

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 051**

51 Int. Cl.:

C07D 277/54 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/44 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2017 PCT/EP2017/058077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017 WO17174640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2017 E 17715722 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 3440063**

54 Título: **Derivados de aminotiazol útiles como agentes antivirales**

30 Prioridad:

06.04.2016 EP 16000787

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.06.2021

73 Titular/es:

**INNOVATIVE MOLECULES GMBH (100.0%)
Leopoldshöherstrasse 7
32107 Bad Salzuflen, DE**

72 Inventor/es:

**KLEYMANN, GERALD y
GEGE, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 834 051 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminotiazol útiles como agentes antivirales

Compendio de la invención

- 5 La presente invención versa sobre nuevos compuestos, sobre un proceso para su preparación y sobre dichos compuestos para ser usados como medicamentos, en particular como medicamentos antivirales.

Introducción

- 10 La pandemia de las infecciones virales ha afectado a la humanidad desde tiempos antiguos, causando infecciones mucocutáneas tales como el herpes labial y el herpes genital. Los síntomas de la enfermedad a menudo interfieren con las actividades cotidianas y ocasionalmente las infecciones de VHS son la causa de enfermedades potencialmente mortales (encefalitis) o que producen discapacidad visual (queratitis), especialmente en neonatos, ancianos y en la población de pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes trasplantados o con cáncer o pacientes con un síndrome o una enfermedad de inmunodeficiencia hereditaria. Después de la infección, los virus del herpes alfa persisten de por vida en las neuronas del anfitrión en forma latente, reactivándose periódicamente y a menudo dando lugar a una aflicción psicosocial significativa para el paciente. Actualmente no se dispone de cura alguna.

- 15 Hasta ahora, las vacunas, las interleucinas, los interferones, las proteínas terapéuticas, los anticuerpos, los inmunomoduladores y los fármacos de molécula pequeña con modos de acción específicos o inespecíficos carecían ya fuera de eficacia o del perfil de seguridad requerido para sustituir a los fármacos nucleosídicos aciclovir, valaciclovir y famciclovir como primera opción de tratamiento.

- 20 Las tiazolilamidas conocidas son los fármacos más potentes en desarrollo en la actualidad. Estos agentes antivirales actúan mediante un mecanismo de acción novedoso y presentan bajas tasas de resistencia *in vitro* y eficacia superior en modelos animales en comparación con fármacos nucleosídicos; sin embargo, el desarrollo se ve obstaculizado por la actividad desviada de la anhidrasa carbónica y un perfil farmacocinético inusual.

- 25 La solicitud de la presente patente da a conocer nuevos compuestos antivirales que carecen de actividad de anhidrasa carbónica (o que, al menos, la tienen significativamente reducida) que muestran solubilidad mejorada y un perfil farmacocinético adecuado para su uso como medicamento.

Técnica anterior

- Se conocen las 2-aminotiazol-5-sulfonamidas por la publicación de C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455. Además, el Aviso de Divulgación alemán 2101640 describe *N*-tiazol-2-il-amidas y -ureas que tienen acción herbicida.

- 30 El documento WO97/24343 versa sobre derivados de feniltiazol que tienen propiedades contra el virus del herpes.

El documento WO99/42455 versa, asimismo, sobre derivados de feniltiazol que tienen propiedades contra el virus del herpes.

El documento WO99/47507 versa sobre derivados de 1,3,4-tiadiazoles que tienen propiedades contra el virus del herpes.

- 35 El documento WO0147904 (A1) y el correspondiente documento US2004/0006076 versan sobre tiazolilamidas que tienen propiedades contra el virus del herpes.

El documento WO2003/000259 versa sobre la aplicación tópica de tiazolilamidas.

El documento WO2004060860 (A2) versa sobre un método para inhibir la duplicación de virus del herpes.

El documento WO0220014 (A1) versa sobre inhibidores no competitivos de helicasa-primasa.

- 40 El documento WO0212211 (A1) versa sobre derivados de tiazolilamida inversa.

El documento WO0053591 (A1) versa sobre derivados de tiazolilurea y su utilización como agentes antivirales.

El documento WO03000260 (A1) versa sobre tiazolilamidas y su uso como fármacos antivirales.

Los documentos WO0196874 (A1) y EP1319185 (A1) versan sobre un método para identificar compuestos con actividad contra el herpes.

- 45 El documento WO2004015416 versa sobre métodos para la identificación de agentes con acción antimicrobiana.

El documento WO03007946 versa sobre derivados secundarios de 1,3-tiazol-5-il sulfonamida y su uso como agentes antivirales.

El documento WO0076966 versa sobre derivados de indolinilamida.

5 El documento DE 19959958 versa sobre nuevos derivados de amidas del ácido 2-ureido-tiazol-5-sulfónico útiles como agentes antivirales, especialmente contra infecciones de herpes simple.

El documento DE10210319 versa sobre nuevos derivados de tiazol-5-sulfonamida, útiles para el tratamiento de infecciones virales en seres humanos y animales, especialmente infección de herpes simple o de citomegalovirus humano.

10 El documento DE10129717 versa sobre una preparación combinada que contiene un compuesto nucleósido y un derivado de 5-sulfonil-2-fenilacetamido-tiazol, útil como agente antiviral eficaz contra virus del herpes, especialmente el herpes simple.

El documento DE10129716 versa sobre una preparación combinada útil como agente antiviral eficaz contra virus del herpes, especialmente el herpes simple, que contiene ácido acetilsalicílico y un derivado de 5-sulfonil-2-fenilacetamido-tiazol.

15 El documento DE10044358 versa sobre nuevos derivados de tiazol-5-sulfonamida útiles como agentes antivirales, especialmente para el control de infecciones de herpes simple.

El documento DE10044328 versa sobre nuevos derivados de tiazol-5-sulfonamida útiles como agentes antivirales, especialmente para el control de infecciones de herpes simple.

20 El documento DE10039265 versa sobre nuevos derivados de 2-acilamino-5-aminosulfonil-1,3-tiazol útiles como agentes antivirales, especialmente para el tratamiento o la profilaxis de infecciones de herpes simple.

El documento HRP20140352 versa sobre mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida monohidratado.

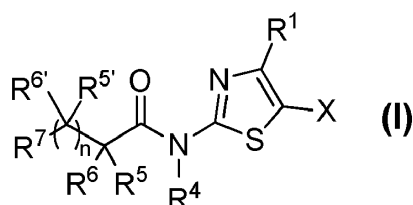
Los documentos WO2006103011 y EP1865921 versan sobre una preparación farmacéutica de N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida.

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

30 En resumen, ninguna de las técnicas anteriores citadas cubre aminosulfonimidoilo, metilsulfonimidoilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, metil-5-sulfonamidoilo, cianosulfamidoilo, N-ciano-S-metilsulfonimidoilo, 5-diaminofosforilo, ácido fosfonamídico o ácido fosfónico, derivados de la serie de tiazolilacetamida. Así, la invención es nueva y los nuevos compuestos no muestran actividad desviada alguna de la anhidrasa carbónica, o al menos lo hacen de forma significativamente reducida, con una mayor solubilidad. El perfil farmacocinético optimizado de los compuestos seleccionados conduce a una profunda actividad antiviral en los mamíferos tratados adecuada para el desarrollo clínico en seres humanos y su uso como medicamento.

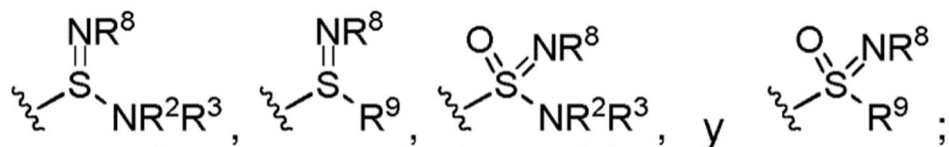
Descripción detallada de la invención

35 La presente invención versa sobre derivados de tiazolilamida de Fórmula general (I) :



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

X se selecciona entre



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

R² se selecciona entre H, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-OR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO_xR¹³, alqueno C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², en donde el alquilo, el alqueno, el alquino, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo está insustituido o sustituido con de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alquilo C₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;

R³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

o R² y R³, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en donde el alquilo, el acilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃;

R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alqueno C₀₋₆-C(=O)NH₂;

o R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'}, independientemente, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

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

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

- 5 R^8 se selecciona entre H, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-OR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO_xR¹³, alqueno C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², en donde el alquilo, el alqueno, el alquino, el alqueno, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo está insustituido o sustituido con de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alqueno C₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;
- 10 R^9 se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-OR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-S_xR¹³, alqueno C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², en donde el alquilo, el alqueno, el alquino, el alqueno, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo está insustituido o sustituido con de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alqueno C₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;
- 15 R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀ y alqueno C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el alquilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo está insustituido o sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, heterocicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₃, estando el cicloalquilo y el heterocicloalquilo insustituidos o sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por F, OH, oxo, CH₃, CHF₂ y CF₃;
- 20 R^{12} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;
- 25 o R^{11} y R^{12} , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;
- 30 R^{13} se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀ y alqueno C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el alquilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo está insustituido o sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, heterocicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₃, estando el cicloalquilo y el heterocicloalquilo insustituidos o sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por F, OH, oxo, CH₃, CHF₂ y CF₃;
- 35 n se selecciona entre 0 y 1;
- 40 x se selecciona independientemente entre 1 y 2;
- 45 y se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;
- y en donde, opcionalmente, R^1 está conectado a un residuo seleccionado entre R^2 , R^3 , R^8 , R^9 o R^{12} para formar un heterociclo de 5 a 8 miembros, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H.
- 55 En el contexto de la presente invención "alquilo C₁₋₁₀" significa una cadena de alquilo saturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que pueden estar encadenados linealmente o ramificados. Ejemplos del mismo incluyen metilo,

etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Se prefiere el "alquilo C₁₋₆", se prefiere más el "alquilo C₁₋₄", siendo el más preferido el "alquilo C₁₋₃".

5 El término "halo-alquilo C₁₋₁₀" o "halo-alquilo C₁₋₆" significa, respectivamente, que uno o más átomos de hidrógeno en la cadena de alquilo están sustituidos por un halógeno, definido más abajo. Un ejemplo preferido del mismo es la formación de un grupo -CF₃.

"Alquenilo C₂₋₁₀" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que pueden estar encadenados linealmente o ramificados, que contiene al menos un doble enlace entre carbonos. Ejemplos del mismo incluyen etenilo, propenilo, decenilo, 2-metilenhexilo y (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienilo. Se prefiere el "alquenilo C₂₋₆".

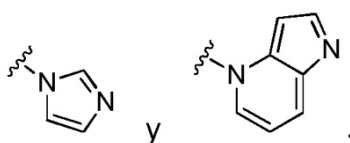
10 "Alquinilo C₂₋₁₀" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que pueden estar encadenados linealmente o ramificados, que contiene al menos un triple enlace entre carbonos. Ejemplos del mismo incluyen etinilo, propinilo y decinilo. Se prefiere el "alquinilo C₂₋₆".

"Alquilenilo C₀₋₁₀" significa que el respectivo grupo es divalente y conecta el residuo adjunto con la parte restante de la molécula. Además, en el contexto de la presente invención, se entiende que "alquilenilo C₀" representa un enlace. Se prefiere el "alquilenilo C₀₋₆".

15 Grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o carbociclo C₃₋₁₀ significa un sistema de anillos mono, bi, espiro o multicíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende de 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, adamantilo y pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Se prefiere más un grupo ciclopropilo.

20 Grupo heterocicloalquilo C₃₋₁₀ significa un anillo mono, bi, espiro o multicíclico de carbono saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono están sustituidos por 1, 2 o 3 heteroátomos, respectivamente, seleccionándose los heteroátomos independientemente entre N, O, S, SO y SO₂. Ejemplos del mismo incluyen epoxidilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 4-quinuclidinilo, 1,4-dihidropiridinilo y 3,6-dihidro-2H-tiopirranilo. El grupo heterocicloalquilo C₃₋₁₀ puede estar conectado por medio de un átomo de carbono o de nitrógeno. Se prefiere un grupo heterocicloalquilo C₃₋₆.

25 Sistema de anillo heteroaromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros (denominado también heteroarilo dentro de la solicitud) que contiene hasta 5 heteroátomos significa un anillo heteroaromático monocíclico, tal como pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Se prefieren los anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros. Significa, además, un sistema de anillo bicíclico en el que el o los heteroátomos pueden estar presentes en uno o en ambos anillos, incluyendo los átomos cabeza de puente. Ejemplos del mismo incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, indolilo, indolizínilo y pirazol[1,5-*a*]pirimidinilo. El átomo de nitrógeno o azufre del sistema heteroarílico también puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Si no se dice nada distinto, el sistema heteroarílico puede estar conectado por medio de un átomo de carbono o de nitrógeno. Ejemplos de heterociclos unidos por *N* son

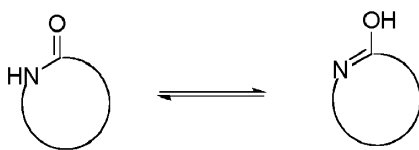


35 Sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 6 a 10 miembros (denominado también arilo dentro de la solicitud) significa un ciclo de carbono aromático como fenilo o naftalenilo. Se prefieren los anillos aromáticos de 5 a 6 miembros (arilo), como en particular fenilo.

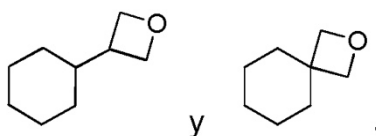
40 El término "N-óxido" denota compuestos en los que el nitrógeno del sistema heteroaromático (preferiblemente piridinilo) está oxidado. Tales compuestos pueden obtenerse de una manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención (tal como en un grupo piridinilo) con H₂O₂ o un perácido en un disolvente inerte.

Halógeno se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el flúor y el cloro.

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



Un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo C₃₋₁₀ puede estar conectado recto o espirocíclicamente; por ejemplo, cuando se sustituye ciclohexano con el grupo heterocicloalquílico oxetano, son posibles las estructuras siguientes:



La persona experta apreciará que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, por sus requisitos de valencia u otras razones, no pueden ser usados para sustituir un grupo particular, la lista está destinada a ser leída con el conocimiento de la persona experta para incluir únicamente los miembros de la lista que sean adecuados para sustituir el grupo particular.

Los compuestos usados en la presente invención pueden estar en forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En caso de que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende su correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular su sales utilizables farmacéuticamente. Así, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales metálicas alcalinas, sales metálicas alcalinotérreas o sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos —es decir, grupos que pueden ser protonados— pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenosulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por la persona experta en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las respectivas sales pueden obtenerse mediante métodos habituales que son conocidos por la persona experta en la técnica, como, por ejemplo, poniendo en contacto estas con un ácido o una sal orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para su uso en fármacos pero que pueden ser usadas, por ejemplo, como compuestos intermedios para las reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

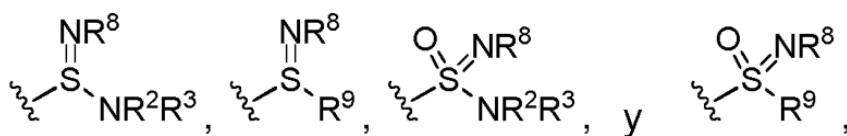
Dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisoméricas que se comportan como imagen e imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención versa tanto sobre enantiómeros o diastereómeros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

También se dan a conocer aquellos compuestos que solo se convierten en los compuestos activos en sí de las Fórmulas (I) y (II) una vez que están dentro del cuerpo (los llamados profármacos).

La invención versa en particular sobre las siguientes realizaciones:

Una realización particularmente preferida de la invención versa sobre compuestos de Fórmula (I), definida anteriormente, o de Fórmula (II), definida posteriormente, en las que

X se selecciona entre el grupo constituido por



y en donde 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 e y tienen el significado definido en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria.

Una realización particularmente preferida versa, además, sobre compuestos de Fórmula (I), definida anteriormente, en donde

- 5 R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde el alquilo, el acilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, OH , oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} ;
- R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
- 10 o R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, OH , oxo, Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 ;
- 15 a o R^5 y $R^{5'}$ y R^6 y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con los dos carbonos adyacentes a los que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, OH , oxo, Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 ;
- 20 R^7 se selecciona entre un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH , Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 y sustituidos con un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $-NO_2$, 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 -alquilo C_{1-6} , SO_y -halo-alquilo C_{1-6} , SR^{11} , SO_xR^{13} , SO_3R^{11} , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

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

- 30 En una realización preferida adicional en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde el alquilo, el acilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, OH , oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} .
- 35 En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-3} y halo-alquilo C_{1-3} .

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

- 40 En una realización preferida alternativa en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , NH_2 , NH -alquilo C_{1-6} , N (alquilo C_{1-6}) $_2$, alqueno $C_{0-6}-C(=O)NH_2$;
- o R^5 y R^6 y $R^{5'}$ y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, $-CN$, $-NO_2$, OH , oxo, alquilo C_{1-3} , halo-alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , O-halo-alquilo C_{1-3} , SO_2 -alquilo C_{1-3} , CO_2H ;
- 45 o R^5 y $R^{5'}$ y R^6 y $R^{6'}$, independientemente, cuando se toman junto con los dos carbonos adyacentes a los que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H.

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

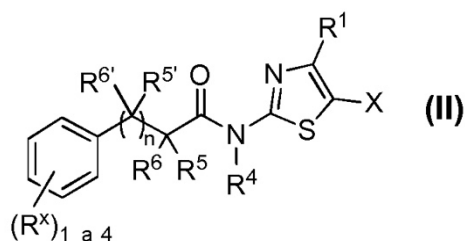
- 5 En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'} son hidrógenos.

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

En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ y sustituidos con un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-alquilo C₁₋₆, SO_y-halo-alquilo C₁₋₆, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

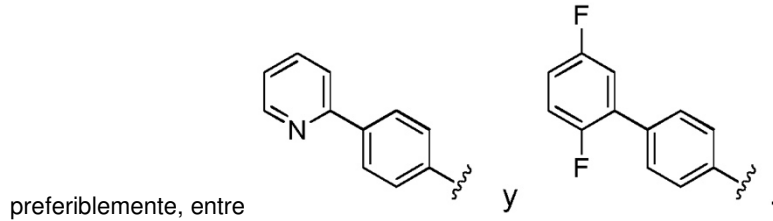
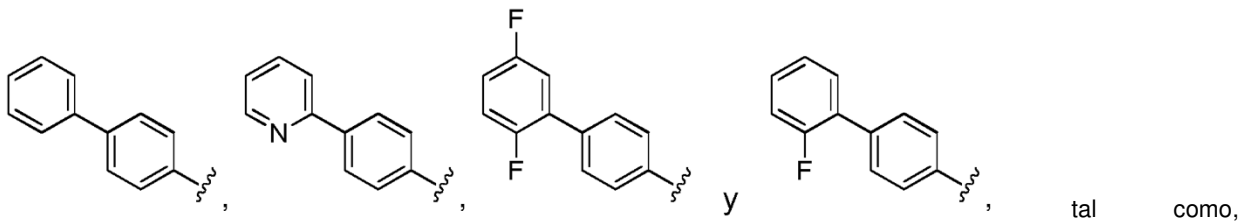
En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente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

Son particularmente preferidos los compuestos de Fórmula (I) definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁷ es fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes (R^x), que, independientemente, tienen el significado definido en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria para los posibles sustituyentes de R⁷ y que están representados por la Fórmula (II)



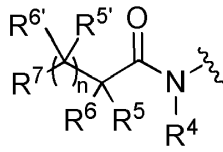
En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre un fenilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂,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

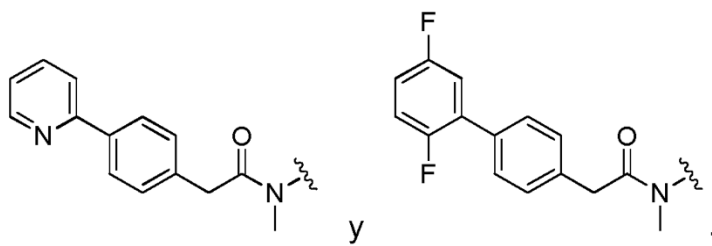
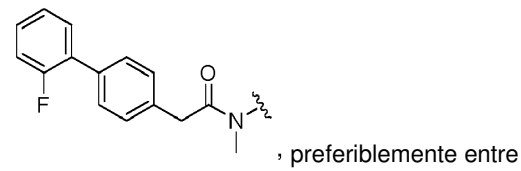
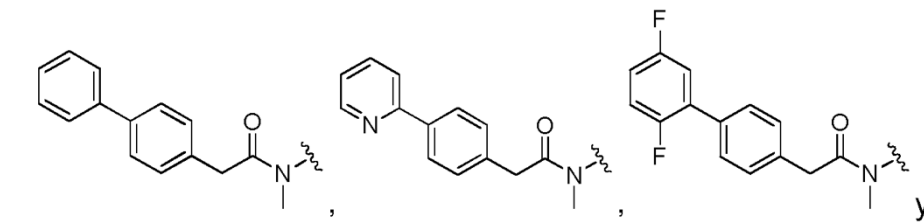
En una realización aún más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por



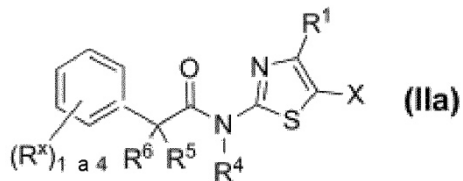
preferiblemente, entre

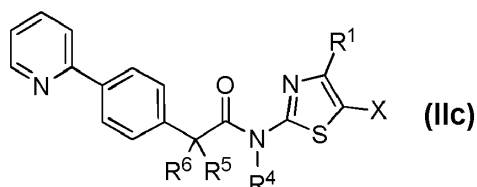
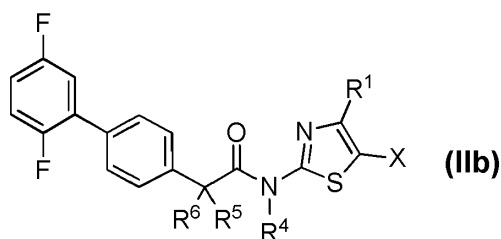
En otra realización preferida alternativa adicional en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o

posteriores, en la Fórmula (I) el grupo  se selecciona entre el grupo constituido por



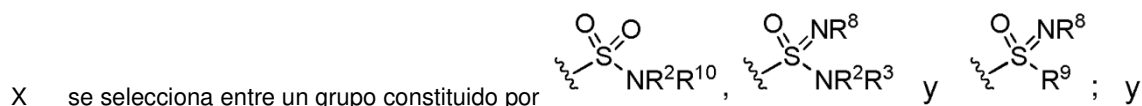
Los compuestos preferidos de la presente invención también se representan por las siguientes Fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc):





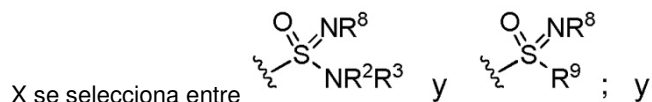
5 en las que los sustituyentes restantes tienen el significado descrito en cualquiera de las reivindicaciones descritas en la presente memoria y en donde R^x define de 1 a 4 sustituyentes (R^x) que, independientemente, tienen el significado definido en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria para los posibles sustituyentes de R^7 , seleccionándose preferiblemente los 1 a 4 sustituyentes R^x independientemente entre H, F, Cl, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂ y OCF₃.

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



10 R^1 se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃ y ciclopropilo, más preferiblemente R^1 es Me (-CH₃).

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



15 R^1 se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halo-alquilo C₁₋₆ y -NH-alquilo C₁₋₆.

20 En otra realización preferida alternativa adicional en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -O-fluoro-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ y CF₃;

o R^2 y R^3 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y que, opcionalmente, contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ y CF₃;

25 R^8 se selecciona entre H, -CN, -NO₂, OH, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃ y O-fluoro-alquilo C₁₋₃,

R^9 se selecciona entre alquilo C₁₋₃, t-butilo, fluoro-alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, fluoro-alquilo C₁₋₃-ciclopropilo, -heterocicloalquilo C₃₋₁₀; y

R^{12} se selecciona independientemente entre H, Me (-CH₃) y Et (-CH₂-CH₃).

30 Además, en cualquiera de las realizaciones anterior o posteriormente descritas los sustituyentes pueden tener, individualmente o en combinación mutua, tener el siguiente significado:

R^2 y R^3 pueden seleccionarse, independientemente, entre H, Me (-CH₃), Et (-CH₂-CH₃), -CH₂CH₂OH y -CH₂CH₂F.

R² y R³ pueden ser H.

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

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

R⁸ puede seleccionarse entre H y CN.

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

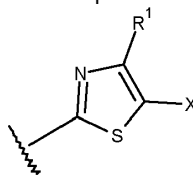
R⁹ puede seleccionarse entre Me (-CH₃), Et (-CH₂-CH₃), CHF₂, CF₃, ciclopropilo y oxetano.

10 R⁹ puede ser Me (-CH₃) o ciclopropilo.

R⁹ puede ser Me (-CH₃).

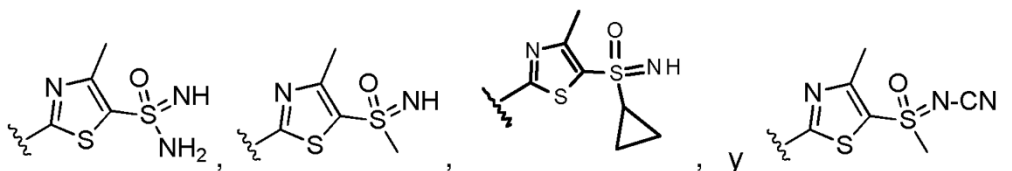
R¹² puede seleccionarse, independientemente, entre H, Me (-CH₃) y Et (-CH₂-CH₃).

En otra realización preferida alternativa adicional en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o

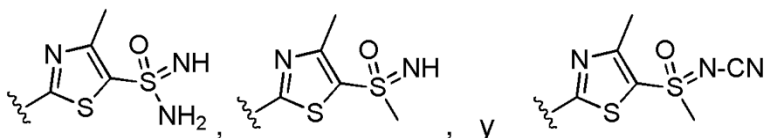


posteriores, en la Fórmula (I) o (II) de la presente invención el grupo

se selecciona entre

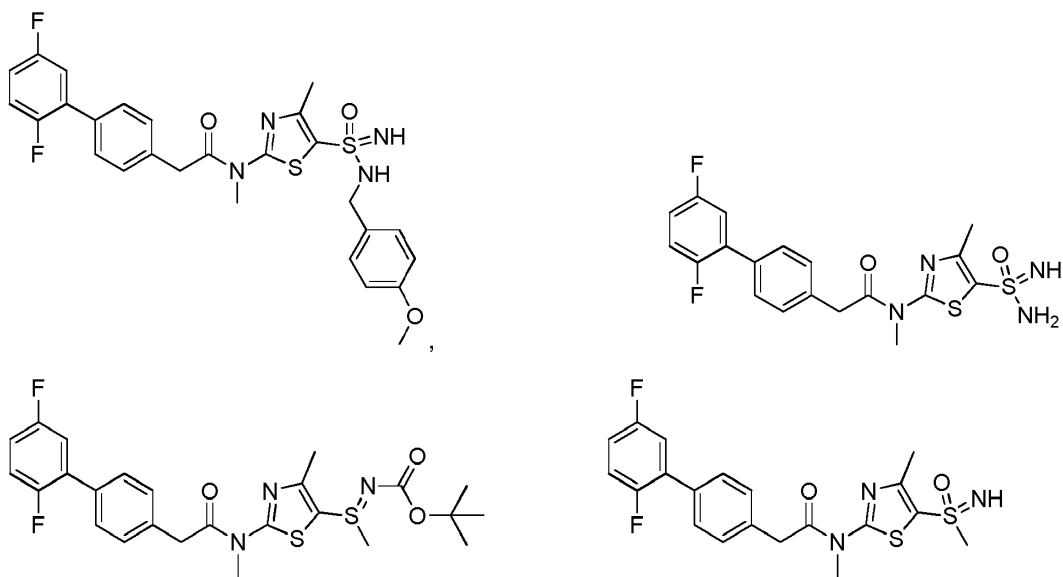


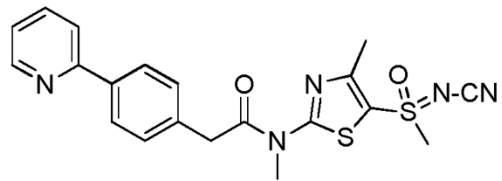
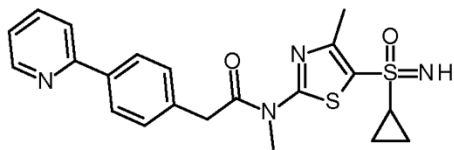
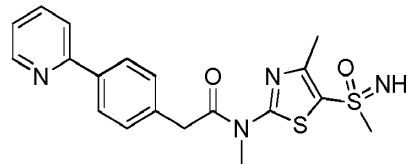
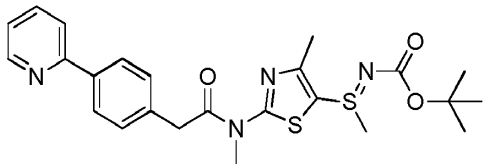
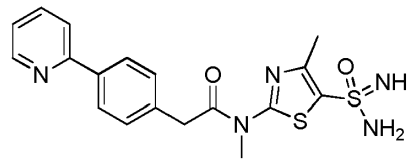
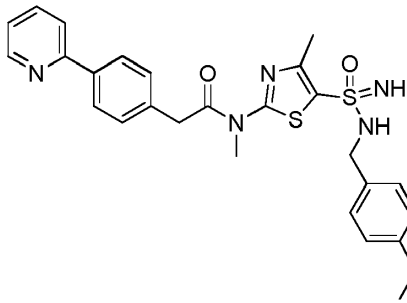
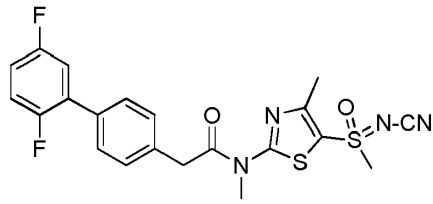
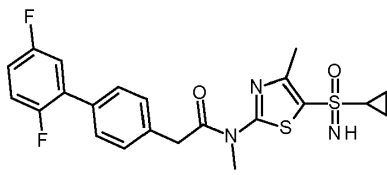
Seleccionándose preferiblemente dicho grupo entre



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

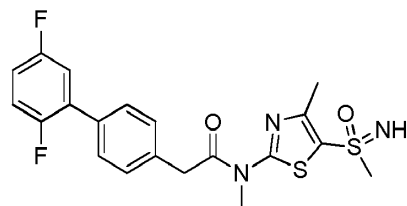
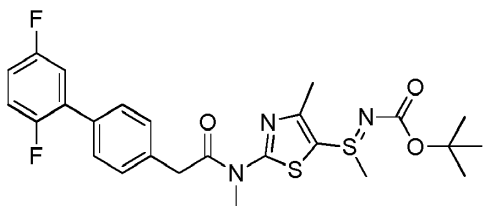
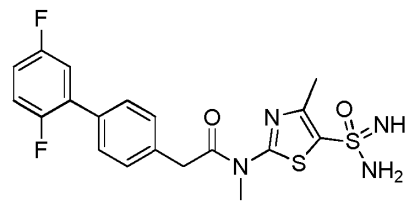
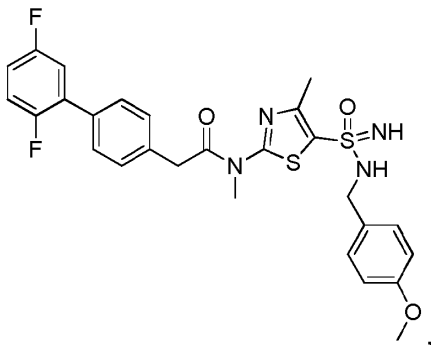
Compuestos particularmente preferidos de la presente invención están representados por las siguientes fórmulas:

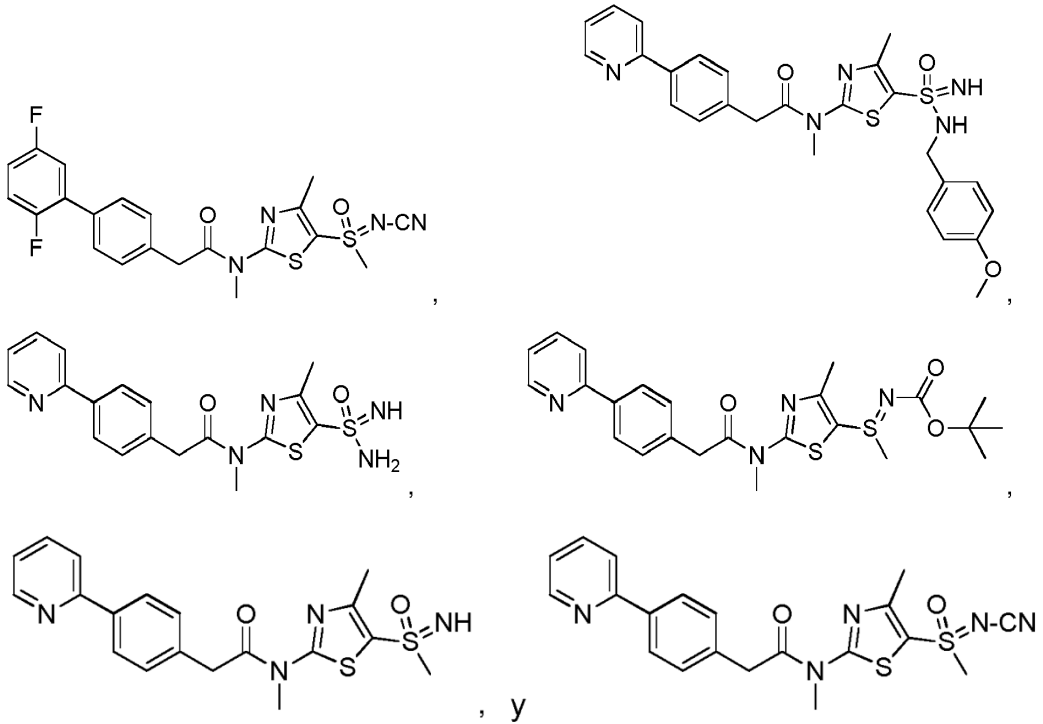




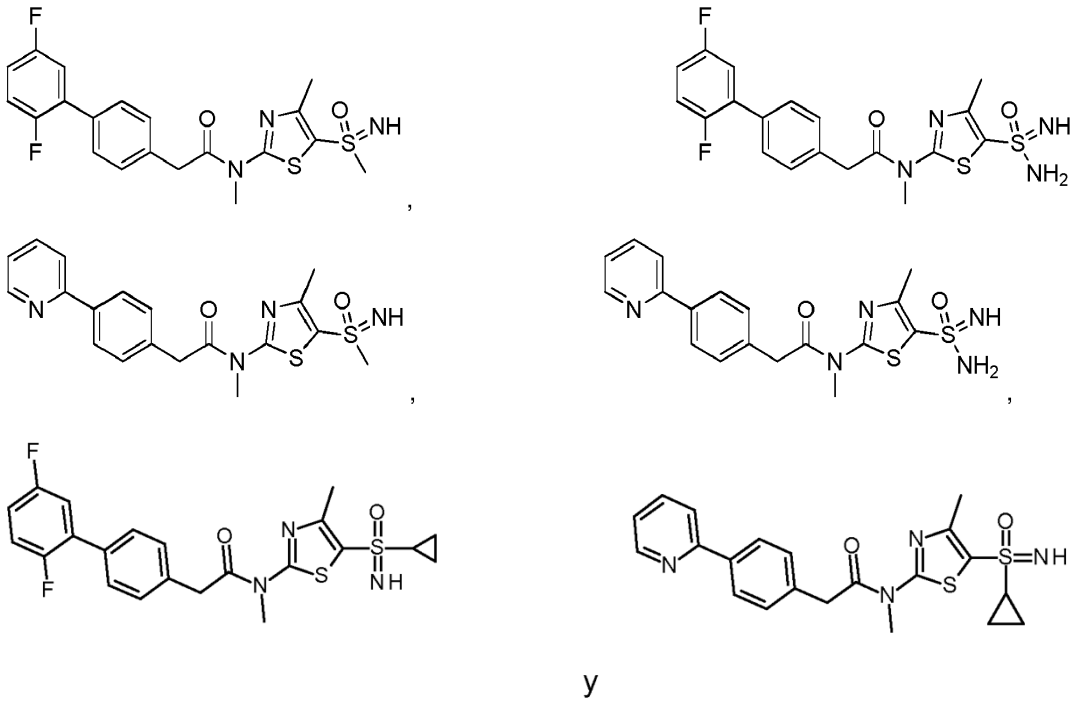
y ;

prefiriéndose los siguientes compuestos:



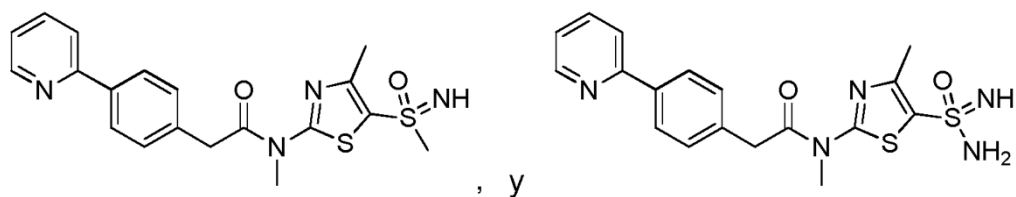


prefiriéndose más los siguientes compuestos:



y siendo los siguientes compuestos los más preferidos:





Un aspecto adicional de la presente invención versa sobre los compuestos de cualesquiera de las realizaciones anteriormente descritas para su uso como medicamento.

En particular, la invención versa sobre los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales.

- 5 Más en particular, la invención versa sobre los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales causadas por los virus del herpes, tales como, en particular, por los virus de herpes simple.

En un aspecto adicional, la invención versa sobre los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas causadas por virus, tales como, en particular, la enfermedad de Alzheimer.

- 10 En un aspecto adicional, la invención versa sobre los compuestos descritos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones de herpes, en particular Infecciones de herpes simple en pacientes que presentan herpes labial, herpes genital y queratitis relacionada con el herpes, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, neumonía, hepatitis; en pacientes con un sistema inmunitario suprimido, tales como pacientes de SIDA, pacientes de cáncer, pacientes que tienen una inmunodeficiencia genética, pacientes trasplantados; en recién nacidos y lactantes; en pacientes positivos al herpes
- 15 —en particular pacientes positivos al herpes simple— que son resistentes a terapia antiviral nucleosídica, tal como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir y valaciclovir.

- En un aspecto adicional, la invención versa sobre los compuestos descritos, que se caracterizan por un valor de CI_{50} (VHS-1/Vero) en un ensayo de selectividad de actividad del VHS-1 *in vitro* en células Vero como se describe en los Ejemplos de la presente invención de preferiblemente una CI_{50} por debajo de 100 μM , más preferiblemente una CI_{50} por debajo de 10 μM y una CI_{50} muy particularmente preferible por debajo de 1 μM .
- 20

En un aspecto adicional, la invención versa sobre los compuestos descritos, que se caracterizan por un valor de DE_{50} en un modelo animal *in vivo* como se describe en los Ejemplos de la presente invención preferiblemente de una DE_{50} inferior a 10 mg/kg para el VHS-1, más preferiblemente inferior a 5 mg/kg para el VHS-1, y muy particularmente preferible inferior a 2 mg/kg para el VHS-1.

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

- 35 Se considera que los compuestos según la presente invención son para ser usados en la profilaxis y el tratamiento de los respectivos trastornos y enfermedades en seres humanos, así como en animales. En consecuencia, la invención versa sobre el uso de los compuestos descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento.

Además, la invención versa sobre el uso de los compuestos reivindicados para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales, tal como una enfermedad o un trastorno que esté asociado con infecciones virales causadas por virus del herpes, tales como, en particular, por virus del herpes simple, así como sobre un método de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas causadas por virus, tales como, en particular, la enfermedad de Alzheimer, administrando a un ser humano o a un animal necesitado de ello, una cantidad efectiva de un compuesto o de una composición que comprende dichos compuestos descritos en la presente memoria.

40

- En el uso práctico, los compuestos usados en la presente invención se pueden combinar como ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración; por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma posológica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones
- 45

líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas a las preparaciones líquidas.

5 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2
10 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización o como colirio.

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

20 Puede haber presentes diversos materiales adicionales como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante como aroma de cereza o de naranja.

25 Los compuestos usados en la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclada de manera adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

30 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una capacidad de ser inyectada fácilmente por jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse de la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

35 Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo intravenosa), ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas posológicas incluyen comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral o como colirio; más preferiblemente los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

40 La dosificación eficaz empleada de ingrediente activo puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se esté tratando y de la gravedad de la afección que se esté tratando. Una persona experta en la técnica puede determinar fácilmente dicha dosificación.

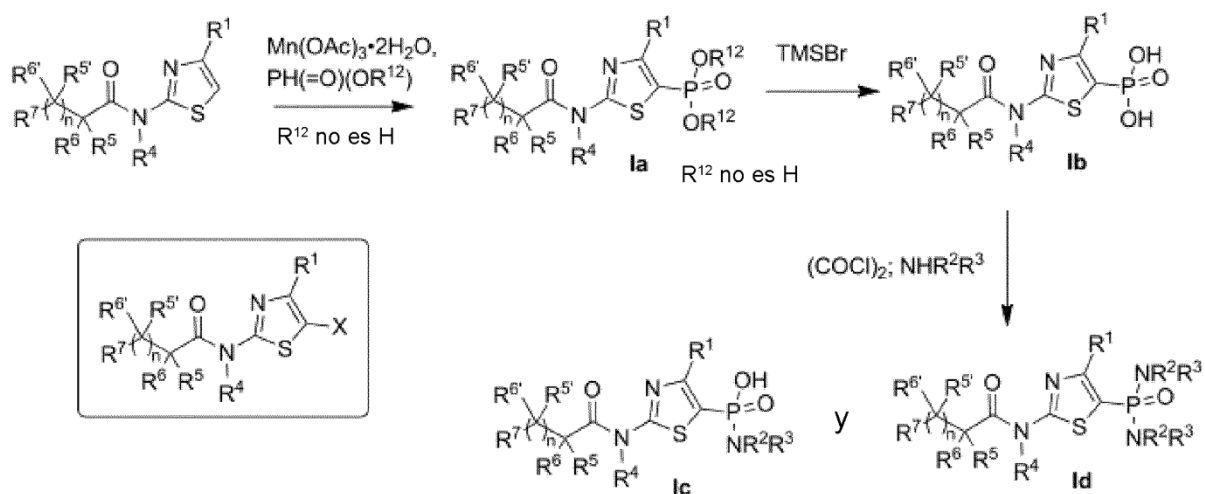
45 Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en combinación con ingredientes activos adicionales, en particular con uno o más ingredientes activos que presentan efectos ventajosos en el tratamiento de cualquiera de los trastornos o enfermedades descritos en la presente memoria. Muy en particular, los compuestos de la presente invención están presentes en una composición en combinación con al menos una sustancia activa adicional que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales (compuestos activos antivirales), preferiblemente una enfermedad o un trastorno que está asociado con infecciones virales causadas por virus de herpes, tal como, en particular, por virus del herpes simple, relacionados, por tanto, con lo que se denomina terapia de combinación. La al menos una sustancia activa adicional que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales (compuestos activos antivirales) se selecciona preferiblemente del grupo constituido por fármacos nucleosídicos tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, famciclovir y trifluridina, así como compuestos tales como foscarnet y cidofovir.

55 En consecuencia, la presente invención versa, además, sobre una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria y al menos un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables y/o al menos una sustancia activa adicional que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales (compuestos activos antivirales).

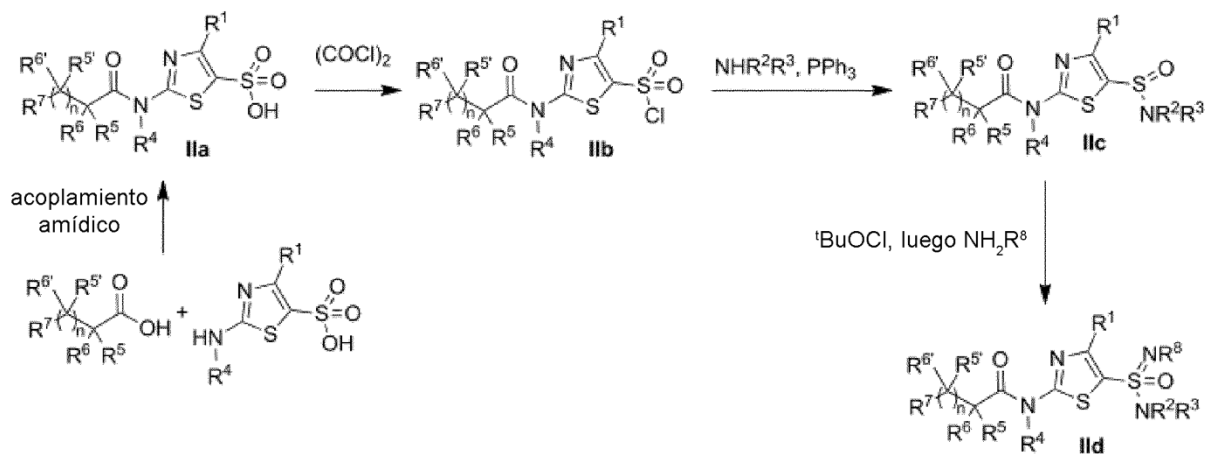
Parte experimental

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una combinación de métodos conocidos en la técnica, incluyendo los procedimientos descritos a continuación en los Esquemas I a III.

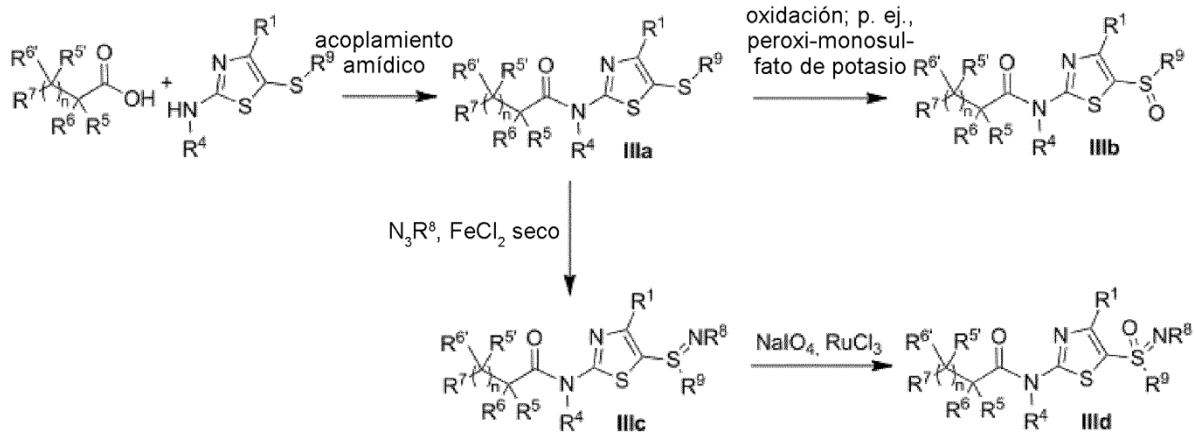
- 5 La síntesis del bloque $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^{5'}R^6COOH$ de construcción de ácido puede efectuarse según se describe en el documento WO2001/47904 y acoplarlo al bloque oportuno de construcción de tiazol. Para instalar un fosfonato dialquílico **1a**, el tiazol insustituido en 5 ($X = H$) puede tratarse con $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ y fosfito dialquílico. El fosfonato dialquílico **1a** puede ser saponificado usando, por ejemplo, TMSBr, dando ácido fosfónico **1b**, según se representa en el Esquema I. La preparación de las fosfonamidas puede lograrse tratando el ácido fosfónico **1b** con cloruro oxalílico y luego con una cantidad apropiada de amoniaco (R^2 y $R^3 = H$), aminas primarias y secundarias. Después de la separación cromatográfica, pueden separarse los compuestos diana **1c** y **1d**. La introducción de sulfonamidas sustituidas apropiadas ($X = SO_2NR^2R^{10}$) puede obtenerse ya sea alquilando la sulfonamida primaria conocida ($X = SO_2NH_2$) con halogenuro- R^{10} (por ejemplo, bromuro de cianógeno) o haciendo reaccionar el compuesto intermedio conocido de cloruro de ácido sulfónico ($X = SO_2Cl$) con una amina apropiada (por ejemplo, NH_2OH , NH_2CN).



- 15 El acoplamiento del bloque $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^{5'}R^6COOH$ de construcción de ácido con tiazol sustituido con ácido sulfónico en 5 puede producir el compuesto intermedio **IIa** (Esquema II), que puede convertirse en cloruro sulfónico **IIa** mediante tratamiento con cloruro oxalílico. La reacción de este compuesto intermedio con NHR^2R^3 y trifetilfosfina da el compuesto diana **IIc**, que finalmente puede oxidarse, por ejemplo, con hipoclorito *tert*-butílico en presencia de NH_2R^8 para dar el compuesto diana **IIId**. Y. Chen et al. (RSC Advances 2015, 5, 4171) describen una ruta alternativa hacia derivados **IIId** usando sulfonamidas fácilmente disponibles a través de sustitución nucleofílica del cloruro sulfonimidoílico formado *in situ* con diferentes aminas. Se describen rutas adicionales para derivados **IIId** en Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9399 y ChemMedChem 2013, 8, 1067.



- 5 El acoplamiento del bloque $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ de construcción de ácido con tiazol sustituido con alquiltio en 5 puede producir el compuesto intermedio **IIIa** (Esquema III), que puede oxidarse dando lugar al derivado de alquilsulfinilo **IIIb**. Además, la oxidación del compuesto intermedio **IIIa** con el derivado azídico N_3R^8 Y $FeCl_2$ puede producir el derivado sulfinimidoílico **IIIc**, que, además, puede ser oxidado, por ejemplo, con $NaIO_4/RuCl_3$, dando el derivado sulfonimidoílico **IIId**. En caso de que R^9 represente un residuo ciano, también puede usarse una ruta alternativa (H_2NCN , $PhI(OAc)_2$, luego mCPBA) esbozada por S. J. Park et al. (ChemMedChem 2013, 8, 217).



Esquema III

En todos los casos R^2 , R^3 o R^8 puede servir de grupo protector y puede ser desprotegido de forma similar a la descrita, por ejemplo, en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3).

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

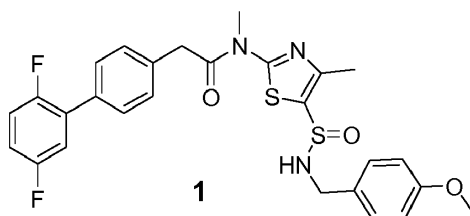
10 Abreviaturas

HPMC	hidroxipropilmetilcelulosa
DMF	dimetilformamida
DCM	diclorometano
THF	tetrahidrofurano
PE	éter de petróleo
DMSO	dimetilsulfóxido
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio
ta	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
TMS	trimetilsililo
EDC·HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TBDMSCI	cloruro terc-butildimetilsilílico

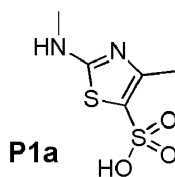
Sección experimental

Ejemplo 1 (no según la invención):

2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-(N-(4-metoxibencil)sulfinamoi)-4-metiltiazol-2-il)-N-metilacetamida

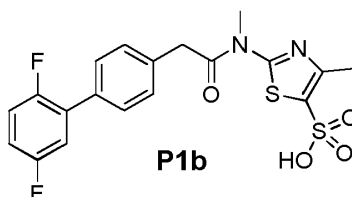


Etapa 1: Ácido 4-metil-2-metilamino-tiazol-5-sulfónico (**P1a**)



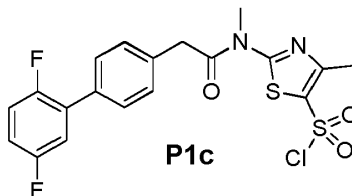
Se añadió metil-(4-metil-tiazol-2-il)-amina (3,84 g, 30 mmol) a ácido clorosulfónico (6,0 ml, 90 mmol) con enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en hielo, se neutralizó con NaOH 6N y se evaporó hasta secarse. El residuo se extrajo con EtOH caliente y el extracto obtenido se concentró hasta secarse, produciendo el compuesto intermedio **P1a** (2,73 g, 44%).

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



10 Se enfrió una solución de ácido sulfónico **P1a** (2,73 g, 13 mmol) y *N*-metilmorfolina (3,3 ml, 30 mmol) en DMF (5 ml) hasta 0°C y se añadió una solución helada de ácido 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (2,48 g, 10 mmol; WO 2003/000259), EDC·HCl (2,11 g, 11 mmol) y HOBt (1,49 g, 11 mmol) en DMF (7 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara, agitada durante la noche y vertida en Et₂O. El precipitado fue centrifugado y lavado con Et₂O, diluido con algo de THF y enfriado durante la noche. El precipitado **P1b** se centrifugó y se usó sin purificación adicional.

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

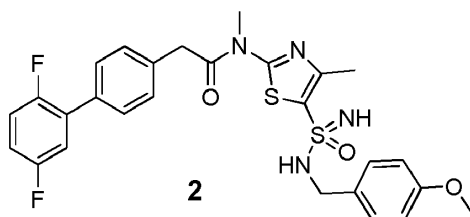


15 Se agitó una suspensión de ácido sulfónico **P1b** (374 mg, 854 μmol) en THF seco (5 ml) sobre cribas moleculares durante 1 hora; luego se eliminaron las cribas moleculares y la solución se enfrió hasta -20°C. A continuación se añadieron cloruro oxalílico (220 μl, 2,56 mmol) y 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas; luego se añadieron cloruro oxalílico (220 μl, 2,56 mmol) y 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de KH₂PO₄ (1M) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, dando el compuesto intermedio **P1c** (167 mg, 43%).

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

20 Se enfrió una solución de cloruro sulfonílico **P1c** (167 mg, 366 μmol) en DCM (2,5 ml) hasta -20°C; luego se añadieron NEt₃ (102 μl, 732 μmol) y una solución enfriada de PPh₃ (86 mg, 329 μmol) y *p*-metoxibencil amina (72 μl, 549 μmol) en DCM (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y 1 hora a ta y luego se diluyó con PE (40 ml). El precipitado fue disuelto en DCM (2 ml) y precipitado nuevamente a partir de Et₂O (25 ml). El sobrenadante se concentró hasta quedar seco y el residuo se usó sin purificación adicional. MS hallada: 542,3 [M+H]⁺.

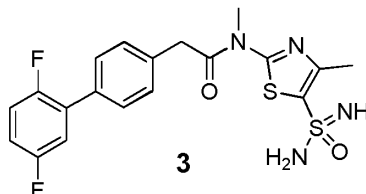
25 **Ejemplo 2: 2-[4-(2,5-difluorofenil)fenil]-N-[5-[(4-metoxibencil)amino]sulfonimidoil]-4-metil-tiazol-2-il]-N-metil-acetamida**



Se enfrió una solución del compuesto **1** (aproximadamente 90 μmol) en THF seco (1,5 ml) hasta -20°C. A continuación, se añadió hipoclorito *tert*-butílico en THF seco (100 μl) y se agitó la solución durante 30 minutos a 0°C, se apagó con

NH₃ (0,5 M en THF; 810 µl, 405 µmol), se agitó durante 1 hora a 0°C y se precipitó a partir de PE (30ml). El producto bruto **2** se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

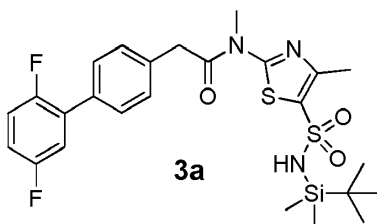
Ejemplo 3: 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-sulfamimidioiltiazol-2-il)acetamida



- 5 Se añadió a una solución de p-metoxibencilsulfonimidamida **2** (aproximadamente 40 µmol) en MeCN (0,5 ml) una solución de nitrato de amonio cer(IV) (110 mg, 200 µmol) en agua (100 µl) y la solución se agitó a ta durante 10 minutos. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer con MeCN. Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con agua hasta obtener una mezcla de MeCN/H₂O = 7:1 y se purificaron por HPLC para obtener la molécula diana **3**. RMN-¹H (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,58-7,54 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,17-7,06 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). MS hallada: 437 [M+H]⁺.
- 10

Alternativamente, el Ejemplo 3 puede prepararse como sigue:

Etapas 1: N-(5-(N-(*tert*-butildimetilsilil)sulfamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida (**3a**)

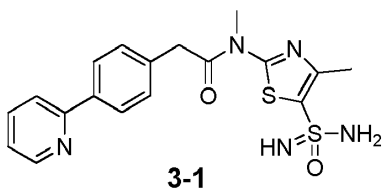


- 15 A una solución de 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-sulfamoiltiazol-2-il)acetamida (250 mg, 572 µmol, preparada según se describe en el documento WO2001/47904), en DMF (3 ml) se añadió NaH (1,14 mmol, 46 mg; suspensión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante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

Etapas 2: 2-(2',5'-difluoro-bifenil-4-il)-N-[5-sulfinimidamido-4-metil-tiazol-2-il]-N-metil acetamida (Ejemplo 3)

- 25 A una solución del compuesto intermedio 3a (ca. 286 µmol) en DCM (3 ml) se añadió TEA (1,43 mmol, 200 µl) y la mezcla se enfrió hasta -20°C. A continuación, se añadió una solución enfriada (-20°C) de dicloruro de trifenilfosfina (572 µmol, 191 mg) en DCM (600 µl). La agitación continuó durante 2,5 horas a ta y la mezcla se vertió en una mezcla de NH₃ (acuoso) al 25% y THF (1:2, v/v, 30 ml) con enfriamiento con hielo. La fase orgánica se separó y diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron agua, dos veces con KHSO₄ 1M, una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta quedar secas. El producto en bruto se disolvió en DCM (1 ml) y precipitó con PE. El precipitado obtenido se disolvió en DCM (1 ml) y precipitó con Et₂O para obtener la molécula diana **3** (79 mg, 50% entre ambas etapas).
- 30

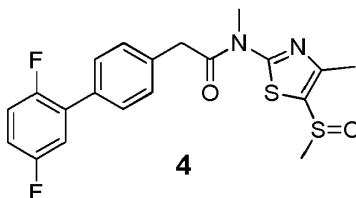
Ejemplo 3-1: N-metil-N-(4-metil-5-sulfamimidioiltiazol-2-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamida



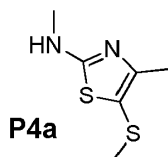
El Ejemplo 3-1 se preparó según el protocolo usado para sintetizar el Ejemplo 3 usando ácido (4-piridin-2-il-fenil)acético. RMN-¹H (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,68-8,67 (s, 1H), 8,06-8,04 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,67-7,46 (m, 4H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). MS hallada: 402 [M+H]⁺, 201,5 [M+2H]²⁺.

5 **Ejemplo 4 (no según la invención):**

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



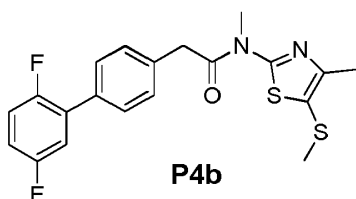
Etapa 1: N,4-Dimetil-5-(metiltio)tiazol-2-amina (**P4a**)



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

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

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

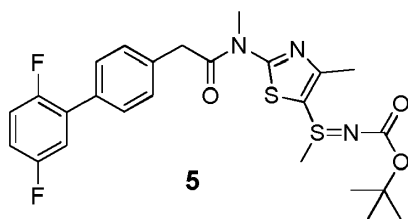


15 Se enfrió una solución de amina **P4a** (994 mg; 5,71 mmol) y DIPEA (1,89 ml, 11,4 mmol) en DMF (3 ml) hasta -20°C; a continuación, se añadió una solución enfriada de ácido 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (1,56 g, 6,28 mmol; WO 2003/000259) y HATU (2,39 g, 6,28 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a ta durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2×). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2×) y una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/DCM = 1:0 a 1:1), dando el compuesto intermedio **P4b** (625 mg, 27%).

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

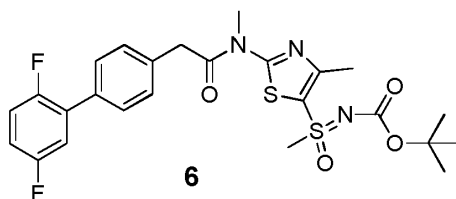
25 Se enfrió una solución del compuesto intermedio **P4b** (1,4 g, 3,46 mmol) en MeOH (35 ml) hasta 0°C; a continuación, se añadió peroximonosulfato de potasio (1,09 g, 1,77 mmol) en agua (18 ml) y la solución se agitó durante 20 minutos a 0°C, se apagó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc (2×). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2×) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/DCM/MeOH = 1:0:0 a 1:1:0 a 0:19:1), dando el compuesto diana **4** (419 mg, 29%). RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,57-7,53 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,17-6,98 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS hallada: 421,3 [M+H]⁺, 841,5 [2M+H]⁺.

30 **Ejemplo 5: 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-(S-metil-N-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)sulfinimidol)tiazol-2-il)acetamida**



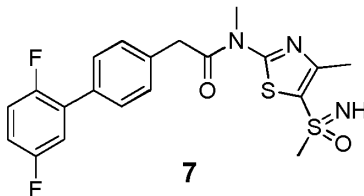
5 Se enfrió una solución del compuesto **P4b** (197 mg, 390 μ mol) y azidoformiato *terc*-butílico (277 mg, 1,95 mmol) en DCM seco desgasificado (1,5 ml) hasta -20°C en atmósfera de argón. A continuación, se añadió FeCl_2 anhidro (49 mg, 390 μ mol) y se dejó que la solución alcanzara *ta* y se agitó durante 4 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 \times). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, dando el compuesto diana **5**. MS hallada: 520,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



10 A una solución del compuesto **5** (100 mg, 193 μ mol) en THF (10 ml) se añadió una solución de NaIO_4 (206 mg, 963 μ mol) en agua (3 ml) y cloruro de rutenio(III) hidratado en agua (330 μ l). Tras 5 minutos, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 \times). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y se purificó mediante HPLC, dando el compuesto diana **6**.

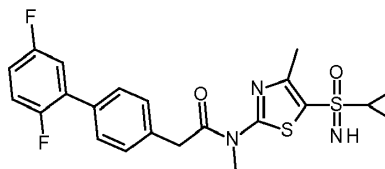
Ejemplo 7: 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*-metil-*N*-(4-metil-5-(*S*-metilsulfonimidoil)tiazol-2-il)acetamida



15 A una solución del compuesto **6** en DCM se le añadió TFA acuoso al 50% a -20°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a *ta*, se evaporó y se liofilizó a partir de *terc*-BuOH/ H_2O (4:1) para obtener el compuesto diana **7**. RMN- ^1H (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 hallada: 436,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

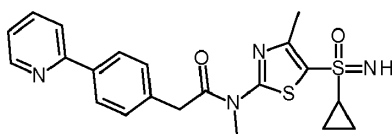
Ejemplo 7a: *N*-[5-(ciclopropilsulfonimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorofenil)fenil]-*N*-metil-acetamida

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



7a.

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

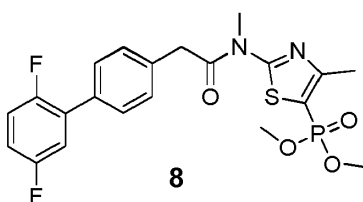


7b

El Ejemplo 7b puede prepararse de forma similar a la descrita para el Ejemplo 7a usando los bloques de construcción apropiados.

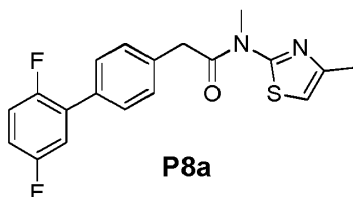
Ejemplo 8 (no según la invención):

(2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfonato dimetilico



8

5 Etapa 1: 2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida (**P8a**)



P8a

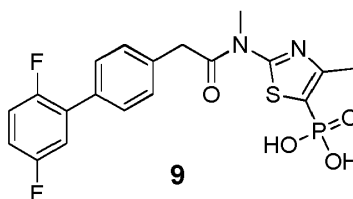
10 Se enfrió una solución de ácido 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (648 mg, 2,61 mmol; WO 2003/000259), EDC·HCl (510 mg, 2,61 mmol) y HOBt (320 mg, 2,37 mmol) en DMF (1,6 ml) hasta 0°C; luego, se añadió una solución enfriada de N,4-dimetiltiazol-2-amina (304 mg, 2,37 mmol) y N-metilmorfolina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

Etapa 2: (2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfonato dimetilico (**8**)

15 A una solución del compuesto intermedio **P8a** (670 mg, 1,85 mmol) en ácido acético glacial (25 ml) se añadió Mn(OAc)₃·2 H₂O (1,49 g, 5,55 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80°C. A continuación, se añadió fosfito dimetilico (327 µl, 2,78 mmol). Después de 1,5 horas, se añadieron de Mn(OAc)₃·2 H₂O (0,75 g) y fosfito dimetilico (218 µl) adicionales. Después de 1,5 horas, la mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2×). La capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución saturada de NaHCO₃ (2×) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 1:0 a 25:1), dando el compuesto diana **8** (539 mg). MS hallada: 467,4 [M+H]⁺, 933,6 [2M+H]⁺.

20 **Ejemplo 9 (no según la invención):**

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



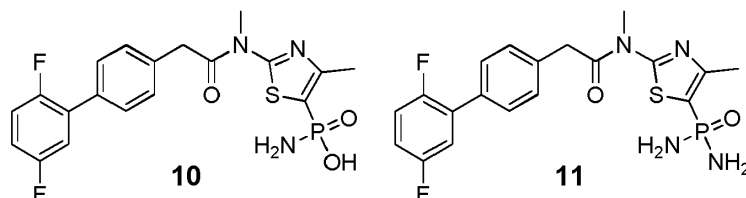
9

El éster **8** (539 mg) se disolvió en MeCN y se enfrió hasta -20°C; luego, se añadió TMSBr (1,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió TMSBr adicional (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 2 horas, se vertió en EtOH helado, se evaporó y se coevaporó consecutivamente con EtOH, terc-BuOH y Et₂O. La liofilización a partir de

terc-BuOH dio el compuesto diana **9** en bruto (620 mg). RMN-¹H (D₂O/THF-d₈/CD₃OD, 250 MHz) δ: 7,53-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,22-7,00 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (d, 3H). MS hallada: 439,2 [M+H]⁺, 877,4 [2M+H]⁺.

Ejemplo 10 y Ejemplo 11 (no según la invención):

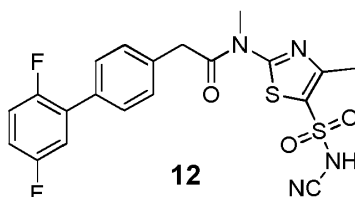
- 5 **Ácido P-(2-(2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamido)-4-metiltiazol-5-il)fosfonamídico (10) y N-(5-(diaminofosforil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida**



- 10 Se enfrió una solución del compuesto **9** (240 mg, 548 μmol) en THF seco (8 ml) hasta 0°C; luego se añadieron cloruro oxalílico (71 μl, 822 μmol) y una gota de DMF, se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego 2 horas a ta. A continuación, se añadieron cloruro oxalílico adicional (71 μl, 822 μmol) y dos gotas de DMF, se evaporó y se coevaporó dos veces con THF. El sólido restante se disolvió en THF, se enfrió hasta -20°C y se apagó con NH₃ acuoso al 12%. Tras 20 minutos, se añadió EtOAc. La fase orgánica se neutralizó con HCl 6N y se extrajo con EtOAc (2×). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó mediante HPLC (H₂O/ACN + 0,1% de TFA = 1:0 a 0:1), dando una mezcla del compuesto diana **10** (17% por UV) y el compuesto diana **11** (82% por UV). Monoamida **10** hallada por MS: 437,4 [M+H]⁺, 873,5 [2M+H]⁺; diamida **11** hallada por MS: 438,4 [M+H]⁺, 875,3 [2M+H]⁺.

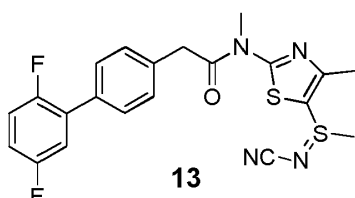
Ejemplo 12 (no según la invención):

N-(5-(N-cianosulfamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida



- 20 Se agitó una solución de 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-N-(4-metil-5-sulfamoiltiazol-2-il)acetamida (200 mg, 458 μmol; preparada como se describe en el documento WO2001/47904) en DMF seca (2 ml) con NaH (916 μmol, 37 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral) durante 1 hora a ta. Se añadió TEA (4,6 mmol, 641 μl), y se enfrió hasta -20°C. Con refrigeración en un baño de hielo, se añadió gota a gota bromuro de cianógeno (2,3 mmol, 242 mg) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se calentó lentamente hasta ta y agitada durante 16 horas. La mezcla fue vertida en agua y extraída dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con KHSO₄ 1M, NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada. El producto se disolvió en THF (2 ml) y precipitó con Et₂O (aproximadamente 20 ml) y se purificó mediante HPLC, dando la molécula diana **12** (38 mg, 18%). MS hallada: 463,2 [M+H]⁺, 925,4 [2M+H]⁺.

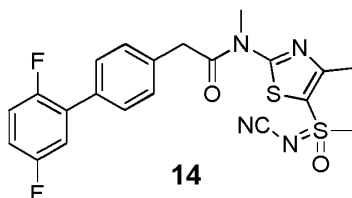
Ejemplo 13: N-[5-(N-ciano-S-metil-sulfinimidoil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-[4-(2,5-difluorofenil)fenil]-N-metilacetamida



- 30 Se disolvieron el compuesto intermedio **P4b** (250 mg, 619 μmol) y cianamida (21,24 mmol, 52 mg) en MeCN (3 ml) y se enfriaron hasta -20°C. Se añadió una solución enfriada (-20°C) de PhI(OAc)₂ (219 mg, 681 μmol) en MeCN (5 ml). La solución se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante 2 horas a ta. El producto precipitó con Et₂O (aproximadamente 30 mL) y se dejó a -20°C durante la noche. El precipitado se recogió por centrifugación y se lavó con Et₂O. El precipitado contiene el producto con una pureza de aproximadamente el 85%. El precipitado se suspendió en MeCN (0,5 ml) y se recogió por centrifugación dos veces para obtener el producto diana **13** (98 mg, 35%). RMN-

^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ : 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,82-3,81 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), 2,59-2,58 (m, 3H). MS hallada: 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 889,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

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



10 Se disolvió el compuesto del Ejemplo 13 (18 mg, 40 μmol) en THF (1,5 ml). Se añadieron una solución de NaIO_4 (48 mg, 224 μmol) en H_2O (800 μl) y $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,4 mg, 26 μmol) en H_2O (300 μl) a ta y la mezcla fue agitada enérgicamente. Tras 5 minutos, se añadieron de nuevo 1 ml de THF, 48 mg de NaIO_4 disueltos en 800 μl de H_2O y 5,4 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ disueltos en 300 μl de H_2O . La reacción se detuvo tras 15 minutos (vertiendo agua/ EtOAc). El producto se extrajo 2x con exceso enantiomérico (EE). La fase orgánica se lavó con agua (2x), NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró hasta quedar seca. El producto se purificó mediante RP-HPLC preparatoria. La producción del compuesto **14** fue de 12 mg (26 μmol ; 65%). RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,57-7,54 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,14-7,01 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,66 (m, 3H). MS hallada 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 921,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ensayos biológicos**

20 Los compuestos de Fórmula general (I) y de Fórmula (II) según la invención presentan un espectro de acción imprevisiblemente sorprendente. Presentan no solo una acción antiviral especialmente contra representantes del grupo de los herpesvirus, en particular contra virus del herpes simple (VHS), sino también una mayor solubilidad y una actividad reducida de la anhidrasa carbónica. Estas características de los compuestos llevan a un perfil farmacocinético mejorado y, en consecuencia, a una profunda actividad antiviral *in vivo*. Son, por tanto, adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos que son causados por virus, en especial herpesvirus, en particular trastornos que son causados por virus del herpes simple.

Los compuestos de Fórmula general (I) y de Fórmula (II) según la invención presentan una actividad de la anhidrasa carbónica imprevisiblemente sorprendente.

25 Por tanto, los compuestos no muestran actividad desviada alguna, o al menos lo hacen de forma reducida, en particular, ningún efecto secundario o efectos secundarios reducidos causados por la actividad de la anhidrasa carbónica, tales como hiperplasia urotelial o actividad farmacológica diurética (G. Durand-Cavagna et al. Fund. Appl. Toxicol. 1992, 18:137).

30 La mayor solubilidad mejora la formulación de los compuestos, mejora las características de ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) y especialmente las formulaciones usadas para aplicaciones intravenosas.

La solubilidad acuosa (PBS [tampón fosfato salino, por sus siglas en inglés], pH 7,4) fue determinada en Eurofins, Cerep, Panlabs según C. A. Lipinski et al. Adv. Drug Del. Rev. 1997, 46:3.

Actividad *in vitro*

Virus y células:

35 Se cultivó VHS (VHS-1 Walki, VHS-1F, VHS-2 MS, aislados clínicos de VHS y cepas resistentes de VHS) en células Vero (ATCC CCL-81) en las siguientes condiciones: Las células se cultivaron en caldo M199 (suero fetal bovino al 5%, glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin) en frascos de cultivo celular a 37°C y 5% de CO_2 . Las células se dividieron dos veces por semana (1:4). Para la infección se retiró el caldo, se lavaron las células con solución de Hank, se desprendieron usando tripsina al 0,05%, EDTA al 0,02% y se incubaron a una densidad de 40 4×10^5 células/ml en las condiciones anteriormente mencionadas durante 24 horas. Se retiró el caldo y se añadió la solución de virus a una MDI (multiplicidad de infección) $<0,05$ en un volumen de 2 ml por 175 cm^2 de superficie. Las células infectadas se incubaron a 37°C, CO_2 al 5% durante 1 hora y luego el caldo se completó hasta un volumen de 50 ml por botella de 175 cm^2 . Tres días después de la infección, los cultivos presentaron claros signos de efecto citopático. El virus se liberó congelando (-80°C) y descongelando (37°C) los cultivos infectados dos veces. Los restos celulares se eliminaron por centrifugación (300 g, 10 minutos, 4°C) y el sobrenadante se congeló en alícuotas a -80°C.

El título viral se determinó usando un ensayo de placa. Para ello, se sembraron células Vero en placas de 24 pocillos a una densidad de 4×10^5 células por pocillo y, tras 24 horas de incubación (37°C, 5% de CO_2) se infectaron con 100

5 μ l de inóculo (disoluciones (10^{-2} a 10^{-12}) de la solución madre viral). Una hora después de la infección, se retiró el caldo y se cubrieron las células con 1 ml de caldo de recubrimiento (metilcelulosa al 0,5%, bicarbonato de sodio al 0,22%, glutamina 2 mM, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 μ g/ml, suero fetal bovino al 5% en caldo MEM-Eagle con sal de Earl) y se incubó durante 3 días en una incubadora de células (a 37°C, 5% de CO₂). A continuación, las células se fijaron utilizando formol al 4% durante 1 hora, se lavaron con agua, se tincionaron con Giemsa durante 30 minutos y luego se lavaron y se secaron. Usando un visor de placa, se determinó el título viral. Las soluciones madre utilizadas para los experimentos tenían un título entre 1×10^5 /ml y 1×10^8 /ml.

10 La acción antiviral se determinó utilizando un ensayo de selectividad de actividad patentado (DE10235967 y WO2004/015416) y posteriormente publicado (G. Kleymann et al. *J. Biomol. Screen.* 2004; 9:578) en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos usando diversas líneas celulares de origen neuronal, linfocito y epitelial, como, por ejemplo, Vero (células renales de mono verde africano), FEM (fibroblastos embrionarios murinos), FPEH (fibroblastos pulmonares embrionarios humanos), NT2 (línea celular neuronal humana) o Jurkat (línea de células T linfocitos humanas). A continuación se describen los detalles experimentales relevantes de la patente y la publicación mencionadas anteriormente para evaluar la actividad antiviral de la invención (compuestos dados a conocer).

15 El efecto de las sustancias sobre la propagación del efecto citopatogénico se determinó en comparación con el compuesto de referencia aciclovir-sodio (Zovirax™), un quimioterapéutico anti-herpes clínicamente autorizado.

20 Los compuestos (50 mM de solución madre disueltos en DMSO) se examinan en placas de microtitulación (por ejemplo, placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos) a una concentración final de 250 a 0,5 μ M o, en el caso de compuestos antivirales potentes, 250 a 0,5 nM en de 2 a 4 repeticiones (4 a 2 sustancias por placa). También se examinan los efectos tóxicos y citostáticos o la precipitación de los compuestos. Después de una disolución apropiada de los compuestos (1:2) en la placa de microtitulación en el caldo apropiado (100 μ l), se añade a cada pocillo una suspensión de células (50 μ l, 1×10^4 células por pocillo), como por ejemplo de células Vero en M199 (caldo 199 con suero fetal bovino al 5%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin) o de células FEM o FPEH en EMEM (caldo esencial mínimo de Eagle con suero fetal bovino al 10%, glutamina 2 mM y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin), o de células NT2 y Jurkat en DMEM (4,5 mg/l de glucosa más piridoxina) con suero fetal bovino al 10%, glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales y opcionalmente 100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin) y las células en los pocillos relevantes se infectan con la cantidad apropiada de virus (VHS-1 o VHS-2 que tiene una MDI (multiplicidad de infección) de 0,0025 para las células Vero, FPEH y FEM y una MDI de 0,1 para las células NT2 y Jurkat). A continuación, las placas se incuban a 37°C en una incubadora de CO₂ de células (CO₂ al 5%) durante varios días. Pasado este tiempo, el césped celular de, por ejemplo, células Vero en los controles de virus libres de sustancia, a partir de 25 centros de infección, queda completamente destruido o lisado por el efecto citopático (ECP) de los virus del herpes (100% de ECP). Las placas se evalúan inicialmente visualmente usando un microscopio y luego se analizan usando una tinción fluorescente. Para ello, se aspira el sobrenadante celular de todos los pocillos de la placa de microtitulación (PMT) y los pocillos se llenan con 250 μ l de solución de lavado de PBS (tampón fosfato salino). A continuación, se aspira el PBS y se llenan todos los pocillos con 200 μ l de solución de tinción fluorescente (diacetato de fluoresceína, 10 μ g/ml en PBS). Después de un tiempo de incubación de 30 a 90 minutos, las placas de ensayo se leen en un detector de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 538 nm. Aquí, CI₅₀ es la mitad de la intensidad de fluorescencia máxima con respecto al control de células no infectadas (valor del 100%). El valor de CI₅₀ [%] ((células infectadas tratadas con compuesto menos células infectadas con virus no tratadas) dividido por (control celular o células infectadas tratadas con Zovirax menos células infectadas no tratadas) \times 100) también puede hacer referencia a un control de compuesto activo adecuado (véase la descripción del ensayo: células infectadas en presencia de concentraciones adecuadas de un compuesto antiviral como, por ejemplo, Zovirax 20 μ M). Este control de compuesto activo alcanza intensidades de fluorescencia de aproximadamente 85 a 100% con respecto al control de células no infectadas. Los resultados para algunos compuestos se resumen en la **TABLA 1** a continuación:

TABLA 1

Ejemplo	CI ₅₀ (Vero infectadas con VHS-1)	CI ₅₀ (Vero infectadas con VHS-2)	CI ₅₀ (VHS-1 resistente al ACV)
3	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
3-1	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
7	25-100 nM	25-100 nM	25-100 nM
4*	100-500 nM	100-500 nM	100-500 nM
12*	0,1-1 μ M	0,1-1 μ M	0,1-1 μ M
13	0,3-3 μ M	0,3-3 μ M	0,3-3 μ M
14	1-5 μ M	1-5 μ M	1-5 μ M
P4b*	2-6 μ M	2-6 μ M	2-6 μ M

Ejemplo	CI₅₀ (Vero infectadas con VHS-1)	CI₅₀ (Vero infectadas con VHS-2)	CI₅₀ (VHS-1 resistente al ACV)
9*	25-100 µM	25-100 µM	25-100 µM
Aciclovir	0,5-3 µM	0,5-3 µM	>25 µM

* indica compuestos no según la invención

Se da preferencia a los compuestos antivirales según la invención cuya CI₅₀ (VHS-1/Vero) en el ensayo de selectividad de actividad descrito en lo que antecede esté preferiblemente por debajo de 100 µM, más preferiblemente por debajo de 10 µM y prefiriéndose en particular que esté por debajo de 1 µM.

5 Los compuestos según la invención son, por tanto, compuestos activos útiles para el tratamiento y la profilaxis de trastornos causados por virus, en particular virus del herpes, y muy en particular virus del herpes simple.

Sorprendentemente, resultó que también los compuestos intermedios de los métodos de preparación descritos en la presente memoria presentan buena actividad e idoneidad en las indicaciones reivindicadas. En consecuencia, los compuestos intermedios descritos en la presente memoria pueden presentar las respectivas actividades positivas y la idoneidad para uso médico, las cuales, sin embargo, no son según la presente invención.

10 Ejemplos de áreas de indicación que pueden mencionarse son:

- 1) Tratamiento y profilaxis de infecciones de herpes, en particular infecciones de herpes simple en pacientes que presentan herpes labial, herpes genital y queratitis relacionada con el herpes, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, neumonía, hepatitis etc.
- 15 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones de herpes, en particular infecciones de herpes simple, en pacientes con un sistema inmunitario suprimido (por ejemplo, pacientes de SIDA, pacientes de cáncer, pacientes que tienen una inmunodeficiencia genética, pacientes trasplantados).
- 3) Tratamiento y profilaxis de infecciones de herpes, en particular infecciones de herpes simple, en recién nacidos y lactantes.
- 20 4) Tratamiento y profilaxis de infecciones de herpes, en particular infecciones de herpes simple y, en pacientes positivos al herpes, en particular pacientes positivos al herpes simple, para suprimir la recurrencia (terapia de supresión).
- 5) Tratamiento y profilaxis de infecciones de herpes, en particular infecciones de herpes simple y, en pacientes positivos al herpes, en particular pacientes positivos al herpes simple, resistentes a la terapia antiviral nucleosídica, tal como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir, etc.

25 Actividad de la anhidrasa carbónica

El estudio de la actividad de la anhidrasa carbónica II y su respectiva inhibición se llevó a cabo según R. Iyer et al. J. Biomol. Screen. **2006**, 11:782 o, en el caso de la actividad de la anhidrasa carbónica I, según A. R. Katritzky et al. J. Med. Chem. **1987**, 30:2058 en función del material humano de partida.

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

Se diluye 1 µl de inhibidor (50 mM de solución madre en DMSO) hasta una concentración final de ensayo que varía desde 100 µM bajando hasta 1 nM (o 1 µl de agua en los controles) y se incuba durante 2 minutos con de 0,5 a 2 unidades enzimáticas (UE) de carboanhidrasa I humana (180 U/mg) en 400 µl de agua y 200 µl de solución indicadora de rojo de fenol (20 mg/l). Una unidad enzimática (UE) es define como una cantidad que duplica la tasa no catalizada. 35 La reacción de hidratación se inicia añadiendo 100 µl de tampón de bicarbonato 0,5 M (Na₂CO₃ 0,3M; NaHCO₃ 0,2M) y descargando posteriormente CO₂ a través de una aguja (0,7 × 30 mm; 22G × 1,25) en la solución de ensayo a razón de 10 ml de gas/minuto. El tiempo hasta el cambio de color (pH 7,2) se determina con un cronómetro o microcronómetro.

El porcentaje de inhibición se calcula según se describe a continuación:

40
$$\frac{(\text{tiempo hasta el cambio de color sin enzima} - \text{tiempo hasta el cambio de color con enzima e inhibidor})}{(\text{tiempo hasta el cambio de color sin enzima} - \text{tiempo hasta el cambio de color con enzima})}$$

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

45 En el sistema de ensayo no se detecta inhibición alguna de la anhidrasa carbónica, o está muy reducida, para el Ejemplo 3, pero, a diferencia de este hallazgo, el Ejemplo 87 (WO2001/047904) presenta una inhibición de la carboanhidrasa en el intervalo de 1-3 µM (CI₅₀).

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

TABLA 2

Ejemplo	CI ₅₀ (µM) de la carboanhidrasa II humana
3	>5
ejemplo de referencia 87 (WO2001/47904)	1,7
acetazolamida	0,026

Solubilidad acuosa (PBS, pH 7,4)

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

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

En el sistema de ensayo de solubilidad acuosa, se detecta una solubilidad significativamente aumentada (al menos en un orden de magnitud) para el Ejemplo 3 con respecto al Ejemplo 87 (WO2001/047904). Los resultados se muestran a continuación en la **TABLA 3**:

TABLA 3

Ejemplo	Solubilidad [µM] (PBS, pH 7,4, concentración del ensayo 200 µM)	Longitud de onda de detección [nm]	Pureza cromatográfica [%]
3	16,2	260	99
ejemplo de referencia 87 (WO2001/47904)	0,7	260	100
simvastatina	18,7	230	100

15 Actividad *in vivo*Farmacocinética

- Los parámetros farmacocinéticos se determinaron para el Ejemplo 3 en la cepa C57BL/6J de ratones macho a una dosis intravenosa (i.v.) de 5 mg/kg (DMSO al 5% en plasma heterólogo, 2,5 ml/kg) y una dosis oral (p.o.) de 10 mg/kg (DMSO/HPMC al 0,5% (5:95), 5 ml/kg). LA concentración máxima en plasma a 10 mg/kg p.o. alcanzó 13,9 µM (c_{max})
- 20 1 hora (t_{max}) después de la administración. La vida media terminal es ~ 3,5 horas a una dosis oral de 10 mg/kg y la respectiva biodisponibilidad es del 94%. Se detectaron concentraciones significativas en el cerebro de los ratones tratados (2-3 µM, 1000 ng de compuesto/g de cerebro) 6 horas después de la administración a una dosis oral de 10 mg/kg.

Modelo animal

- 25 Se realizaron experimentos con animales según la patente WO2001/047904 o publicaciones subsiguientes (U. A. K. Betz et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46:1766 o G. Kleymann et al. Nat. Med. 2002;8:392). A continuación se describen los detalles experimentales relevantes de la patente y la publicación recién mencionadas para evaluar la actividad antiviral de la invención (compuestos dados a conocer) (modelos animales) *in vivo*.

Animales:

- 30 Se obtuvieron de un criador comercial ratones hebra de 6 semanas de edad, de la cepa BALB/ABom.

Infección:

- Los animales se anestesiaron con Et₂O en un recipiente de vidrio sellado. Usando una pipeta, se introdujeron 50 µl de una disolución madre del virus (dosis de infección de 5×10⁴ UFP (unidades formadoras de placa)) en la nariz de los animales anestesiados. En el 90 al 100% de los animales, esta dosis de infección causa la muerte por infección
- 35 generalizada con síntomas respiratorios y nerviosos centrales prominentes después de 5 a 8 días de promedio.

Tratamiento y evaluación:

Seis horas después de la infección, los animales fueron tratados con dosis de 0,1-150 mg/kg de masa corporal, 3 veces por día a las 7:00, a las 14:00 y a las 19:00 (t.i.d.) o 2 veces por día a las 7:00, y a las 19:00 (b.i.d.) o una vez

por día a las 13:00 (o.d.) durante un periodo de 5 días. Los compuestos fueron predisoluertos en DMSO y resuspendidos en HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) al 0,5% en agua o PBS (DMSO/HPMC al 0,5% (máximo 5:95, idealmente DMSO al 1,5%, HPMC al 0,5% en agua o PBS)). Después de la última administración, los animales fueron monitorizados adicionalmente y se determinó el momento de su muerte.

- 5 Una comparación de las curvas de supervivencia demostró para el compuesto del Ejemplo 3, por ejemplo, una DE_{50} inferior a 10 mg/kg para el VHS-1, significando DE_{50} que el 50% de los animales infectados sobrevive a esta dosis.

- 10 Los nuevos compuestos activos se pueden convertir de manera conocida en formulaciones habituales, tales como comprimidos, comprimidos ovalados, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, vehículos farmacéuticamente adecuados y disolventes. Aquí, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente en cada caso en una concentración de aproximadamente el 0,1 al 90% en peso de la mezcla total; es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación indicado.

- 15 Las formulaciones se preparan, por ejemplo, extendiendo los compuestos activos con disolventes y/o excipientes, en su caso usando emulsionantes y/o dispersantes, usando en su caso, si es posible —por ejemplo, si el diluyente usado es agua— disolventes orgánicos como disolventes auxiliares, si es apropiado.

La administración se realiza de la manera habitual, preferiblemente por vía oral, parenteral o tópica, en particular por vía perlingual o intravenosa.

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

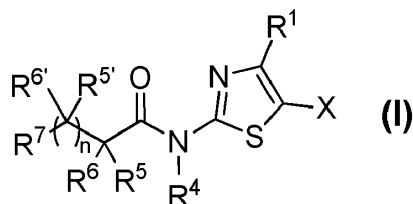
- 20 En general, ha resultado ventajoso en el caso de la administración intravenosa administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 20 mg/kg, preferiblemente aproximadamente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal para lograr resultados efectivos, y en el caso de administración oral la dosis es aproximadamente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

- 25 A pesar de esto, puede ser necesario, si procede, apartarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, de la respuesta individual al medicamento, de la forma de su formulación y del tiempo o intervalo en el que tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser adecuado el tratamiento con una cantidad inferior a la mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividir las en varias administraciones individuales a lo largo del día.

- 30 Si procede, puede ser útil combinar los compuestos según la invención con otras sustancias activas, en particular compuestos activos antivirales, en lo que se denomina terapia de combinación.

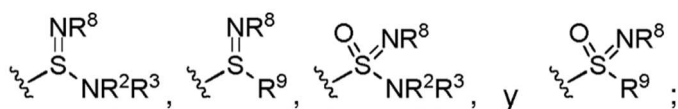
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I)



un enantiómero, un diastereómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato, una formulación y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 X se selecciona entre



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

R² se selecciona entre H, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-OR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO_xR¹³, alqueno C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², en donde el alquilo, el alqueno, el alquino, el alqueno, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo está insustituido o sustituido con de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alqueno C₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;

R³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

o R² y R³, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en donde el alquilo, el acilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃;

R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alqueno C₀₋₆-C(=O)NH₂;

o R⁵ y R⁶ y R^{5'} y R^{6'}, independientemente, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

o R⁵ y R^{5'} y R⁶ y R^{6'}, independientemente, cuando se toman junto con los dos carbonos adyacentes a los que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene

1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

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

15 R⁸ se selecciona entre H, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-OR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO_x-R¹³, alqueno C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², en donde el alquilo, el alqueno, el alquino, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo está insustituido o sustituido con de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alqueno C₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;

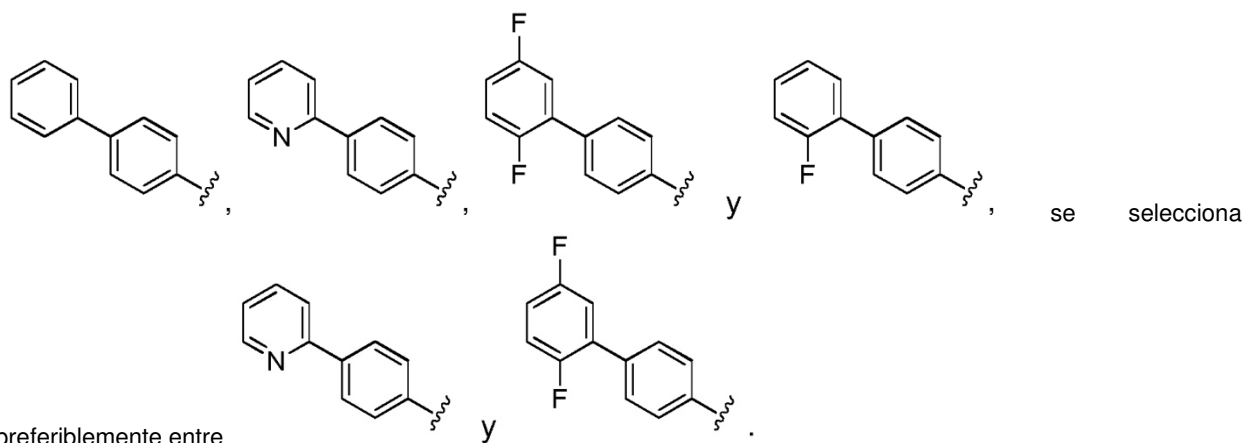
30 R⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(arilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), alqueno C₀₋₁₀-OR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-CO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SR¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO_xR¹³, alqueno C₀₋₁₀-SO₃R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)R¹¹, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂R¹³, alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², alqueno C₀₋₁₀-NR¹¹R¹², en donde el alquilo, el alqueno, el alquino, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo está insustituido o sustituido con de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-alqueno C₂₋₆-OR¹¹, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, O-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y NR¹¹R¹²;

45 R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀ y alqueno C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el alquilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo está insustituido o sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, heterocicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₃, estando el cicloalquilo y el heterocicloalquilo insustituidos o sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por F, OH, oxo, CH₃, CHF₂ y CF₃;

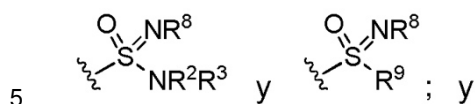
R¹² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

50 o R¹¹ y R¹², cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, estando el anillo insustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, -NO₂, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, CO₂H;

55 R¹³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀ y alqueno C₀₋₆-heterocicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el alquilo, el alqueno, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo está insustituido o sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, O-halo-alquilo C₁₋₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, heterocicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₃, estando el



5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde X se selecciona entre



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

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde

10 R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -O-fluoro-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ y CF₃;

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

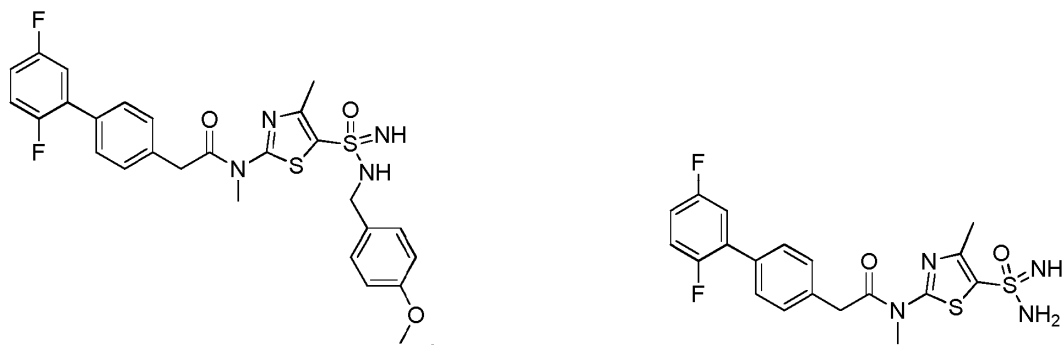
R⁸ se selecciona entre H, -CN, -NO₂, OH, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, fluoro-alquilo C₁₋₃ y O-fluoro-alquilo C₁₋₃,

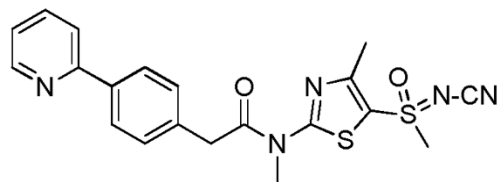
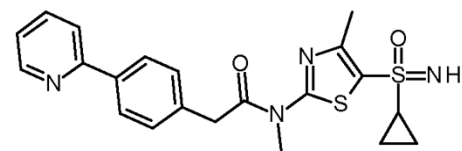
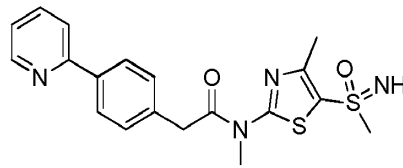
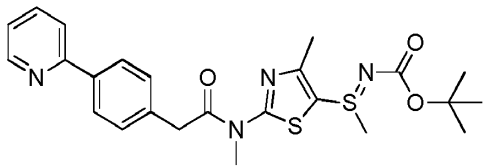
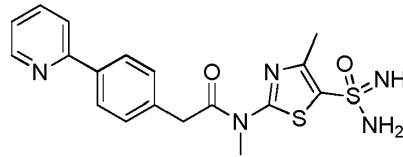
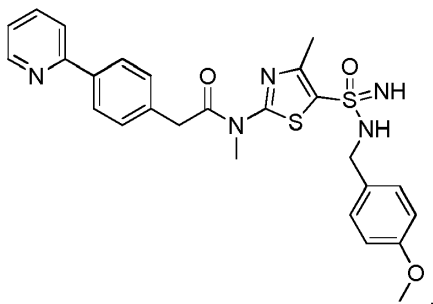
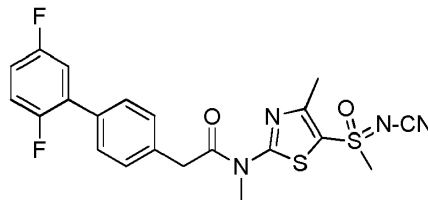
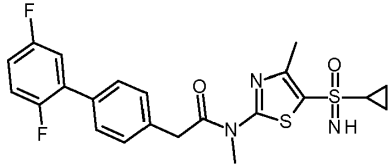
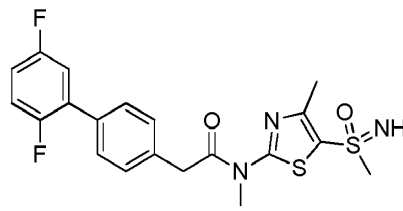
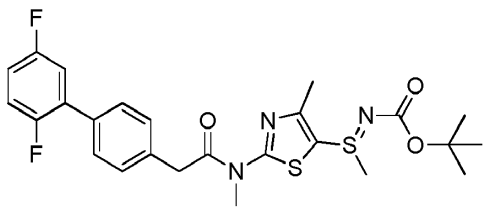
R⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, t-butilo, fluoro-alquilo C₁₋₃ y -ciclopropilo; y

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

20 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde n es 0.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose el compuesto entre

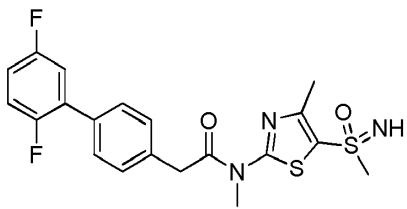




y

;

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene la fórmula



un enantiómero, un solvato, una formulación y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso como medicamento.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales.

5

12. El compuesto según la reivindicación 10 en donde la enfermedad o el trastorno está asociado con infecciones virales causadas por virus del herpes, tales como, en particular, por virus del herpes simple.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas causadas por virus, tales como la enfermedad de Alzheimer.
 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones de herpes, en particular infecciones de herpes simple, en pacientes que presentan herpes labial, herpes genital y queratitis relacionada con el herpes, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, neumonía, hepatitis; en pacientes con un sistema inmunitario suprimido, tales como pacientes de SIDA, pacientes de cáncer, pacientes que tienen una inmunodeficiencia genética, pacientes trasplantados; en recién nacidos y lactantes; en pacientes positivos al herpes —en particular pacientes positivos al herpes simple— que son resistentes a terapia antiviral nucleosídica, tal como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir y valaciclovir.
- 5
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia activa adicional que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con infecciones virales (compuestos activos antivirales).