2c

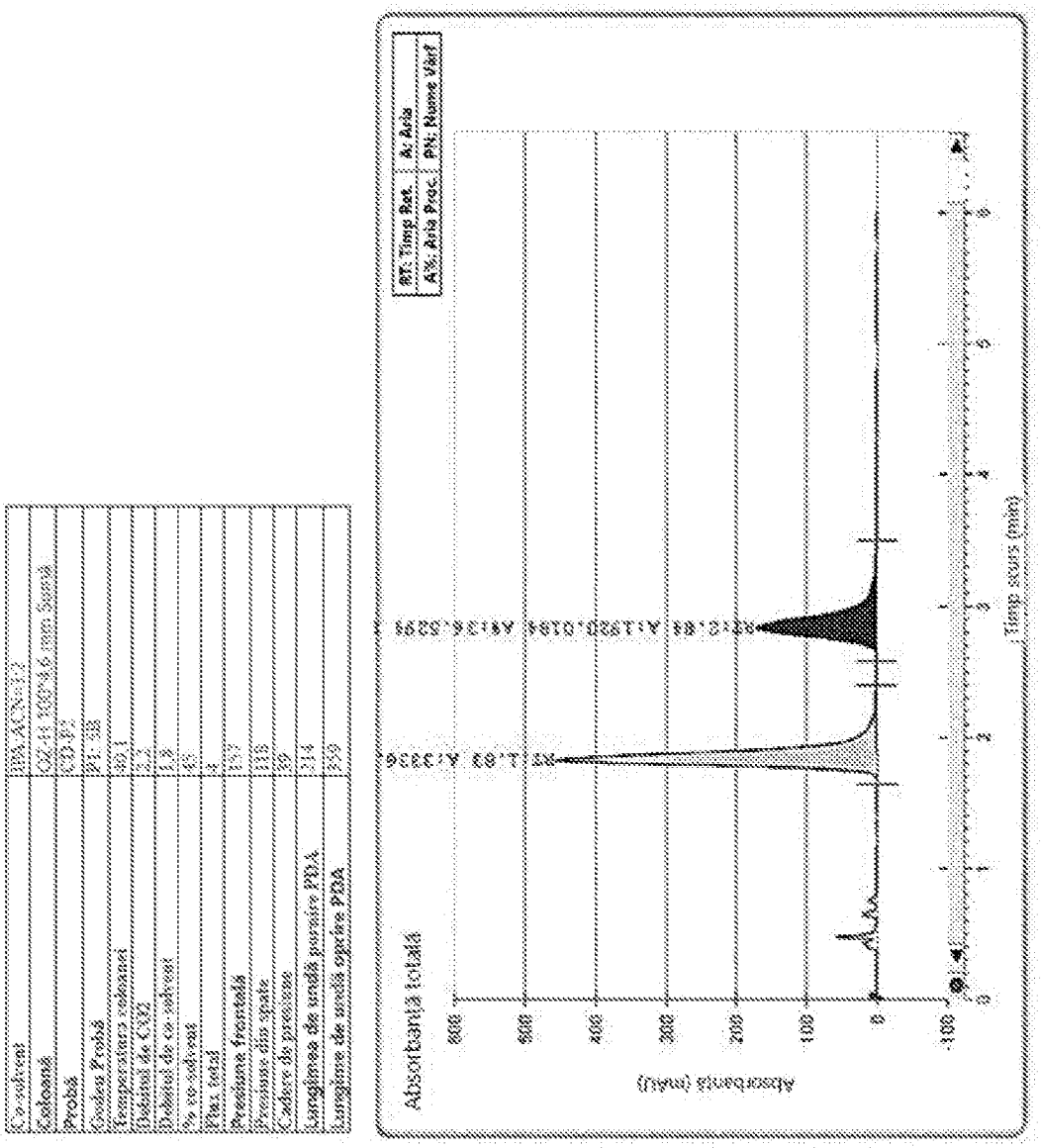

Co-solvent
IPA:ACN=1:1
Colonna
OZ-H 150*4.6 mm Sum
Probă
CD-P2
Ordine Probă
21: 38
Temperatura coloanei
40.1
Debitul de CO2
4.0
Debitul de co-solvent
1.0
% co-solvent
40
Plx total
8
Presiune frontală
150
Presiune din spate
115
Cadere de presiune
69
Lungimea de undă pentru PDA
214
Lungimea de undă captare PDA
239
Absorbanță totală
RT: Timp Ret.
A%: Aria Proc.
A: Aria
PN: Numar Vârf
RT 1.03 A 3336
RT 2.85 A 1350 0.194 A% 36.6298
Absorbanță (mAu)
Timp scurs (min)

Figura 3a

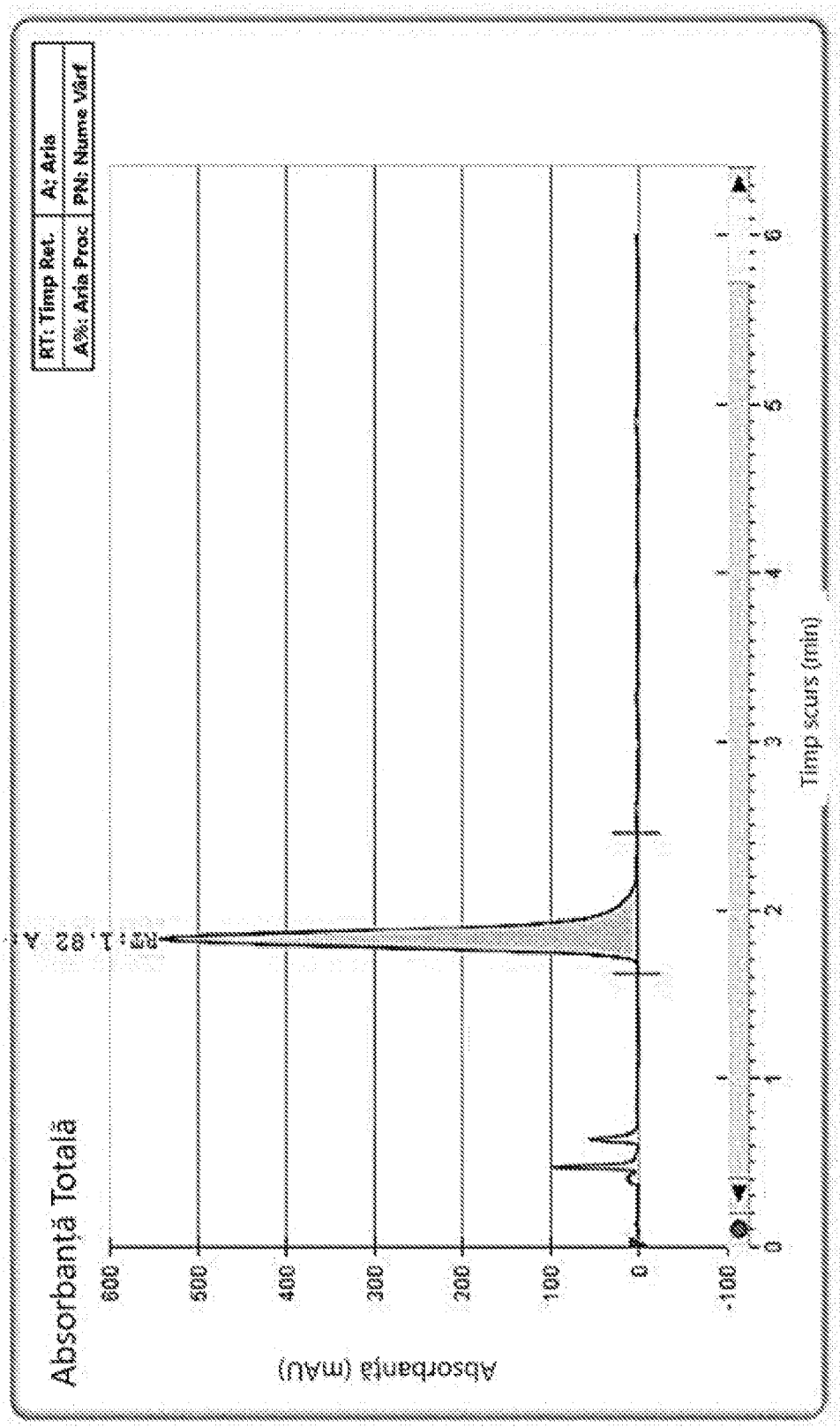

Absorbanță Totală
RT: Timp Ret.
A%: Aria Proc
A: Aria
PN: Numa Vârf
Absorbanță (mAU)
Timp scurs (min)

Figura 3b

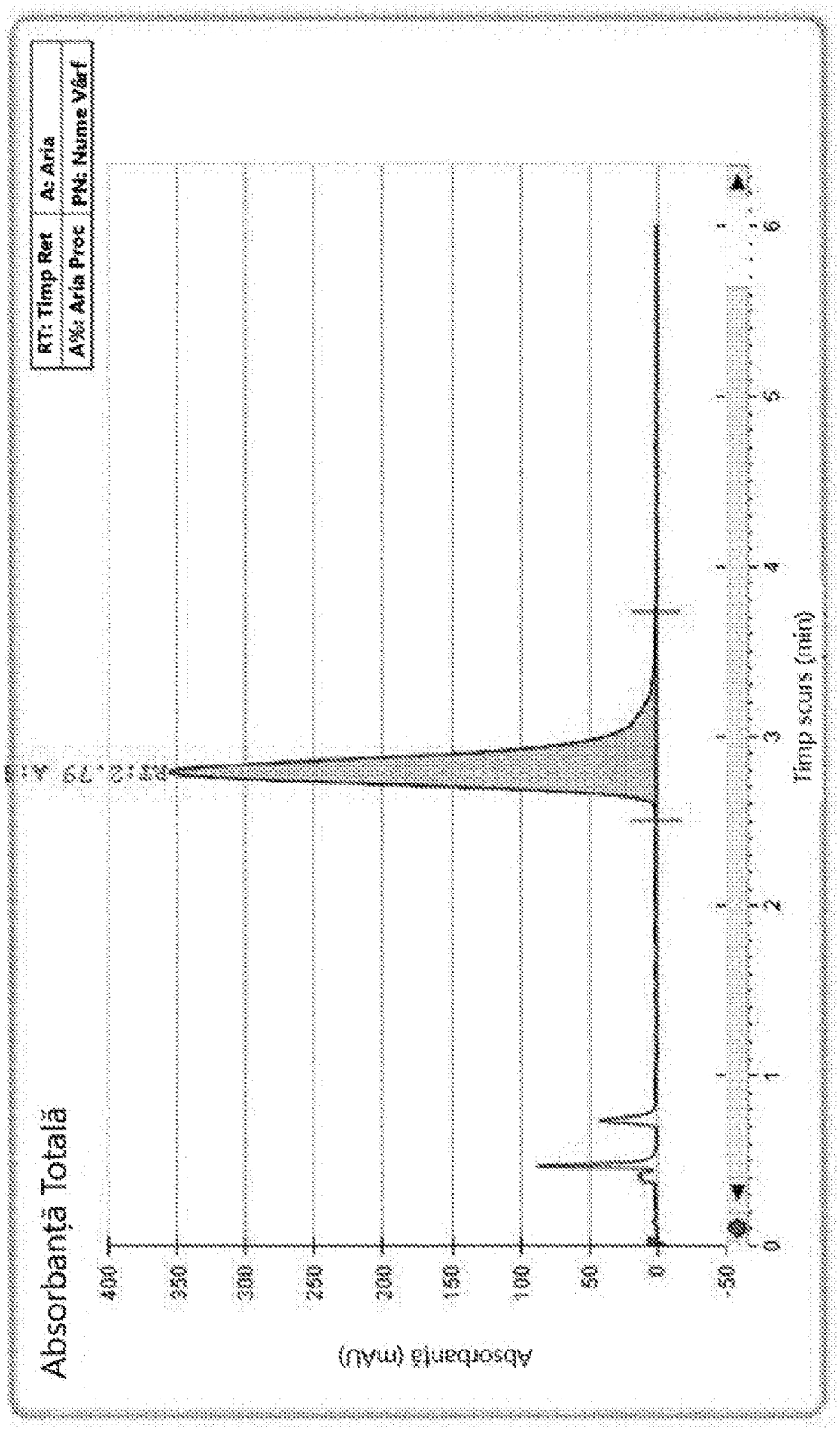

Absorbanță Totală
RT: Timp Ret
A%: Aria Proc
A: Aria
PN: Numa Vârf
Absorbanță (mAU)
Timp scurs (min)

Figura 3c

| | |
|---|---|
| Coloană: | CHIRALCEL OD-3 (4,6*100mm, 3um) |
| Co solvent: | ACN:MeOH(1:1) |
| Coloana_Temperatura: | 35 |
| Co Solvent%: | 30 |
| Presiune din spate: | 2000 psi |
| Rata debit: | 2 mL/min |
| Proc. Cmd Descr: | PDA 280.0 nm (200-600) nm |
| PDA Start Lungime de unda: | 200 nm |
| PDA Stop Lungime de unda: | 400 nm |

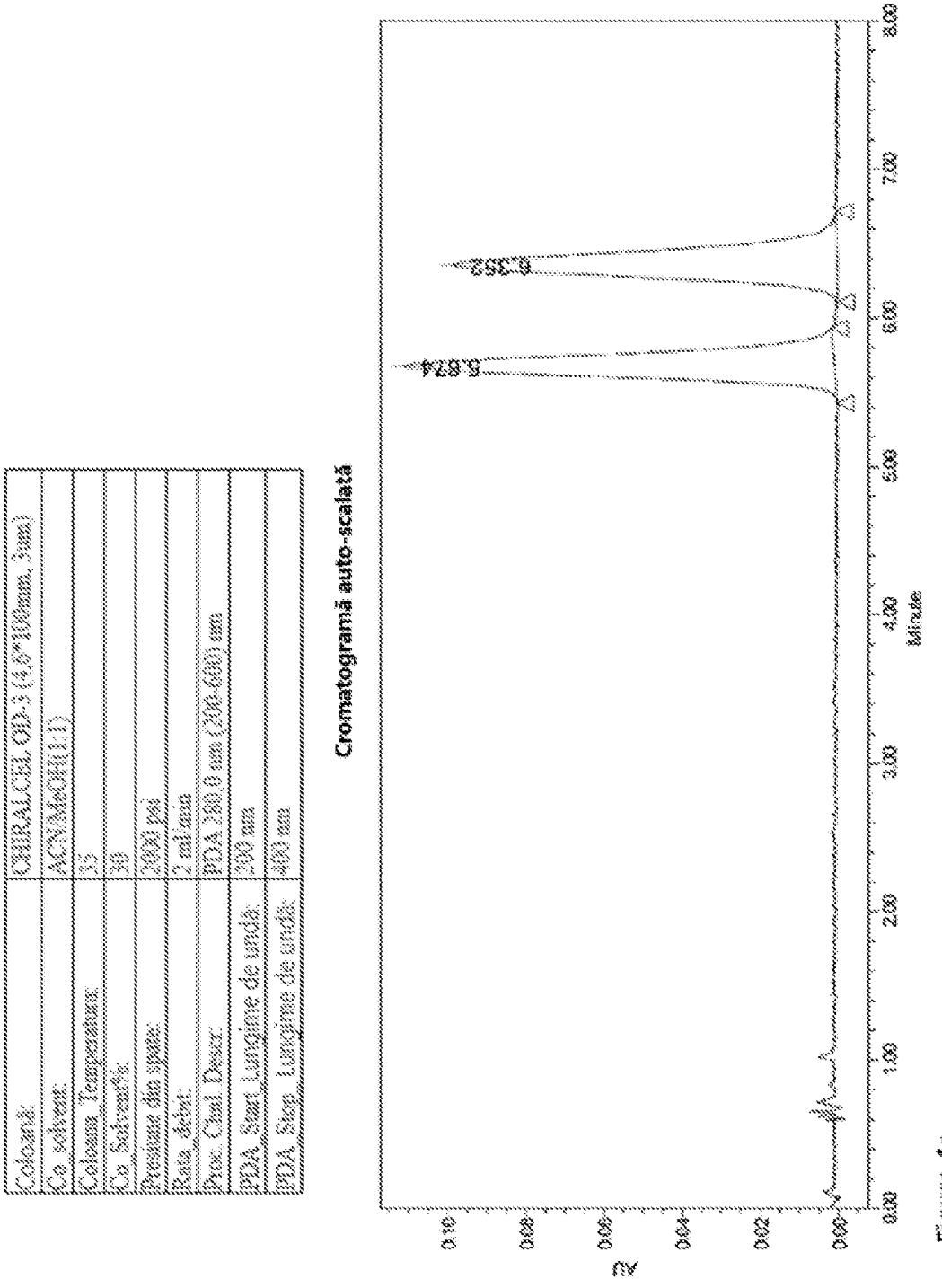



Figura 4a

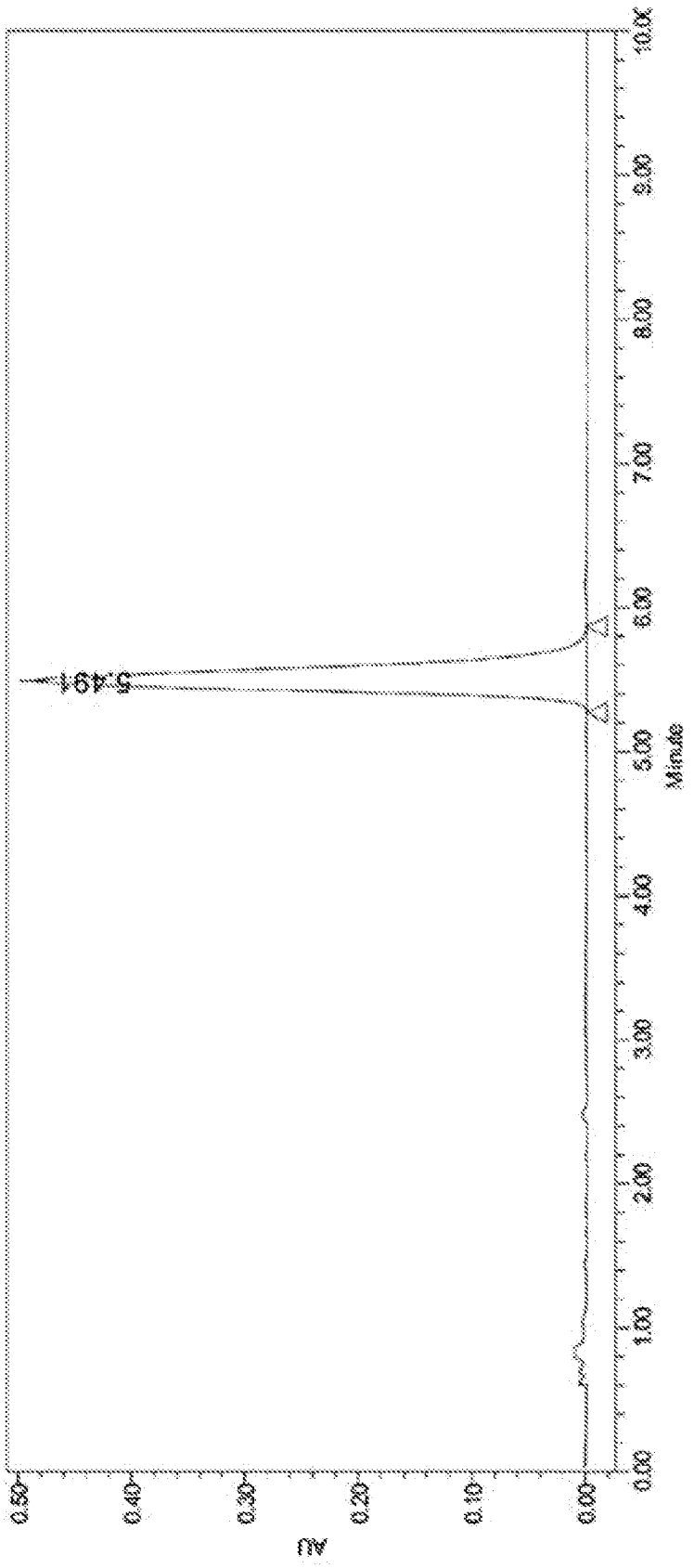

5.491
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
Minute
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
0.50
AU

Figura 4b

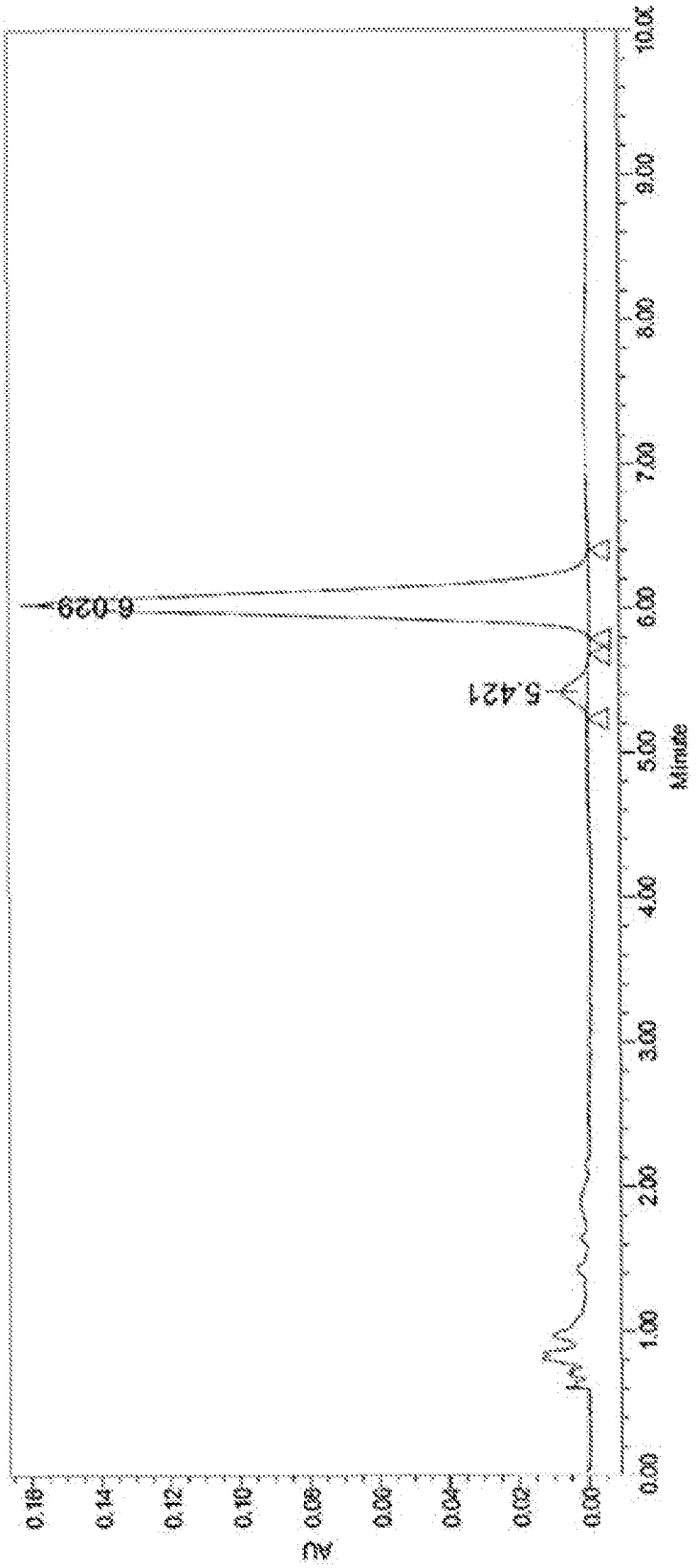

6.029
5.421
Minute
nV
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
0.14
0.16
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00

Figura 4c

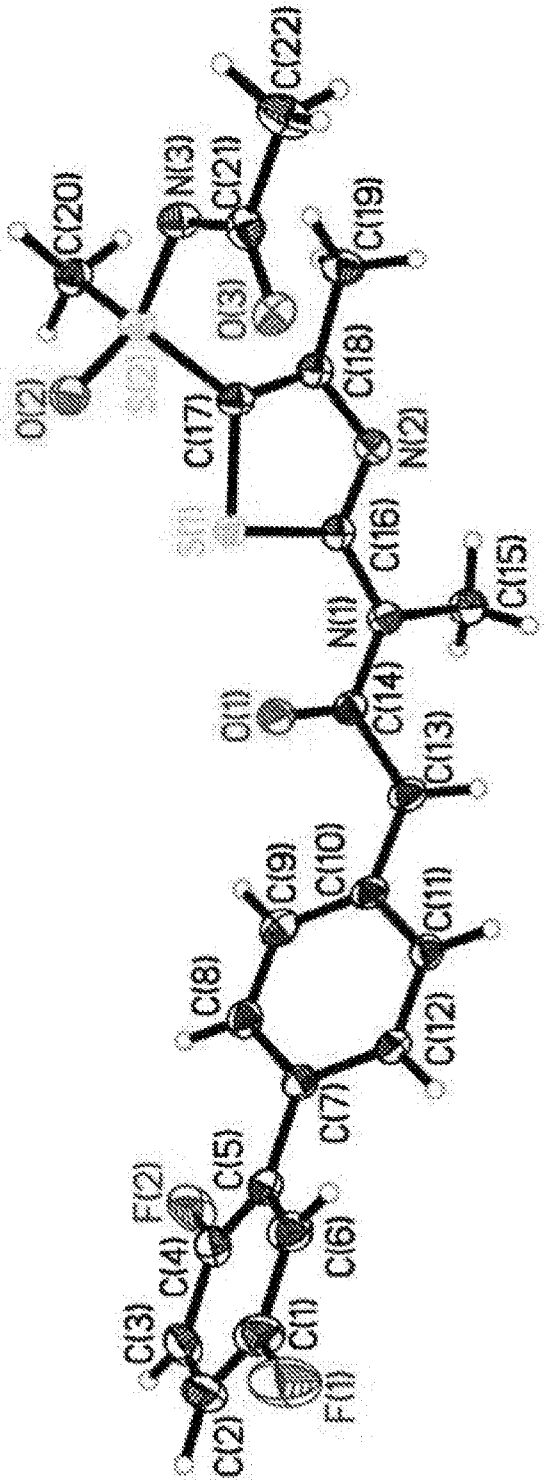

C(22)
N(3)
C(21)
C(20)
C(19)
O(3)
O(2)
C(18)
C(17)
N(2)
C(16)
C(15)
N(1)
O(1)
C(14)
C(13)
C(9)
C(10)
C(11)
C(8)
C(12)
C(7)
F(2)
C(5)
C(4)
C(6)
C(3)
C(1)
F(1)
C(2)

Figura 5

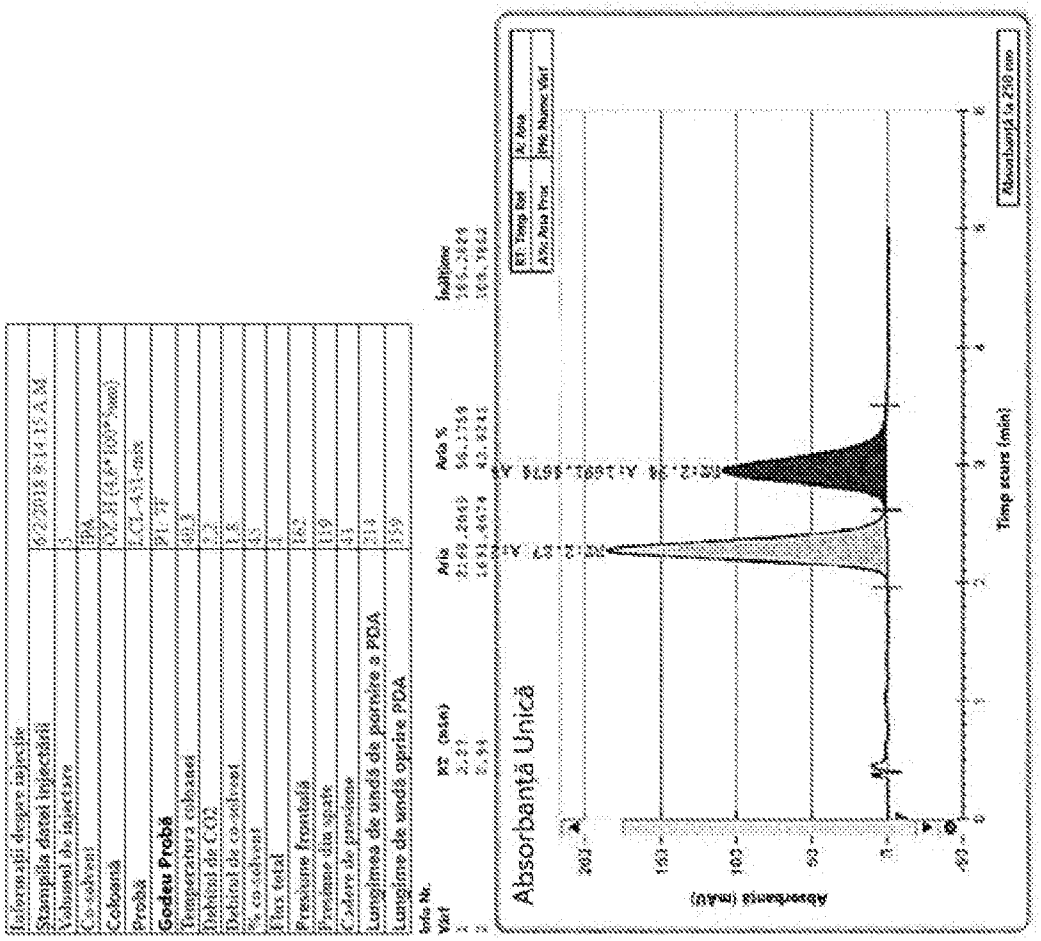

Informații despre injecție
Stampila datei injectării
Volumul de injectare
Co-solvent
Coloană
Probă
Godeu Probă
Temperatura coloanei
Debitul de CO2
Debitul de co-solvent
% co-solvent
Flux total
Presiune frontală
Presiune din spate
Cadere de presiune
Lungimea de undă de pornire a PDA
Lungime de undă oprire PDA
Absorbanță Unică
Absorbanță (mAU)
Timp scurs (min)
Absorbanță la 210 nm

Figura 6a

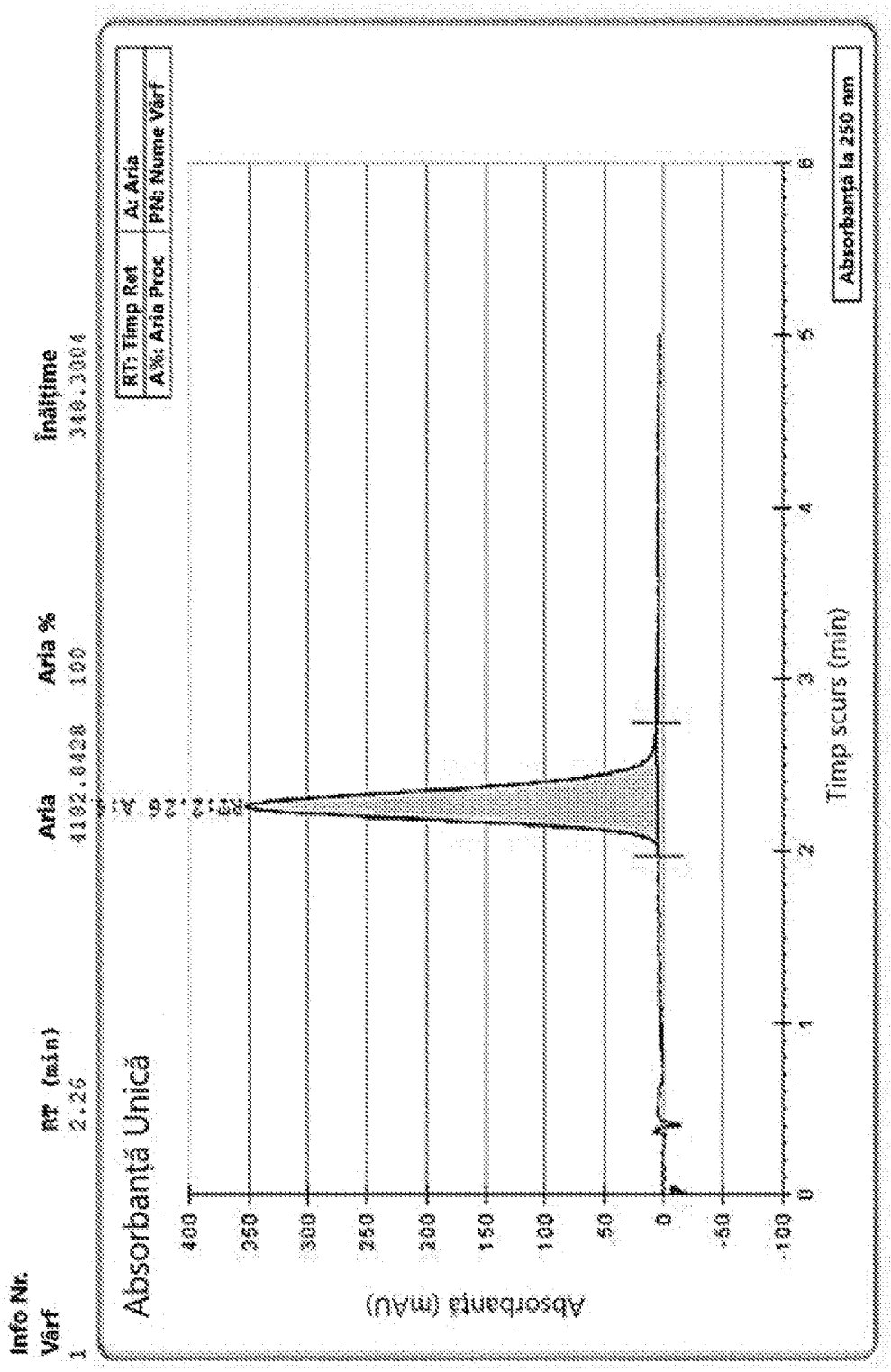

Info Nr.
Vârf
1
RT (a.i.n)
2.26
Aria
4102.84238
Aria %
100
Înălțime
348.3004
Absorbanță Unică
RT: Timp Ret
A%: Aria Proc
A: Aria
PN: Nume Vârf
Absorbanță (mAU)
Timp scurs (min)
Absorbanță la 250 nm

Figura 6b

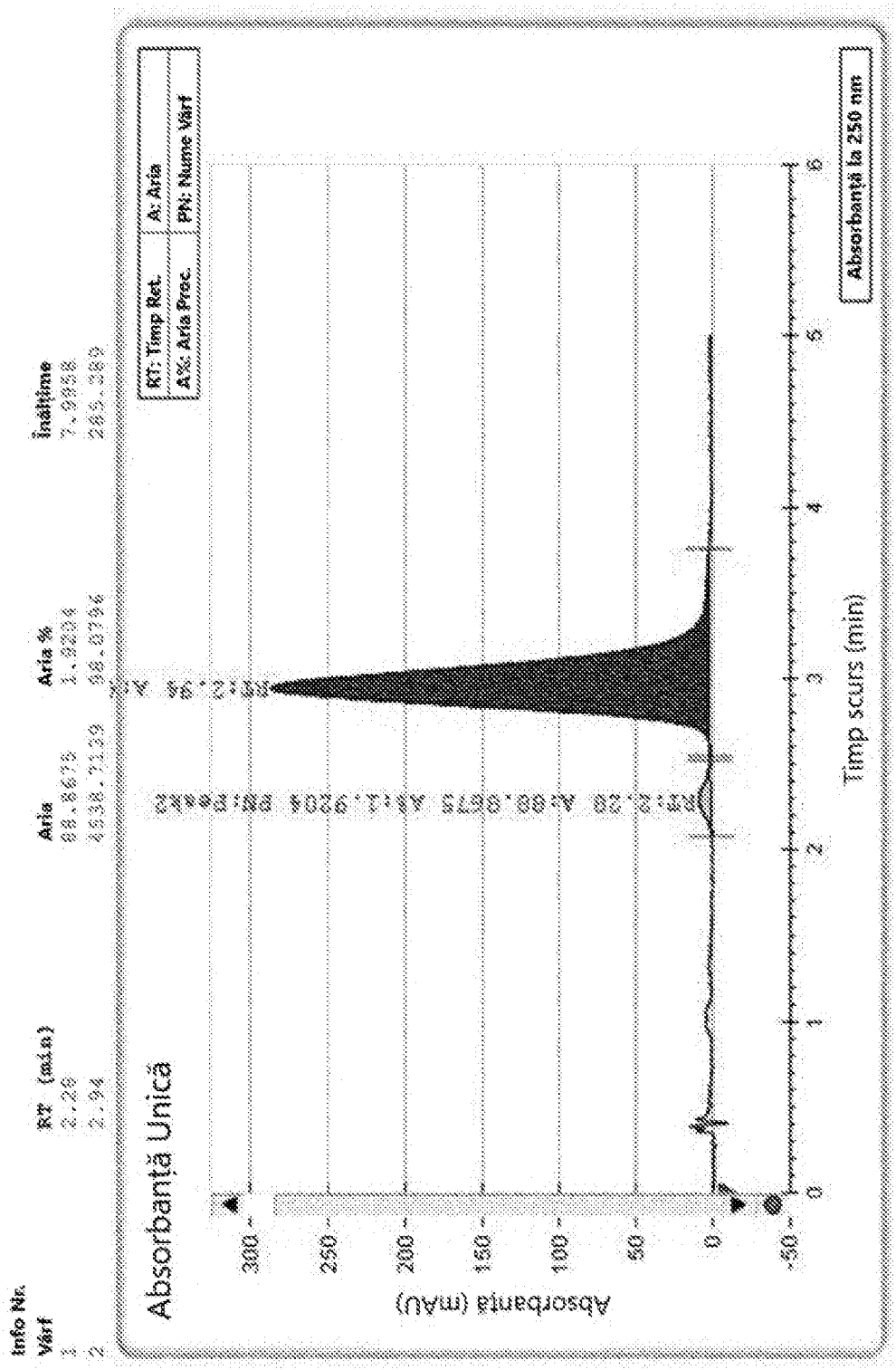

Absorbanță Unică
RT: Timp Ret.
A: Aria
A%: Aria Proc.
PN: Nume Vârf
Absorbanța la 250 nm
Absorbanța (mAU)
Timp scurs (min)
Info Nr. Vârf
RT (min)
Aria
Aria %
Înălțime
1
2.26
68.8673
1.9206
7.9858
2
2.94
4838.7139
98.0794
285.389

Figura 6c