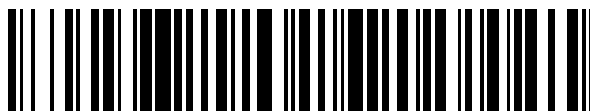


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 292**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2004 E 04748296 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1652843**

54 Título: **Derivados de amida**

30 Prioridad:

08.08.2003 JP 2003290850

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

22.05.2014

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**KONTANI, TORU;
MIYATA, JUNJI;
HAMAGUCHI, WATARU;
KAWANO, TOMOAKI;
KAMIKAWA, AKIO;
SUZUKI, HIROSHI y
SUDO, KENJI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 462 292 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 amida

5 **Campo de la invención**

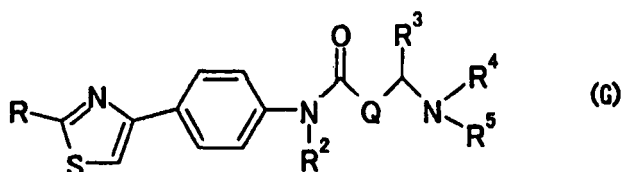
La presente invención se refiere a un nuevo derivado de amida útil como un agente farmacéutico, más particularmente para la profilaxis y tratamiento terapéutico de enfermedades en las que interviene el herpesvirus.

10 **Antecedentes de la invención**

Los virus que pertenecen a la familia Herpesviridae provocan diversas enfermedades infecciosas en seres humanos y animales. Por ejemplo, se sabe que el virus de la varicela zoster (VZV) provoca varicela y herpes zoster, y que el virus del herpes simple de tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) provoca infecciones tales como herpes labial, herpes genital, etc., respectivamente. Además, en los últimos años, se han puesto de manifiesto enfermedades infecciosas provocadas por herpesvirus, tales como, citomegalovirus (CMV), virus EB (virus de Epstein-Barr; EBV), herpesvirus humanos 6, 7 y 8, etc.

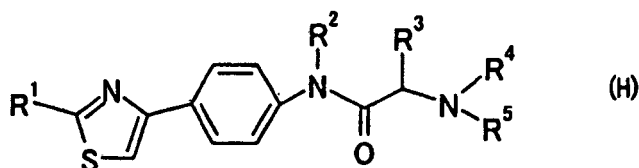
Actualmente, como fármacos contra herpesvirus, tales como VZV y HSV se utilizan medicamentos de series de ácidos nucleicos, tales como aciclovir (ACV) y sus profármacos, es decir, valaciclovir (VCV), fanciclovir (FCV), etc., Estos medicamentos de series de ácidos nucleicos se monofosforilan en nucleósido monofosfatos por la timidina quinasa viral codificada por el VZV o VHS y después se convierten en compuestos trifosfato por enzimas celulares. Finalmente, los análogos de nucleósido trifosforilados se incorporan durante la replicación de los genomas virales por la ADN polimerasa del herpesvirus, para suprimir la reacción de elongación de las cadenas de ADN viral. Dado que el mecanismo de reacción de los agentes anti-herpesvirus existentes se basa en el efecto de la "inhibición competitiva" hacia el desoxinucleósido trifosfato, como se ha descrito anteriormente, es necesario el uso de estos fármacos a una alta concentración para que ejerzan sus efectos antivirales. Actualmente, estos fármacos anti-herpesvirus de series de ácidos nucleicos se administran clínicamente a una dosis tan alta de varios cientos de mg a varios gramos al día. Además, dado que estos fármacos de series de ácidos nucleicos se incorporan fácilmente en el ADN genómico de un hospedador mediante la ADN polimerasa del hospedador, existe temor sobre su mutagenicidad.

Por otro lado, recientemente, se han descrito algunos fármacos de series de ácidos no nucleicos y con actividad anti-herpesvirus. Por ejemplo, se describe un derivado de amida o sulfonamida que suprime el complejo de enzimas helicasa primasa del HSV que muestra actividad anti-HSV-1 y actividad anti-CMV, como se representa mediante la siguiente Fórmula (G), en la que el átomo de N está sustituido con un grupo tiazolilfenilcarbamoilmetilo o similar (Referencia de Patente 1). Sin embargo, la actividad anti-VZV de estos compuestos no se ha descrito específicamente.



(En la fórmula, R es hidrógeno, un alquilo inferior, amino, alquilamino inferior o similares; R² es hidrógeno o un alquilo inferior; Q puede no existir o cuando existe, Q representa un metileno; R³ es hidrógeno, un alquilo inferior o similar; R⁴ es un fenil alquilo (inferior) sin sustituir o sustituido, 1-indanilo, 2-indanilo, (cicloalquil inferior)-(alquilo inferior), (Het)-(alquilo inferior) o similares; R⁵ es un fenilsulfonilo, 1 ó 2-naftilsulfonilo, (Het)-sulfonilo, (fenil sin sustituir o sustituido)-Y-(CH₂)_nC(O), (Het)-(CH₂)_nC(O) o similares, donde Y es O o S y n es 0, 1 ó 2; véase la Referencia para obtener más detalles.)

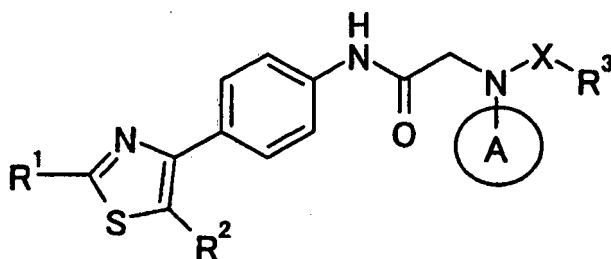
Además, se desvela un derivado de amida o sulfonamida que tiene actividad anti-HSV-1 y actividad anti-CMV como representa por la siguiente Fórmula (H), donde el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo tiazolilfenilcarbamoilmetilo (Referencia de Patente 2). Sin embargo, la actividad anti-VZV de estos compuestos no se desvela específicamente en la misma.



(En la fórmula, R^1 es NH_2 ; R^2 es H; R^3 es H; R^4 es CH_2Ph , CH_2 -(4-piridilo), CH_2 -ciclohexilo o similares; y R^5 es CO-(fenilo sustituido), CO-(anillo hetero sin sustituir o sustituido) o similares; véase la Publicación para más detalles).

5 Los presentes inventores han descubierto previamente un compuesto amida sustituido con un grupo tiazolilfenilcarbamoilmetilo y con actividad anti-VZV favorable, como se representa por la siguiente fórmula, donde el átomo de nitrógeno del grupo amida está sustituido directamente con un grupo aromático arilo o un grupo heteroarilo, o la sal del mismo. Por lo tanto, los inventores presentaron una solicitud de patente (Referencia de Patente 3).

10



(En la fórmula, R^1 y R^2 representan -H, -alquilo inferior, -NRaRb o similares; A representa -arilo que puede tener uno o más sustituyentes, -heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes, o similares; R^3 representa -arilo que puede tener uno o más sustituyentes, anillo -hetero que puede tener uno o más sustituyentes o similares; X representa CO o SO_2 ; véase la Publicación para más detalles).

15

[Referencia de Patente 1]: Opúsculo de la Publicación Internacional WO 97/24343
 [Referencia de Patente 2]: Opúsculo de la Publicación Internacional WO 00/29399
 [Referencia de Patente 3]: Opúsculo de la Publicación Internacional WO 02/38554

20 Todavía ahora, se desea en gran medida crear un fármaco anti-herpesvirus con una actividad anti-herpesvirus satisfactoria de una serie de ácido nucleico, que es altamente segura a una baja dosis y adecuada para su administración oral.

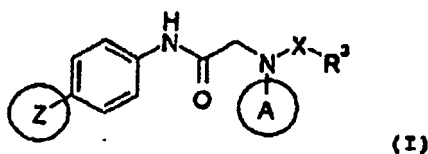
Divulgación de la invención

25 Los inventores realizaron intensos estudios sobre un compuesto que tiene una acción anti-herpesvirus. Como resultado, los inventores descubrieron que un derivado de amida novedoso como se muestra por la siguiente fórmula general (I), donde un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-oxazolilo, 1,2,3-triazol-2-ilo o 2-piridilo se introduce como Z en la estructura anular en lugar del anillo tiazol amino-sustituido convencional, tenía de forma inesperada una actividad anti-herpesvirus favorable. Por lo tanto, la invención se ha conseguido. En comparación con los fármacos anti-herpesvirus convencionales, el compuesto de la invención tiene gran farmacocinética en organismos biológicos y muestra una excelente actividad anti-virus cuando se administra por vía oral incluso a una dosis baja. Además, el compuesto de la invención deriva menos preocupaciones mutagénicas y tiene un alto perfil de seguridad, a diferencia de los fármacos farmacéuticos de la serie de ácidos nucleicos.

30

35

En otras palabras, la invención se refiere a un derivado de amida novedoso representado por la fórmula general (I) que se indica a continuación o una sal del mismo.



40

(En la fórmula, los símbolos representan los siguientes significados:

Z: Grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-oxazolilo, 1,2,3-triazol-2-ilo o 2-piridilo,

A es un grupo arilo seleccionado entre un grupo fenilo y naftilo; un grupo heteroarilo seleccionado entre un grupo piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, imidazopiridilo y indolidinilo; un grupo arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado seleccionado entre 4-indanilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo; o un grupo arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre un grupo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxadinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiadinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, cromanilo, isocromanilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiranilo, 3,4-dihidro-1H-2-benzotiopiranilo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo; cada uno del arilo, heteroarilo, arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado y arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D1;

X: CO o SO₂,

R³ es un grupo cicloalquilo seleccionado entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cicloalquenilo seleccionado entre ciclopentenilo y ciclohexenilo, arilo seleccionado entre fenilo y naftilo, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiranilo y 3,4-dihidro-1H-2-benzotiopiranilo, heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, imidazopiridilo y indolidinilo, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros seleccionado entre un grupo tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, tiepanilo, tiocanilo, tiabiciclo[3.1.0]hexanilo, perhidro-1,3-tiazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperadinilo, azepanilo, diazepanilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno del cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, heteroarilo y un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D1 y el átomo de azufre del anillo puede formar óxido o dióxido; y el Grupo D1: alquilo C₁-C₄, fenilo, halógeno alquilo C₁-C₄, COOH, COO-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₄, átomos de halógeno, NO₂, CN, OH, alquilenilo C₁-C₃-OH, alquilenilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, O-halógeno alquilo C₁-C₄, O-alquilenilo C₁-C₃-OH, O-alquilenilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, O-alquilenilo C₁-C₃-COOH, O-alquilenilo C₁-C₃-COO-alquilo C₁-C₄, O-alquilenilo C₁-C₃-NH₂, O-alquilenilo C₁-C₃-NH-alquilo C₁-C₄, O-alquilenilo C₁-C₃-N(alquilo C₁-C₄)₂, O-alquilenilo C₁-C₃-(un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo C₁-C₄), O-fenilo, O-alquilenilo C₁-C₃fenilo, NH₂, NH-alquilo C₁-C₄, NH-alquilenilo C₁-C₃-OH, NH-alquilenilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, NH-alquilenilo C₁-C₃-NH₂, NH-alquilenilo C₁-C₃-NH-alquilo C₁-C₄, NH-alquilenilo C₁-C₃-N(alquilo C₁-C₄)₂, NH-alquilenilo C₁-C₃-(un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄ y alquilenilo C₁-C₃-COORa), NHCO-alquilo C₁-C₄, N(alquil C₁-C₄)CO-alquilo C₁-C₄, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₄, CON(alquilo C₁-C₄ alquil)₂, =O(oxo), SH, S-alquilo C₁-C₄ y SO₂-alquilo C₁-C₄.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un derivado de amida representado por la fórmula general (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, más específicamente a un fármaco anti-herpesvirus, así como un método terapéutico para tratar enfermedades en la que está implicado el herpesvirus.

Mejor modo de realizar la invención

El derivado de amida de fórmula general (I) de acuerdo con la invención se explicará en lo sucesivo en este documento.

El término "inferior" en esta memoria descriptiva se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos "alquilo inferior" incluyen preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. Los ejemplos de los grupos "alquenilo inferior" incluyen preferiblemente un grupo alquenilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un grupo vinilo, aliilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo. Los ejemplos de los grupos "alquinilo inferior" incluyen preferiblemente un grupo alquinilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1-metil-2-propinilo. Además, los ejemplos de los grupos "alquilenilo inferior" incluyen preferiblemente un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un grupo metileno, etileno, trimetileno, propileno y dimetilmetileno.

Los ejemplos de los grupos "alquilo" incluyen preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dietilpropilo, n-octilo y n-decilo. Los ejemplos de los grupos "alquenilo" y "alquinilo" incluyen preferiblemente los grupos de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 10 átomos de carbono.

Los grupos "arilo" se refieren a grupos de anillo hidrocarburo aromático, preferiblemente un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo fenilo y naftilo. Los ejemplos de los grupos "cicloalquilo"

incluyen un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que puede reticularse, preferiblemente un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Los ejemplos de los grupos "cicloalquenilo" incluyen preferiblemente un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un grupo ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos "arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado" incluyen preferiblemente un grupo de anillo condensado entre un anillo de benceno o un anillo de naftaleno y un anillo hidrocarburo saturado C₅₋₆, preferiblemente un grupo indanilo y tetrahidronaftilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" incluyen un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y que pueden ser un anillo monocíclico, o pueden formar un anillo condensado bicíclico o tricíclico condensándose con uno o más anillos hetero o uno o más anillos hidrocarburo. Son preferiblemente "heteroarilo", "grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros" y "arilo condensado a anillo heterocíclico saturado".

El "heteroarilo" preferible incluye un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un grupo heteroarilo bicíclico o tricíclico formado mediante la fusión del grupo heteroarilo monocíclico con uno o más anillos benceno o heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico preferibles incluyen un grupo furilo, tienilo, pirolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, y ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico o tricíclico preferibles incluyen un grupo benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, imidazopiridilo, indolidinilo, carbazolilo, dibenzofuranilo y dibenzotienilo.

El "grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros" son grupos heterocíclicos saturados de 5 a 8 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O y pueden reticularse. Los ejemplos de los mismos preferibles incluyen un grupo tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, tiapanilo, tiocanilo, tiabiciclo[3.1.0]hexano, perhidro-1,3-tiazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperadinilo, azepanilo, diazepanilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Los ejemplos más preferidos son grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros. Además, el "grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno" son los grupos que tienen al menos un átomo de nitrógeno cíclico entre el "grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros" anterior. Los ejemplos preferibles de los mismos incluyen un grupo piperidino, morfolino, 1-piperadinilo y 1-pirolidinilo.

Los grupos "arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado" incluyen un grupo de anillos condensados formado mediante la fusión del anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros anterior con un anillo benceno o un anillo naftaleno. Los ejemplos preferibles de lo mismos incluyen 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxadinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiadinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, cromanilo, isocromanilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirano, 3,4-dihidro-1H-2-benzotiopirano, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo.

Cuando el Anillo A es el grupo "arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado" o "arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado", se une a un átomo de nitrógeno de un grupo amida mediante un átomo de carbono en un anillo aromático.

De acuerdo con la invención, los ejemplos de los átomos de "halógeno" incluyen átomos de F, Cl, Br y I. Los grupos "halógeno alquilo inferior" son los grupos alquilo inferior anteriores sustituidos con uno o más de estos átomos de halógeno, preferiblemente CF₃.

Los sustituyentes para "un grupo alquilo que puede tener uno o más sustituyentes", "un grupo alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes" y "un grupo alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes" son preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el siguiente Grupo C.

Grupo C: un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, NRaRb, NRc-NRaRb, (grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo inferior, alquilenilo inferior COORa y NRaRb), NRc-(grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo inferior, alquilenilo inferior-COORa y NRaRb), un grupo NRc-alquilenilo inferior-ORa, NRc-alquilenilo inferior-NRaRb, NRc-alquilenilo inferior-(grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo inferior, alquilenilo inferior-COORa y NRaRb), O-alquilenilo inferior-NRaRb, O-alquilenilo inferior-(grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo inferior, alquilenilo inferior-COORa y NRaRb), O-alquilenilo inferior-ORa, O-alquil inferior-COORa, COORa, átomos de halógeno, CORa, NO₂, CN, ORa, O-(halógeno alquilo inferior), SRa, SORa, SO₂Ra CO-NRaRb, CO-(grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo inferior, alquilenilo inferior-COORa y NRaRb), NRa-CORb, SO₂NRaRb y =O(oxo) (donde Ra y Rb son como se ha descrito anteriormente, y Rc representa H o un grupo alquilo inferior).

Los sustituyentes para un "grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes", un "grupo cicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes", un "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes", "heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes", "arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado que puede tener uno o más sustituyentes", "arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado que puede tener uno o más sustituyentes" y un "grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" son preferiblemente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente Grupo D:

Grupo D: [un grupo alquilo inferior que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre ORa, SRa, CN, COORa, CONRa, NRaRb y (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, alquileo inferior-COORa y NRaRb)], alqueno inferior, alquino inferior, halógeno alquilo inferior, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, y los sustituyentes descritos en el Grupo C anterior:

El Grupo D1 se expone a continuación:

Grupo D1: alquilo inferior, fenilo, halógeno alquilo inferior, COOH, COO-alquilo inferior, CO-alquilo inferior, átomos de halógeno, NO₂, CN, OH, alquileo inferior-OH, alquileo inferior-O-alquilo inferior, O-alquilo inferior, O-halógeno alquilo inferior, O-alquileo inferior-OH, O-alquileo inferior-O-alquilo inferior, O-alquileo inferior-COOH, O-alquileo inferior-COO-alquilo inferior, O-alquileo inferior-NH₂, O-alquileo inferior-NH-alquilo inferior, O-alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂, O-alquileo inferior-(un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo), O-fenilo, O-alquileo inferior-fenilo, NH₂, NH-alquilo inferior, NH-alquileo inferior-OH, NH-alquileo inferior-O-alquilo inferior, NH-alquileo inferior-NH₂, NH-alquileo inferior-NH-alquilo inferior, NH-alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂, NH-alquileo inferior-(un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo), N(alquilo inferior)₂, (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior y alquileo inferior-COORa), NHCO-alquilo inferior, N(alquilo inferior)CO-alquilo inferior, CONH₂, CONH-alquilo inferior, CON(alquilo inferior)₂, =O(oxo), SH, S-alquilo inferior, SO-alquilo inferior y SO₂-alquilo inferior.

En un compuesto que contiene un anillo heterocíclico saturado que tiene un átomo de azufre, el átomo de azufre del anillo puede formar óxido (SO) o dióxido (SO₂).

A continuación, se muestran los compuestos preferidos que pertenecen al Compuesto (I) de la invención.

(1) Compuestos donde A es un arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, heteroarilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D o un grupo arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D; y R³ es un cicloalquilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, cicloalqueno que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, heteroarilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D, o un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 5 a 8 miembros que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D.

(2) Compuestos donde X es CO.

(3) Compuestos donde A es un grupo arilo seleccionado entre un grupo fenilo y naftilo; un grupo heteroarilo seleccionado entre un grupo piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, imidazopiridilo y indolidinilo; un grupo arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado seleccionado entre 4-indanilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo; o un grupo arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre un grupo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxadinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiadinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, cromanilo, isocromanilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiofuranilo, 3,4-dihidro-1H-2-benzotiofuranilo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo; cada uno del arilo, heteroarilo, arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado y arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D1; R³ es un cicloalquilo seleccionado entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cicloalqueno seleccionado entre ciclopentenilo y ciclohexenilo, arilo seleccionado entre fenilo y naftilo, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre un grupo 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiofuranilo y 3,4-dihidro-1H-2-benzotiofuranilo, heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, imidazopiridilo y indolidinilo, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros seleccionado entre un grupo tetrahidro-2H-pirranilo, tetrahidro-2H-tioplanilo, tiepanilo, tiocanilo, tiabicyclo[3.1.0]hexanilo, perhidro-1,3-tiazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperadinilo, azepanilo, diazepanilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno del cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, heteroarilo y un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D1 y el átomo de azufre del anillo puede formar óxido o dióxido.

(4) Compuestos donde A es un grupo seleccionado entre un grupo fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo, 5-indanilo, 1,3-benzodioxolilo y indolinilo, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un alquilo inferior, alquileo inferior-O-alquilo inferior, CF₃, átomos de halógeno, CO-alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior, CN, OCF₃, O-alquileo inferior-OH, O-alquileo inferior-O-alquilo inferior, NH₂, NH-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂, NH-alquileo inferior-OH, NH-alquileo inferior-O-alquilo inferior y O-alquileo inferior-fenilo; y R³ es un grupo seleccionado entre un grupo ciclohexilo, fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, tiabicyclo[3.1.0]hexanilo, tetrahidro-2H-piranilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo y perhidro-1,3-tiazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, CN, =O, OH, O-alquilo inferior, alquileo inferior-OH y CONH₂ y el átomo de azufre del anillo puede formar óxido o dióxido.

(5) Compuestos donde A es un grupo seleccionado entre un grupo fenilo, benzotiazolilo, indolinilo, 5-indanilo y 1,3-benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un alquilo inferior, alquileo inferior-O-alquilo inferior, CF₃, átomos de halógeno, O-alquilo inferior, CN, O-CF₃, O-alquileo inferior-OH, O-alquileo inferior-O-alquilo inferior, NH₂, NH-alquileo inferior-OH y NH-alquileo inferior-O-alquilo inferior.

(6) R³ es un grupo seleccionado entre un grupo ciclohexilo, fenilo, naftilo, benzoxadiazolilo, tiabicyclo[3.1.0]hexanilo, tetrahidro-2H-piranilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo y perhidro-1,3-tiazinilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en átomos de halógeno, CN, =O, OH y O-alquilo inferior y el átomo de azufre del anillo puede formar óxido o dióxido;

(6) Compuestos donde Z es un grupo 1,2,3-triazol-2-ilo.

(7) Compuestos donde Z es un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

(8) Compuestos donde Z es un grupo 4-oxazolilo.

(9) Compuestos donde A es un grupo seleccionado entre un grupo fenilo y 5-indanilo, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un alquilo inferior, O-alquilo inferior y átomos de halógeno; X es CO; y R³ es 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo.

(10) Compuestos donde A es un fenilo, que está sustituido con un grupo metilo y puede tener adicionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en metilo y átomos de halógeno.

(11) Compuestos donde A es un grupo 5-indanilo.

(12) Compuestos seleccionados entre 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(3-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2,4-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2,3-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2,4-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; y 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida.

El compuesto de la presente invención puede formar una sal, dependiendo de los tipos de grupos de sustituyentes. Las sales de los compuestos de la presente invención son aquellos farmacéuticamente aceptables. Como las sales de adición de ácidos, los ejemplos específicos de las mismas incluyen aquellas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, etc. Además, como una sal con una base, los ejemplos de las mismas incluyen sales con bases inorgánicas que contienen metales, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, etc. o con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, etc., y sales de amonio, y similares.

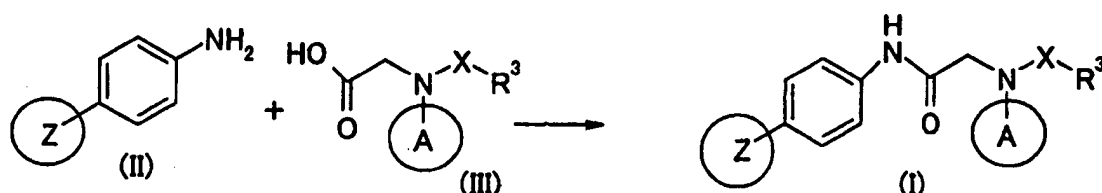
El compuesto de la invención incluye diversos isómeros dependiendo del tipo del sustituyente. Por ejemplo, cuando existen isómeros geométricos, tales como cis-trans, etc. y tautómeros, tales como ceto-enol, etc., estos isómeros aislados o mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención. Además, el compuesto de la invención a

veces tiene un carbono asimétrico y pueden existir isómeros basados en este átomo de carbono asimétrico. La invención incluye estos isómeros aislados o mezclas de los mismos. Además, dependiendo del tipo del constituyente, el compuesto de la invención puede formar un N-óxido. Estos N-óxidos también se incluyen. Además, se incluyen diversos hidratos, solvatos y sustancias polimórficas de los mismos. La invención también incluye cada uno de los compuestos metabolizados en un cuerpo vivo y convertidos en los compuestos o sales de la invención de los mismos, es decir, los denominados profármacos. Los ejemplos de los grupos que forman dichos profármacos incluyen los descritos en Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985) y los descritos en "Drug Design", 163-198 en "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7, publicado por Hirokawa Publishing Co. en 1990.

10 A continuación se describen métodos típicos para producir el compuesto de la invención.

En los siguientes métodos de producción, a veces es eficaz, desde el punto de vista técnico, reemplazar un cierto grupo funcional dependiendo del tipo por un grupo protector apropiado, concretamente un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional, en la fase de una materia prima o intermedio. Después, el grupo protector puede eliminarse, si es necesario, para obtener el compuesto deseado. Los ejemplos de un grupo funcional de este tipo incluyen un grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares. Grupos protectores de los mismos son, por ejemplo, los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, la tercera edición (T. W. Green y P. G. M. Wuts, eds., JOHN WILLY & SONS, INC.). Estos pueden usarse de forma apropiada dependiendo de las condiciones de reacción. Para introducir y eliminar dichos grupos protectores, pueden aplicarse adecuadamente los métodos descritos en la referencia.

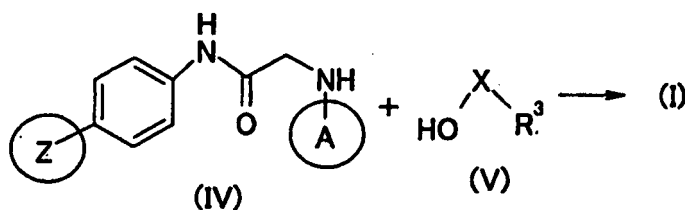
Primer Método de Producción



25 El compuesto (I) puede producirse fácilmente sometiendo el compuesto de ácido carboxílico (III) y el derivado de anilina (II) a una reacción de amidación.

La reacción de amidación puede realizarse mediante métodos generales. Por ejemplo, puede emplearse el método descrito en "Courses in Experimental Chemistry" editado por la Chemical Society of Japan, cuarta edición (Maruzen), Vol. 22, págs. 137-173. Preferiblemente, la reacción se realiza convirtiendo el compuesto de ácido carboxílico (III) en un derivado reactivo, tal como haluro de ácido (cloruro de ácido, etc.) o un anhídrido de ácido, y después haciendo reaccionar el derivado reactivo resultante con el derivado de anilina (II). En el caso de usar un derivado reactivo de ácido carboxílico, se añade preferiblemente una base [una base inorgánica, tal como carbonato potásico, hidróxido sódico, etc., o una base orgánica, tal como trietilamina (TEA), diisopropil-etilamina, piridina, etc.]. Además, la reacción de amidación puede realizarse haciendo reaccionar ácido carboxílico en presencia de un agente de condensación [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), etc.]. En este caso, pueden añadirse aditivos, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), etc. La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del compuesto de la materia prima usado. El disolvente que puede usarse incluye aquellos inertes a la reacción, por ejemplo, disolventes de la serie de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, etc.; disolventes de la serie de éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, etc.; disolventes de la serie de hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, etc.; disolventes de la serie de amidas, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, etc.; disolventes básicos, tales como piridina, etc.; y similares. El disolvente se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo del compuesto de materia prima y similares, y puede usarse solo o como una mezcla de dos o más de ellos.

Segundo Método de Producción



50

El compuesto (I) se obtiene sometiendo un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV) y ácido carboxílico o el compuesto de ácido sulfónico (V) a una reacción de amidación o una reacción de sulfonamidación.

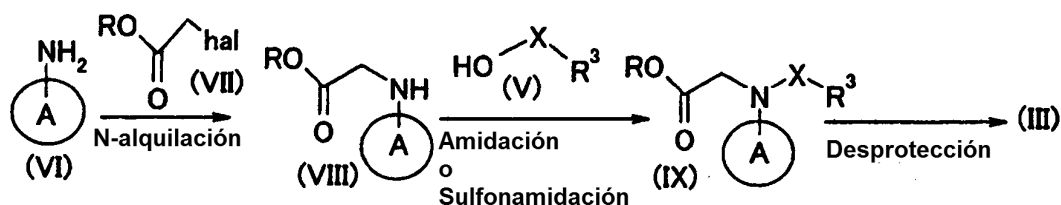
La amidación puede realizarse de la misma manera que en el primer método.

La reacción de sulfonamidación puede realizarse de acuerdo con un método habitual haciendo reaccionar el compuesto de amina (IV) con un derivado reactivo de ácido sulfónico del compuesto (V). Los ejemplos de un derivado reactivo de ácido sulfónico incluyen haluros de ácido (cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc.), anhídridos de ácido (anhídrido de ácido sulfónico preparado a partir de dos moléculas de ácido sulfónico), azidas de ácido y similares. Un derivado reactivo de este tipo de ácido sulfónico puede obtenerse fácilmente a partir de un ácido sulfónico correspondiente de acuerdo con un método usado de forma general. Cuando se usa un haluro de ácido como el derivado reactivo, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base (bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidruro sódico, etc., o bases orgánicas, tales como piridina, TEA, diisopropiltilamina, etc.). En el caso de usar un derivado reactivo de este tipo como un anhídrido de ácido, azida de ácido, etc., la reacción puede realizarse en ausencia de una base. En algunos casos, la reacción puede realizarse en presencia de una base inorgánica, tal como hidruro sódico, etc., o una base orgánica, tal como TEA, piridina, 2,6-lutidina, etc. La temperatura de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de derivado reactivo de ácido sulfónico y similares. Como un disolvente, pueden emplearse disolventes inertes a la reacción, por ejemplo, los ilustrados para amidación en el primer método anterior.

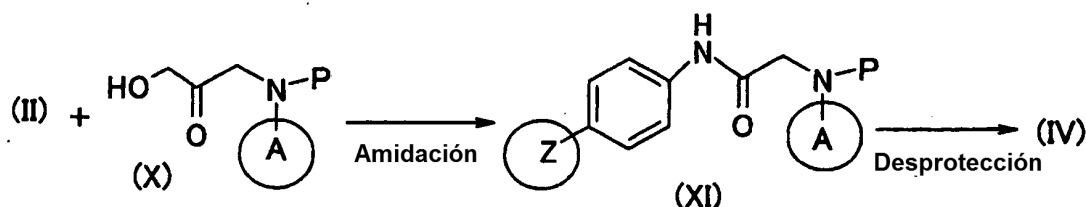
Además, dependiendo del tipo del sustituyente, el compuesto deseado (I) puede prepararse sometiendo un sustituyente a una reacción de modificación, que se conoce bien por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden aplicarse adecuadamente reacciones conocidas, tales como amidación, sulfonamidación que se han mencionado anteriormente, N-alkilación descrita en "Courses in Experimental Chemistry" editado por la Chemical Society of Japan (Maruzen), y similares. El orden de las reacciones puede alterarse dependiendo del compuesto deseado y el tipo de la reacción aplicada.

Los compuestos de la materia prima que se han mencionado anteriormente pueden producirse fácilmente usando reacciones conocidas, por ejemplo, las descritas en "Courses in Experimental Chemistry" editado por la Chemical Society of Japan (Maruzen), en el opúsculo de la Publicación Internacional WO 02/38554, y similares. Los métodos de producción típicos de los mismos se describen a continuación.

Método de producción del Compuesto (III)



Método de producción del Compuesto (IV)



(En la fórmula, R se refiere a un grupo capaz de formar un residuo éster, tal como un grupo alquilo inferior, un grupo aralquilo, etc.; y P se refiere a un grupo protector de un grupo amino, tal como un grupo fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), etc.)

En el esquema de reacción anterior, la amidación puede realizarse de la misma manera que en el primer método de producción anterior, y la sulfonamidación de la misma manera que en el segundo método de producción.

La N-alkilación del compuesto (VI) puede realizarse usando el compuesto alquilo halogenado (VII) de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo, el método descrito en "Courses in Experimental Chemistry", cuarta edición (Maruzen), Vol. 20, págs. 279-318, que se ha mencionado anteriormente. La reacción puede realizarse a la temperatura desde refrigeración a calentamiento. Los ejemplos del disolvente útil incluyen disolventes inertes a la reacción, por ejemplo, aquellos ilustrados para la amidación en el primer método de producción, etc. La reacción se

realiza preferiblemente en presencia de una base, tal como carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico, etc. En este documento, en primer lugar puede realizarse la amidación y posteriormente puede realizarse la N-alquilación.

- 5 La desprotección para obtener el compuesto de ácido carboxílico (III) puede realizarse aplicando de forma apropiada un método general dependiendo del tipo de éster. En el caso de ésteres alquilo, tales como un éster etílico, etc., la desprotección puede realizarse preferiblemente tratándolos con una base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, etc. En el caso de ésteres de aralquilo, tales como un éster bencílico, etc., la desprotección puede realizarse reduciéndolos con paladio-carbono (Pd-C) en una atmósfera de hidrógeno. Las reacciones puede realizarse de
10 acuerdo con el procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, que se ha mencionado anteriormente.

- La desprotección para obtener el compuesto de amina (IV) se realiza aplicando apropiadamente un método general dependiendo del tipo de grupo protector. Por ejemplo, puede aplicarse el método descrito en "Protective Groups in
15 Organic Synthesis", tercera edición, págs. 503-572 que se ha mencionado anteriormente.

Puede producirse un compuesto de la materia prima deseado sometiendo el compuesto con un cierto tipo de sustancia a una reacción de modificación del sustituyente bien conocida por los expertos en la técnica.

- 20 Pueden aislarse diversos isómeros de acuerdo con el método habitual utilizando la diferencia de las propiedades fisicoquímicas entre ellos. Por ejemplo, un compuesto racémico puede prestarse a un isómero estereoméricamente puro mediante el método de resolución óptica usando de forma general [por ejemplo, un método para producir una sal diastereomérica con un ácido ópticamente activo general (ácido tartárico, etc.) y sometiendo la sal a resolución óptica, u otros métodos]. Además, pueden aislarse mezclas diastereoméricas, por ejemplo, por cristalización
25 fraccional, cromatografía o similares, y pueden producirse compuestos ópticamente activos usando una materia prima ópticamente activa adecuada.

- El compuesto de la invención obtenido de esta manera se aísla y se purifica en su forma libre, o como una sal del mismo, después de un proceso de formación de sal mediante un método general. La aislamiento y la purificación se
30 realizan empleando procedimientos químicos generales, tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversas técnicas cromatográficas, y similares.

- La composición farmacéutica de la invención, que como componentes efectivos contiene un tipo o dos o más tipos del compuesto de la invención, puede prepararse de acuerdo con un método normalmente utilizado, utilizando
35 vehículos, excipientes y similares farmacéuticos para el uso general en este campo. Su administración puede ser por vía oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos, etc., o administración parenteral mediante inyecciones tal como inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, etc., agentes externos, tales como pomadas, parches, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares, etc., supositorios, agentes de inhalación y similares.

- 40 Como composición sólida para administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos y similares. En dicha composición sólida, una o más sustancias activas se mezclan con al menos un excipiente inerte, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminato metasilicato de magnesio, etc. De acuerdo con métodos generales, la composición puede contener aditivos inertes
45 tales como lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, etc.; disgregantes, por ejemplo, carboximetil almidón sódico, etc.; y agentes auxiliares de disolución. Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar o con un recubrimiento soluble en el estómago o entérico.

- Los ejemplos de composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, líquidos, suspensiones,
50 jarabes, elixires, etc., farmacéuticamente aceptables, en las que pueden incorporarse disolventes inertes para uso general, tal como agua purificada, etanol, etc. Además de disolventes inertes, la composición también puede contener agentes auxiliares tales como agentes solubilizantes, agentes humectantes y agentes de suspensión; agentes edulcorantes; agentes saporíferos; agentes aromatizantes y conservantes.

- 55 Ejemplos de inyecciones para administración parenteral incluyen líquidos acuosos o no acuosos, suspensiones y emulsiones estériles. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyecciones y solución salina fisiológica. Los disolventes no acuosos incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbato 80 (nombre comercial) y similares. Dichas
60 composiciones pueden contener adicionalmente agentes isotónicos, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y agentes auxiliares de disolución. Estos se esterilizan por filtración a través de filtros que retienen bacterias que incorporan agentes estabilizantes o por radiación. Como alternativa, estos pueden producirse en una composición sólida estéril y después disolverse o suspenderse en agua estéril o en disolventes estériles para inyección antes de su uso.

- 65 Ejemplos de agentes externos incluyen pomadas, parches, cremas, gelatinas, cataplasma, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. El agente externo contiene generalmente bases usadas para pomada

o loción, líquidos acuosos o no acuosos, suspensiones, emulsiones y similares. Como ejemplos de bases para pomada o loción, pueden mencionarse polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanca, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, monoestearato de glicerina, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán y similares.

5 Generalmente, la dosis diaria adecuada del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,001 a 50 mg/kg/de peso corporal, preferentemente de 0,01 a 30 mg/kg/de peso corporal, más preferentemente de 0,05 a 10 mg/kg/de peso corporal, para administración oral. Para administración intravenosa, la dosis diaria es de aproximadamente 10 0,0001 a 10 mg/kg/de peso corporal, preferentemente de 0,001 a 1,0 mg/kg/de peso corporal. La dosis se administra una vez al día o en partes separadas al día, y se determina aproximadamente dependiendo de cada caso, en cuanto a los síntomas, edad, sexo y similares. Cuando el compuesto de la invención va a utilizarse como un agente externo, el agente contiene el compuesto de la invención en una cantidad de 0,0001 al 20 %, siendo deseable preferentemente del 0,01 al 10%. El agente externo se administra por vía local, una vez al día o en partes separadas al día dependiendo del síntoma.

15 El compuesto de la invención puede usarse apropiadamente en combinación con otros agentes farmacéuticos. Ejemplos de agentes que pueden utilizarse en combinación incluyen otros agentes anti-herpesvirus tales como ACV, VCV, FCV, penciclovir (PCV), vidarabina (ara-A), BVDU (bromovinildesoxiuridina), foscarnet (PFA), ganciclovir (GCV), etc.; analgésicos para neuralgia después de varicela zoster, tales como amitriptilina (agente anti-depresión tricíclico), gabapentina (agente anti-espasmos), lidocaína y mexiletina (agente anti-arritmia), capscicina, etc.; y 20 analgésicos antiinflamatorios tales como indometacina, ibuprofeno, celecoxib, etc.

Los efectos del compuesto de la invención se confirmaron mediante los siguientes ensayos farmacológicos.

25 Ejemplo de ensayo 1: ensayo de actividad anti-VZV

Este ensayo se realizó de acuerdo con el método descrito por Shigeta S, (The Journal of Infectious Diseases, 147, 3, 576 - 584 (1983)). Específicamente, se inocularon células de fibroblasto embrionario humano (HEF) en una placa de microtitulación de 96 pocillos, usando un medio de cultivo de crecimiento [MEM Eagle (Nissui) complementado con 30 suero bovino fetal al 10 % (v/v) (FBS; Sigma)], para el cultivo en CO₂ al 5 % a 37 °C durante 4 días hasta formarse una monocapa. Después de lavar las células con un medio de mantenimiento, las células se inocularon con 100 µl/pocillo de VZV (cepa CaQu) que se había diluido de 20 a 30 ufp/100 µl con el medio de mantenimiento (MEM Eagle complementado con FBS al 2 %). La placa se centrifugó a 2.000 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se incubó a 37 °C durante 3 horas en una atmósfera de CO₂ al 5 % para infectar con VZV. 35 Después de lavar tres veces con el medio de mantenimiento, a cada pocillo se añadieron 100 µl de cada fármaco de ensayo diluido a una concentración apropiada con el medio de mantenimiento. Después de cultivar las células a 37 °C durante 3 a 4 días en una atmósfera de CO₂ al 5 %, las células se fijaron con 100 µl/pocillo de formalina al 10 %/PBS durante 2 a 3 horas. Después de cultivar las células a 37 °C durante 3 a 4 días, en una atmósfera de CO₂ al 5%, las células se fijaron con 100 µl/pocillo de formalina al 10 % / PBS durante 2 o 3 h. Después de desechar la 40 solución fijadora y el sobrenadante del cultivo y lavar posteriormente la placa con agua, se añadió una solución de tinción (Violeta Cristal al 0,025 %) en 50 µl/pocillo para realizar una tinción durante 2 a 3 minutos y después la placa se lavó con agua y se secó a 37 °C. La muerte celular se indujo en las células HEF infectadas con VZV, de tal manera que las placas de las células muertas se formaron en la monocapa de las células HEF. El número de dichas placas se contó con un microscopio para calcular el valor CE₅₀ del fármaco de ensayo como una concentración para 45 inhibir el 50 % de las placas.

En comparación con aciclovir con el valor CE₅₀ de 3,4 µM, los valores CE₅₀ de los compuestos en los Ejemplos 1, 11, 13, 27, 37, 39, 98 y 125 de la invención fueron 0,075, 0,060, 0,033, 0,10, 0,095, 0,082, 0,14 y 0,19 µM en este orden. Se verificó que los compuestos de los Ejemplos tenían gran actividad anti-VZV.

50 Ejemplo de ensayo 2: ensayo de actividad anti-HSV-1

Se inocularon 10.000 células MRC-5 y se cultivaron en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando el medio de cultivo de crecimiento [MEM Eagle (Nissui) complementado con FBS al 10 %] en CO₂ al 5 % a 37 °C durante 4 a 55 5 días hasta formarse una monocapa. Después las células se lavaron con el medio de cultivo de mantenimiento [MEM Eagle complementado con FBS al 2 % (v/v)], a cada pocillo se añadieron 100 µl del medio de cultivo de mantenimiento disuelto en su interior en una concentración apropiada del reactivo de ensayo. Inmediatamente después de añadirse el fármaco de ensayo, se inoculó una solución de HSV-1 (cepa KOS) a una DICT₅₀ (dosis infecciosa de cultivo de tejido al 50 %)/100 µl.

60 Después de cultivar las células en CO₂ al 5 % a 37 °C durante 5 días, a cada pocillo se añadieron 20 µl de solución MTT bromuro de [3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolium; Sigma] (diluido con PBS a 7,5 mg/ml), durante una incubación de 24 horas más. Después de desechar el medio de cultivo, a cada pocillo se añadieron 100 µl de un disolvente (preparado añadiendo Tritón X 100 al 10 % (v/v) y ácido clorhídrico al 0,4 % a isopropanol), para 65 solubilizar el formazan generado. Se midió la absorbancia a 540 nm o a 690 nm con un lector de microplaca.

Basándose en la proporción de supresión (%) de la muerte celular de las células MRC-5 mediante replicación del HSV-1, se calculó el valor de CE_{50} del fármaco de ensayo.

5 En comparación con aciclovir con el valor CE_{50} de 0,48 μ M, los valores CE_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1, 11, 13, 27, 37, 39, 98 y 125 de la invención fueron 0,075, 0,040, 0,0060, 0,060, 0,026, 0,029, 0,042 y 0,028 μ M en este orden. Se verificó que los compuestos de los ejemplos tenían gran actividad anti-HSV.

Ejemplo de ensayo 3

10 Usando un modelo de ratón de infección con HSV-1 cutáneo preparado de acuerdo con el método de H. Machida et al. (Antiviral Res., 1992, 17, 133 - 143) se ensayó la actividad *in vivo* de los compuestos de la invención. La piel de cada ratón sin pelo HR-1 [hembra, 7 semanas de vida] se raspó longitudinalmente y de lado a lado varias veces usando una aguja y se echaron gotas de una suspensión de virus (HSV-1 cepa WT-51, $1,5 \times 10^4$ UFP/15 μ l) en la región escarificada para la infección, anestesiando al mismo tiempo con dietiléter.

15 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral como una suspensión de metilcelulosa, excepto para los compuestos marcados con asterisco que se disolvieron en Cremophor al 20 % EL (Nakarai Tesuku) / polietilenglicol (PEG) 400 al 20 % / solución de H₂O al 60 %, comenzando 3 horas después de la infección y después a una dosis de 10 mg/kg dos veces al día durante 5 días. El síntoma de la lesión cutánea provocado por la infección del HSV-1 se clasificó en las siguientes puntuaciones durante 17 días:

Puntuación 0: sin signos de infección.

Puntuación 1: pequeñas vesículas localizadas, apenas perceptibles

Puntuación 2: ligera dispersión vesicular.

25 Puntuación 3: grandes parches de vesículas formadas.

Puntuación 4: vesículas zosteriformes.

Puntuación 5: parches grandes de úlceras formadas.

Puntuación 6: vesículas zosteriformes con úlceras grandes graves.

Puntuación 7: parálisis de extremidades posteriores o muerte.

30 Se calculó el valor del ABC (área bajo la curva) de cada puntuación de enfermedad promedio de grupo y usando el ABC se calculó la tasa inhibitora de enfermedad del grupo administrado con cada compuesto de ensayo con respecto al grupo tratado con placebo. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla.

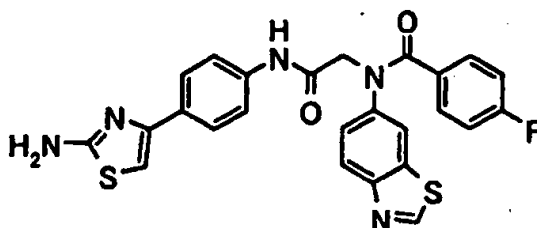
35

Tabla 1

Compuesto de ensayo	Actividad inhibitora (%)	Compuesto de Ensayo	Actividad inhibitora (%)
Ejemplo 1	*93	Ejemplo 14	98
Ejemplo 6	92	Ejemplo 24	89
Ejemplo 11	92	Ejemplo 37	100
Ejemplo 98	*95	Ejemplo 125	*80
Compuesto Comparativo A	38	Compuesto Comparativo B	2
Compuesto Comparativo C	44	Compuesto Comparativo D	43

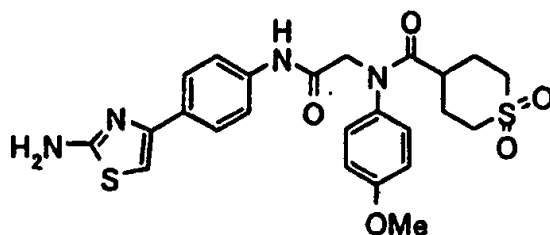
Compuesto Comparativo A:

40 Compuesto del Ejemplo 49, Referencia 3



Compuesto Comparativo B:

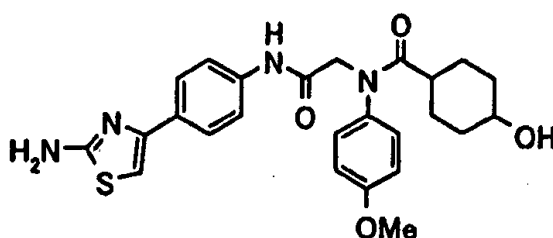
Compuesto del Ejemplo 85, Referencia 3



5

Compuesto Comparativo C:

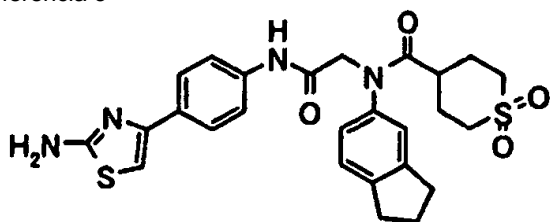
Compuesto del Ejemplo 87, Referencia 3



10

Compuesto Comparativo D:

Compuesto del Ejemplo 119, Referencia 3



15

La proporción de inhibición de las lesiones en los grupos administrados con el compuesto de la invención fue alta, lo que verifica que el compuesto de la invención tiene gran actividad supresora de la gravedad en las lesiones en comparación con el compuesto representativo ensayado en el presente documento, desvelado en la Referencia 3.

20 Como resultará evidente a partir de lo anterior, se confirmó que los compuestos de la invención administrados por vía oral a grupos de modelos animales *in vivo* tenían buena actividad anti-herpesvirus a una dosis baja.

De manera adicional, el compuesto que tiene escasa actividad inhibitoria contra enzimas CYP entre los compuestos de la invención es ventajosamente útil con pocos problemas sobre la interacción fármaco-fármaco con otros fármacos.

25

Ejemplo

30 Como ejemplos, a continuación se muestran ejemplos de producción de los compuestos de la invención. En el presente documento, muchos de los compuestos de las materias primas para su uso en las siguientes reacciones se conocen en el escrito de la Publicación Internacional WO 02/38554 y similar, y por lo tanto puede disponerse de ellos fácilmente de acuerdo con los métodos descritos en estas referencias conocidas. Los ejemplos de producción de nuevos compuestos entre las materias primas se muestran a continuación en los Ejemplos de Referencia.

35 Ejemplo de Referencia 1:

Se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico y *tetraquis* trifenilfosfina paladio a una solución en DME de 3-bromotiofeno y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 horas con una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica, que después se lavó y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener 4-(3-tienil)anilina (sólido de color amarillo pálido). Impacto de Electrones-MS (M)⁺: 175.

40

Ejemplo de Referencia 2:

Se añadió cianoformiato de etilo a una suspensión en dodecano de 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxatiazol-2-on, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la precipitación se separó por filtración y se lavó con hexano. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3-(4-nitrofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (sólido de color amarillo pálido). La suspensión en etanol de este producto se añadió con agua e hidróxido sódico y se calentó a 85 °C durante 40 minutos mientras se agitaba. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió con ácido clorhídrico 1 M para hacerla ácida. La mezcla resultante se calentó durante una hora mientras se agitaba sobre un baño de aceite a 95 °C. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con cloroformo e hidrogenocarbonato sódico acuoso para separar una capa orgánica, que después se lavó y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3-(4-nitrofenil)-1,2,4-tiadiazol (sólido de color amarillo pálido). La suspensión en etanol de este producto se añadió con agua y ácido clorhídrico 1 M, se calentó a 80 °C y se añadió con hierro reducido. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 80 °C durante 50 minutos mientras se agitaba y después se filtró a través de Celite. Después de la evaporación del etanol en el filtrado resultante a presión reducida, al residuo se le añadieron cloroformo e hidrogenocarbonato sódico acuoso para separar una capa orgánica, que después se lavó y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-(1,2,4-tiadiazol-3-il)anilina (sólido de color amarillo pálido). Impacto de Electrones-MS (M)⁺: 177.

Ejemplo de Referencia 3:

A una suspensión en etanol de 3-(4-nitrofenil)isoxazol se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se calentó a 80 °C y se añadió con hierro. Después de calentar la mezcla a 80 °C durante 40 minutos mientras se agitaba, se filtró a través de Celite, y el etanol en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se añadió con cloroformo y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico para separar una capa orgánica, que se lavó y se secó. Mediante la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvo 4-isoxazol-3-ilanilina (producto oleoso de color amarillo). FAB-MS [(M+H)⁺]: 161.

Ejemplo de Referencia 4:

Se añadió polvo de paladio al 5%-carbono a una suspensión mixta en etanol-tetrahidrofurano de 4-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purifica con una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener [4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amina (sólido de color amarillo pálido). Impacto de Electrones-MS (M)⁺: 160.

Ejemplo de Referencia 5:

Se añadieron carboxilato potásico y bromoacetato de etilo a una solución en DMF de 4-metilanilina y se calentó mientras se agitaba. La mezcla de reacción se añadió con agua y acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se separara, se lavara y se secara, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno, y a la solución resultante se le añadieron piridina, 1,1-dióxido de cloruro de tetrahydro-2H-tiopiran-4-carbonilo y se agitó. Después de que la solución de reacción se concentrara, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y cloroformo. La capa orgánica separada se lavó y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener {[1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)carbonil](4-metilfenil)amino}acetato de etilo (producto oleoso incoloro). FAB-MS [(M+H)⁺]: 354.

Ejemplos de Referencia 6 a 30:

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 6 a 30, que se describen en las Tablas 2 y 3 que se indican a continuación, se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5.

Ejemplo 1:

A una solución en etanol (10 ml) de {(2,6-dimetilfenil)[(1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)carbonil]amino}acetato de etilo (735 mg) se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción para preparar la solución ácida, se añadieron agua y cloroformo a la misma para separar la capa orgánica. Además, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de disolver el producto de ácido carboxílico en bruto resultante en cloroformo (15 ml), a la solución resultante se le añadieron WSC·HCl (422 mg) y [4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amina (320 mg), que se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo a la solución de reacción, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, a partir de lo cual el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se aclaró en hexano-acetato de etilo (= 3/2), y después

se recristalizó en etanol, para obtener 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida (cristal incoloro) con un rendimiento de 610 mg.

Ejemplos 2-125:

5 Los compuestos de los Ejemplos 2 a 125 mostrados en las Tablas 4 a 24 que se indican a continuación se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

10 Las propiedades fisicoquímicas de los compuestos de los Ejemplos de Referencia se muestran en las Tablas 2 y 3, mientras que las Tablas 4 a 24 muestran las estructuras y propiedades fisicoquímicas de los compuestos de los Ejemplos.

15 Las Tablas 25 a 26 muestran ejemplos específicos de otros compuestos incluidos en la invención. Estos compuestos pueden producirse fácilmente de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos o Métodos de Producción anteriores, o aplicando a los métodos una ligera modificación bien conocida por los expertos en la técnica.

20 Las abreviaturas de las tablas tienen los siguientes significados. Ref: Ejemplo de Referencia; Ej: Ejemplo; Comp: Compuesto Número; Estr.: Fórmula Estructural; Dat: Propiedades fisicoquímicas {F+: FAB-MS [(M+H)⁺]; F-: FAB-MS [(M-H)⁻]; ESI+: ESI (ionización por electronebulización)-MS [(M+H)⁺]; N1: δ ppm del pico característico en ¹H RMN (DMSO-d₆, estándar interno de TMS); Ph: fenilo; Me: metilo; Et: etilo; Pr: propilo; y Bn: bencilo. En este documento, la figura numérica antes de cada grupo de sustituyentes indica la posición para su sustitución. Por ejemplo, 3,4-(Cl)2-5-F-Ph indica un grupo 3,4-dicloro-5-fluorofenilo.

25 Aplicabilidad industrial

25 Dado que el compuesto de la invención tiene una favorable actividad anti-herpesvirus y muestra una excelente actividad anti-virus cuando se administra por vía oral, incluso a una dosis baja en comparación con los fármacos anti-herpesvirus convencionales, es útil para un medicamento, particularmente para la profilaxis o un tratamiento terapéutico de diversas enfermedades que implican infecciones con virus de la familia herpesvirus, específicamente
30 diversas infecciones por herpesvirus, tales como varicela (*chicken pox*) mediante el virus de la varicela zoster, infección recurrente mediante varicela zoster con el virus de la varicela zoster latente, herpes labial y encefalitis herpética mediante HSV-1 y herpes genital mediante infección por HSV-2, como un fármaco anti-herpesvirus con un alto perfil de seguridad.

35

Tabla 2

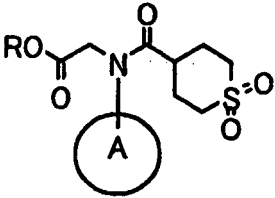
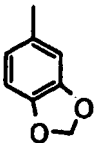
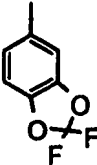
 (III)							
Ref	A	R	Dat	Ref	A	R	Dat
6	4-F-Ph	Et	F+: 358	7	4-Me-Ph	Et	F+: 354
8	3-F-Ph	Et	F+: 358	9	3-Me-Ph	Et	F+: 354
10	3,4-F ₂ -Ph	Et	F+: 376	11	2-Me-Ph	Et	F+: 354
12	3,5-(Cl) ₂ -Ph	Et	F+: 408	13	4-Pr-Ph	Et	F+: 382
14	2,3-Me ₂ -Ph	Et	F+: 368	15	2,4-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368
16	2,5-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368	17	2,6-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368
18	3,4-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368	19	3,5-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 368
20	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	Et	F+: 382	21	4-F-2,6-(Me) ₂ -Ph	Et	F+: 386
22	4-F-3-Me-Ph	Et	F+: 372	23	3-Cl-4-F-Ph	Et	F+: 392
24	3-Br-4-Me-Ph	Et	F+: 433				
25		Et	F+: 384	26		Et	F+: 420

Tabla 3

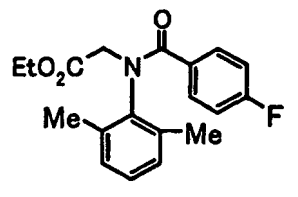
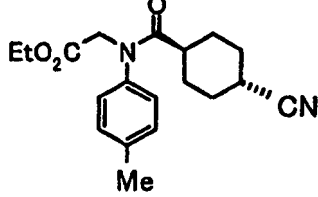
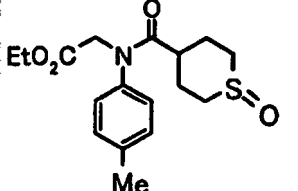
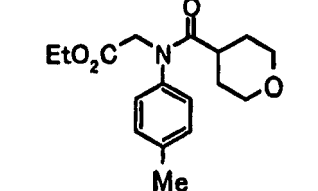
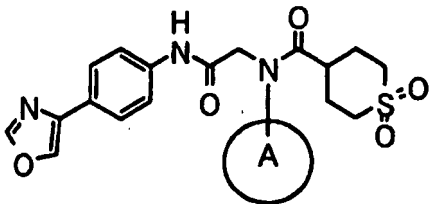
27		F+:330	28		F+:329
29		ESI+: 338	30		F+:306

Tabla 4

 (Ia)		
Ej.	A	Dat
1	2,6-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,87-2,42(5H, m), 2,13(6H x 0,1, s), 2,33(6H x 0,9, s), 2,97-3,27(4H, m), 4,19(2H x 0,9, s), 4,48(2H x 0,1, s), 7,0 7-7,25(3H, m), 7,62-7,66(2H, m), 7,72-7,75(2H, m), 8,4 3(1H, d), 8,54(1H, d), 10,15(1H, s a)
2	4-Me-Ph	F+: 468 N1: 1,98-2,06(4H, m), 2,34(3H, s), 2,68-2,70(1H, m), 2,9 7-3,02(4H, m), 4,35(2H, s), 7,28 (2H, d), 7,36(2H, d), 7,63-7,66(2H, m), 7,72-7,76(2H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1 H, s), 10,14(1H, s)
3	3-Me-Ph	F+: 468 N1: 2,01-2,09(4H, m), 2,35(3H, s), 2,71 (1H, m), 2,93-3,0 6(4H, m), 4,36(2H, s), 7,17-7,38 (4H, m), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, d), 8,54(1H, d), 10,15(1H, s)
4	2-Me-Ph	F+: 468 N1: 1,88-2,15(4H, m), 2,15(3H x 0,1, s), 2,26(3H x 0,9, s), 2,41-2,46(1H, m), 2,83-3,05(4H, m), 3,86(1H x 0,9, d), 4, 20(1H x 0,1, d), 4,74(1H x 0,9, d), 4,84(1H x 0,1, d), 7,09-7,77(8H, m), 8,43(1H, d), 8,53(1H, d), 10,14(1H x 0,9, s), 10,19(1H x 0,1, s)
5	2,3-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,85-2,12(4H, m), 2,03(3H x 0,1, s), 2,15(3H x 0,9, s), 2,25(3H x 0,1, s), 2,31(3H x 0,9, s), 2,42-2,47(1H, m), 2,8 3-2,90(1H, m), 3,00-3,22(3H, m), 3,84(1H x 0,9, d), 4,16(1H x 0,1, d), 4,72(1H x 0,9, d), 4,84(1H x 0,1, d), 7,07-7,3 6(3H, m), 7,62-7,66(2H, m), 7,71-7,76(2H, m), 8,43(1H, s a), 8,54(1H, d), 10,12(1H x 0,9, s), 10,16(1H x 0,1, s)

5

Tabla 5

6	2,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,88-2,50(5H, m), 2,09(3H x 0,1, s), 2,21(3H x 0,9, s), 2,25(3H x 0,1, s), 2,30(3H x 0,9, s), 2,85-3,20(4H, m), 3,8 1(1H x 0,9, d), 4,17(1H x 0,1, d), 4,72(1H x 0,9, d), 4,81(1 H x 0,1, d), 6,97-7,39(3H, m), 7,62-7,66(2H, m), 7,72-7,7 6(2H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,11(1H x 0,9, s), 1 0,17(1H x 0,1, s)
7	2,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,86-2,51 (5H, m), 2,08(3H x 0,1, s), 2,20(3H x 0,9, s), 2,22(3H x 0,1, s), 2,30(3H x 0,9, s), 2,87-3,26(4H, m), 3,8 4(1H x 0,9, d), 4,21(1H x 0,1, d), 4,70(1H x 0,9, d), 4,80(1 H x 0,1, d), 6,92-7,32(3H, m), 7,63-7,65(2H, m), 7,72-7,7 6(2H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H x 0,9, s), 1 0,17(1H x 0,1, s)
8	3,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,92-2,08(4H, m), 2,09(3H, s), 2,24(3H, s), 2,71(1H, s), 2,94-3,06(4H, m), 4,33(2H, S), 7,17-7,24(3H, m), 7, 64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H, s)
9	3,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 482 N1: 1,96-2,14(4H, m), 2,30(6H, s), 2,73(1H, m), 2,95-3,0 4(4H, m), 4,33(2H, S), 7,02(1H, s), 7,08(2H, s), 7,64(2 H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H, s)

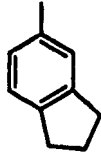
10	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	F+:496 N1: 1,87-2,45(5H, m), 2,08(3H x 0,1, s), 2,09(6H x 0,1, s), 2,27(3H x 0,9, s), 2,28(6H x 0,9, s), 3,01-3,26(4H, m), 4,16(2H x 0,9, s), 4,44(2H x 0,1, s), 6,88(2H x 0,1, s), 7,01(2 H x 0,9, s), 7,61-7,65(2H, m), 7,71-7,75(2H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H x 0,9, s), 10,14(1H x 0,1, s)
11		F+: 494 N1: 2,01-2,08(6H, m), 2,70-3,06(9H, m), 4,34(2H, s), 7,13-7,32(3H, m), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,13(1H, s)

Tabla 6

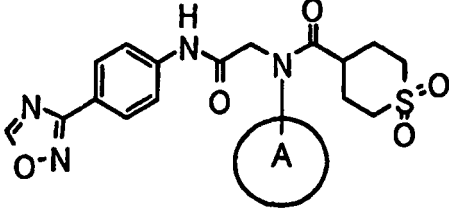
12	3-Cl-4-Me-Ph	F+: 502 N1: 2,01-2,06(4H, m), 2,36(3H, s), 2,68-2,75(1H, m), 3,01-3,06(4H, m), 4,37(2H, S), 7,37-7,40(1H, m), 7,46(1H, d), 7,60-7,66(3H, m), 7,74(2H, d), 8,44(1H, s), 8,55(1 H, s), 10,18(1H, s)
13	4-Cl-3-Me-Ph	F+: 502 N1: 2,00-2,06(4H, m), 2,36(3H, s), 2,68-2,75(1H, m), 3,01-3,04(4H, m), 4,36(2H, S), 7,33-7,36(1 H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,18(1H, s)
14	3-F-4-Me-Ph	F+: 486 N1: 2,00-2,05(4H, m), 2,26(3H, s), 2,70-2,77(1H, m), 3,01-3,03(4H, m), 4,36(2H, S), 7,24-7,26(1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,17(1H, s)
15	3-Br-4-Me-Ph	F+: 546, 548 N1: 2,00-2,06(4H, m), 2,38(3H, s), 2,68-2,74(1H, m), 3,01-3,04(4H, m), 4,36(2H, S), 7,41-7,47(2H, m), 7,64(2H, d), 7,73-7,76(3H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,18(1 H, s)
16	5-F-2-Me-Ph	F+: 486 N1: 1,88-2,15(4H, m), 2,11(3H x 0,1, s), 2,23(3H x 0,9, s), 2,45-2,49(1H, m), 2,96-3,16(4H, m), 3,92(1H x 0,9, d), 4,27(1H x 0,1, d), 4,70(1H x 0,9, d), 4,82(1H x 0,1, d), 6,95-6,98(1H x 0,1, m), 7,06-7,10(1H x 0,1, m), 7,20-7,25(1H x 0,9, m), 7,29-7,33(1H x 0,1, m), 7,37-7,40(1H x 0,9, m), 7,42-7,46(1H x 0,9, m), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1 H, s), 8,54(1H, s), 10,18(1H x 0,9, s), 10,23(1H x 0,1, s)
17	3-F-2,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 500 N1: 1,88-2,23(4H, m), 2,03(3H x 0,1, s), 2,16(3H x 0,9, s), 2,20(3H x 0,1, s), 2,26(3H x 0,9, s), 2,47-2,54(1H, m), 2,87-3,17(4H, m), 3,91(1H x 0,9, d), 4,25(1H x 0,1, d), 4,66(1H x 0,9, d), 4,80(1H x 0,1, d), 6,88 (1H x 0,1, d), 7,10(1H x 0,1, dd), 7,21 (1H x 0,9, dd), 7,28(1H x 0,9, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, s), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,14(1H x 0,9, s), 10,20(1H x 0,1, s)

Tabla 7

18	4-F-3,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 500 N1: 2,00-2,05(4H, m), 2,24(6H, s), 2,67-2,74(1H, m), 3,01-3,04(4H, m), 4,33(2H, S), 7,23(2H, d), 7,65 (2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,15(1H, s)
19	3,5-F ₂ -4-Me-Ph	F+: 504 N1: 1,99-2,05(4H, m), 2,17(3H, s), 2,75-2,82(1H, m), 2,99-3,10(4H, m), 4,37(2H, S), 7,28(2H, d), 7,65 (2H, d), 7,74(2H, d), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,21(1H, s)
20	2-F-4-Me-Ph	F+: 486 N1: 1,89-2,11 (4H, m), 2,30(3H x 0,1, s), 2,36(3H x 0,9, s), 2,60-2,68(1H, m), 3,01-3,26(4H, m), 3,94(1H x 0,9, d), 4,02(1H x 0,1, d), 4,50(1H x 0,1, d), 4,76(1H x 0,9, d), 7,00(1H x 0,1, d), 7,09(1H x 0,1, d), 7,12(1H x 0,9, d), 7,24(1H x 0,9, d), 7,38 (1H x 0,1, dd), 7,50(1H x 0,9, dd), 7,63(2H, d), 7,73(2H, d), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,17(1H x 0,9, s), 10,23(1H x 0,1, s)

5

Tabla 8

 (Ib)		
Ej.	A	Dat
21	4-Me-Ph	F+:469 N1: 1,94-2,11 (4H, m), 2,34(3H, s), 2,65-2,75(1H, m), 2,92-3,08(4H, m), 4,38(2H, s), 7,28(2H, d), 7,37(2H, d), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,38(1H, s)

ES 2 462 292 T3

22	3-Me-Ph	F-: 467 N1: 1,96-2,11(4H, m), 2,35(3H, s), 2,65-2,76(1H, m), 2,92-3,09(4H, m), 4,39(2H, s), 7,20-7,39(4H, m), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,38(1H, s)
23	2-Me-Ph	F+:469 N1: 1,88-2,26(4H+3H, m), 2,42-2,52(1H, m), 2,84-3,18(4H, m), 3,91(1H x 0,9, d), 4,44(1H x 0,1, d), 4,75(1H x 0,9, d), 4,87(1H x 0,1, d), 7,08-7,54(4H, m), 7,75-7,81(2H, m), 7,97-8,04(2H, m), 9,66(1H x 0,9, s), 9,67(1H x 0,1, s), 10,37(1H x 0,9, s), 10,41(1H x 0,1, s)
24	2,3-(Me) ₂ -Ph	F-: 481 N1: 1,83-2,31(4H+3H+3H, m), 2,42-2,54(1H, m), 2,82-3,16(4H, m), 3,88(1H x 0,9, d), 4,19(1H x 0,1, d), 4,72(1H x 0,9, d), 4,87(1H x 0,1, d), 7,05-7,37(3H, m), 7,75-7,80(2H, m), 7,97-8,03(2H, m), 9,66(1H x 0,9, s), 9,66(1H x 0,1, s), 10,35(1H x 0,9, s), 10,38(1H x 0,1, s)
25	2,4-(Me) ₂ -Ph	F-: 481 N1: 1,84-2,33(4H+3H+3H, m), 2,42-2,52(1H, m), 2,84-3,19(4H, m), 3,86(1H x 0,9, d), 4,21(1H x 0,1, d), 4,73(1H x 0,9, d), 4,84(1H x 0,1, d), 6,95-7,40(3H, m), 7,75-7,81(2H, m), 7,98-8,02(2H, m), 9,66(1H x 0,9, s), 9,66(1H x 0,1, s), 10,35(1H x 0,9, s), 10,39(1H x 0,1, s)

Tabla 9

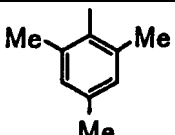
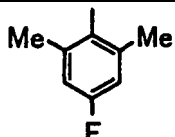
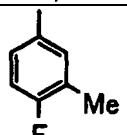
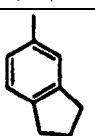
26	2,5-(Me) ₂ -Ph	F-: 481 N1: 1,84-2,32(4H+3H+3H, m), 2,42-2,52(1H, m), 2,87-3,18(4H, m), 3,89(1H x 0,9, d), 4,25(1H x 0,1, d), 4,72(1H x 0,9, d), 4,83(1H x 0,1, d), 6,92-7,34(3H, m), 7,76-7,82(2H, m), 7,98-8,04(2H, m), 9,66(1H x 0,9, s), 9,67(1H x 0,1, s), 10,37(1H x 0,9, s), 10,39(1H x 0,1, s)
27	2,6-(Me) ₂ -Ph	F-: 481 N1: 1,88-2,42(5H+6H, m), 2,98-3,27(4H, m), 4,22(2H x 0,86, s), 4,51(2H x 0,14, s), 7,1-7,3(3H, m), 7,76-7,81(2H, m), 7,99-8,03(2H, m), 9,66(1H, s), 10,38(1H, s)
28	3,4-(Me) ₂ -Ph	F+:483 N1: 1,97-2,20(4H, m), 2,24(6H, s), 2,67-2,76(1H, m), 2,96-3,30(4H, m), 4,37(2H, s), 7,17-7,27(3H, m), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,36(1H, s)
29	3,5-(Me) ₂ -Ph	F+:483 N1: 1,98-2,12(4H, m), 2,30(6H, s), 2,65-2,78(1H, m), 2,93-3,10(4H, m), 4,36(2H, s), 7,00-7,12(3H, m), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,37(1H, s)
30		F-: 495 N1: 1,83-2,52(4H+9H+1H, m), 2,99-3,26(4H, m), 4,18(2H x 0,9, s), 4,48(2H x 0,1, s), 6,88(2H x 0,1, s), 7,01(2H x 0,9, s), 7,74-7,82(2H, m), 7,94-8,03(2H, m), 9,66(1H, s), 10,36(1H, s)
31		F-: 499 N1: 1,82-2,44(6H+5H, m), 2,98-3,30(4H, m), 4,21(2H x 0,85, s), 4,50(2H x 0,15, s), 6,95(2H x 0,15, d), 7,08(2H x 0,85, d), 7,75-7,82(2H, m), 7,97-8,04(2H, m), 9,66(1H x 0,85, s), 9,66(1H x 0,15, s), 10,40(1H, s a)
32		F+:487 N1: 1,97-2,11(4H, m), 2,26(3H, s a), 2,63-2,74(1H, m), 2,95-3,07(4H, m), 4,38(2H, s), 7,21-7,45(3H, m), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,39(1H, s)
33		F-: 493 N1: 1,96-2,20(6H, m), 2,70-2,78(1H, m), 2,84-3,08(8H, m), 4,37(2H, s), 7,04-7,33(3H, m), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,37(1H, s)

Tabla 10

34	4-Me-3-Br-Ph	F-: 546 N1: 1,96-2,16(4H, m), 2,38(3H, s), 2,66-2,77(1H, m), 2,96-3,08(4H, m), 4,39(2H, s), 7,40-7,49(2H, m), 7,73-7,82(3H, m), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,41(1H, s)
35	3-F-4-Me-Ph	F+: 487 N1: 1,97-2,07(4H, m), 2,26(3H, s), 2,69-2,77(1H, m), 2,99-3,03(4H, m), 4,39(2H, s), 7,22-7,28(1H, m), 7,31-7,42(2H, m), 7,80(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,40(1H, s)
36	3-Cl-4-Me-Ph	F+: 503 N1: 1,97-2,11(4H, m), 2,36(3H, s), 2,65-2,78(1H, m), 2,97-3,08(4H, m), 4,39(2H, s), 7,39(1H, dd), 7,45(1H, d), 7,60(1H, d), 7,80(2H, d), 7,99(2H, d), 9,65(1H, s), 10,40(1H, s)

ES 2 462 292 T3

37	4-Cl-3-Me-Ph	F+: 503 N1: 1,95-2,09 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,65-2,76 (1H, m), 2,95-3,07 (4H, m), 4,39 (2H, s), 7,36 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,99 (2H, d), 9,66 (1H, s), 10,40 (1H, s)
38	4-F-3,5-(Me) ₂ -Ph	F+: 501 N1: 1,94-2,12(4H, m), 2,24(6H, s), 2,64-2,74(1H, m), 2,94-3,08(4H, m), 4,35(2H, s), 7,23(2H, d), 7,79(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,38(1H, s)
39	3-F-2,4-(Me) ₂ -Ph	F+: 501 N1: 1,84-2,34(4H+3H+3H, m), 2,48-2,55(1H, m), 2,85-3,22(4H, m), 3,98(1H x 0,9, d), 4,30(1H x 0,1, d), 4,65(1H x 0,9, d), 4,81(1H x 0,1, d), 7,22(1H, t), 7,27(1H, d), 7,78(2H, d), 7,98(2H, d), 9,66(1H, s), 10,37(1H x 0,9, s), 10,51(1H x 0,1, s)
40	2-F-4-Me-Ph	F+: 487 N1: 1,90-2,18(4H, m), 2,30(3H x 0,1, s), 2,36(3H x 0,9, s), 2,62-2,68(1H, m), 3,01-3,23(4H, m), 3,99(1H, d), 4,77(1H, d), 7,13(1H, d), 7,25(1H, d), 7,50(1H, dd), 7,77(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,40(1H x 0,9, s), 10,45(1H x 0,1, s)

Tabla 11


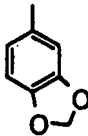
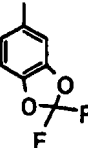
41	4-F-Ph	F-: 471 N1: 1,97-2,22(4H, m), 2,61-2,70(1H, m), 2,95-3,30(4H, m), 4,40(2H, s), 7,21-7,35(2H, m), 7,53-7,58(2H, m), 7,78(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,40(1H, s)
42	3-F-Ph	F-: 471 N1: 1,96-2,24(4H, m), 2,65-2,80(1H, m), 2,97-3,22(4H, m), 4,43(2H, s), 7,10-7,56(4H, m), 7,80(2H, d), 8,01 (2H, d), 9,66(1H, s), 10,44(1H, s)
43	3,4-F ₂ -Ph	F-: 489 N1: 1,94-2,25(4H, m), 2,65-2,75(1H, m), 2,97-3,30(4H, m), 4,41 (2H, s), 7,37-7,69(3H, m), 7,88(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,43(1H, s)
44	3,5-(Cl) ₂ -Ph	F-: 522 N1: 1,95-2,12(4H, m), 2,66-2,81(1H, m), 2,95-3,20(4H, m), 4,42(2H, s), 7,64(2H, s), 7,70(1H, s), 7,79(2H, d), 8,01 (2H, d), 9,66(1H, s), 10,46(1H, s)
45	4-Pr-Ph	F+: 497 N1: 0,91 (3H, t), 1,55-1,66(2H, m), 1,95-2,13(4H, m), 2,59(2H, t), 2,65-2,75(1H, m), 2,90-3,20(4H, m), 4,39(2H, s), 7,29(2H, d), 7,39(2H, d), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,37(1H, s)
46		F-: 483 N1: 1,94-2,09(4H, m), 2,62-2,73(1H, m), 2,91-3,08(4H, m), 3,78(3H, s), 4,37(2H, s), 7,02(2H, d), 7,41 (2H, d), 7,78(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,37(1H, s)
47		F+: 499 N1: 1,95-2,13(4H, m), 2,65-2,78(1H, m), 2,97-3,06(4H, m), 4,35(2H, s), 6,09(2H, s), 6,97-7,09(3H, m), 7,78(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,37(1H, s)
48		F+: 535 N1: 1,95-2,11(4H, m), 2,64-2,75(1H, m), 2,96-3,20(4H, m), 4,41 (2H, s), 7,39(1H, dd), 7,51(1H, d), 7,61(1H, d), 7,79(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,42(1H, s)

Tabla 12

49	4-F-3-Cl-Ph	F-: 505 N1: 1,94-2,30(4H, m), 2,64-2,76(1H, m), 2,92-3,20(4H, m), 4,41 (2H, s), 7,46-7,62(2H, m), 7,74-7,83(3H, m), 8,01(2H, d), 9,66(1H, s), 10,44(1H, s)
50	3-F-2-Me-Ph	F-: 485 N1: 1,86-2,22(4H+3H, m), 2,44-2,54(1H, m), 2,84-3,20(4H, m), 4,03(1H x 0,9, d), 4,34(1H x 0,1, d), 4,67(1H x 0,9, d), 4,83(1H x 0,1, d), 6,98-7,43(3H, m), 7,74-7,82(2H, m), 7,96-8,04(2H, m), 9,65(1H x 0,9, s), 9,65(1H x 0,1, s), 10,38(1H x 0,9, s), 10,42(1H x 0,1, s)
51	5-F-2-Me-Ph	F-: 485 N1: 1,84-2,24(4H+3H, m), 2,44-2,52(1H, m), 2,92-3,22(4H, m), 3,99(1H x 0,9, d), 4,33(1H x 0,1, d), 4,69(1H x 0,9, d), 4,81(1H x 0,1, d), 6,93-7,47(3H, m), 7,76-7,81(2H, m), 7,97-8,04(2H, m), 9,66(1H x 0,9, s), 9,66(1H x 0,1, s), 10,40(1H x 0,9, s), 10,43(1H x 0,1, s)
52	3,5-(Br) ₂ -4-Me-Ph	F-: 625 N1: 1,95-2,10(4H, m), 2,54(3H, s), 2,68-2,82(1H, m), 2,95-3,16(4H, m), 4,40(2H, s), 7,80(2H, d), 7,84(2H, s), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,44(1H, s)

53	3,4,5-F ₃ -Ph	F-: 507 N1: 1,88-2,12(4H, m), 2,65-2,80(1H, m), 2,95-3,07(4H, m), 4,41(2H, s), 7,48-7,62(2H, m), 7,80(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,46(1H, s)
54	2,3,5,6-F ₄ -4-Br-Ph	F-: 605 N1: 1,90-2,28(4H, m), 2,78-2,88(1H, m), 2,98-3,28(4H, m), 4,46(2H x 0,85, s), 4,70(2H x 0,15, s), 7,72-7,79(2H, m), 7,94-8,03(2H, m), 9,66(1H x 0,85, s), 9,66(1H x 0,15, s), 10,44(1H x 0,85, s), 10,47(1H x 0,15, s)
55	3-F-4-MeO-Ph	F-: 501 N1: 1,96-2,07(4H, m), 2,65-2,76(1H, m), 2,96-3,06(4H, m), 3,87(3H, s), 4,38(2H, s), 7,21-7,45(3H, m), 7,80(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,39(1H, s)

Tabla 13

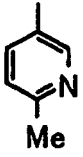
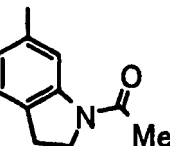
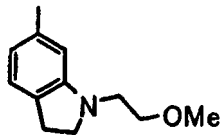
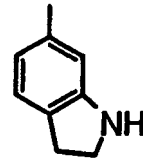
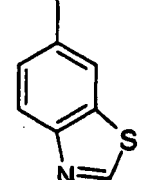
56	3-CF ₃ -4-Cl-Ph	F-: 555 N1: 1,94-2,11(4H, m), 2,62-2,76(1H, m), 2,95-3,12(4H, m), 4,46(2H, s), 7,75-7,87(4H, m), 7,97-8,05(3H, m), 9,66(1H, s), 10,47(1H, s)
57	3-CN-4-Me-Ph	ES+: 494 N1: 1,95-2,07(4H, m), 2,52(3H, s), 2,65-2,75(1H, m), 2,98-3,04(4H, m), 4,41(2H, s), 7,58(1H, d), 7,73(1H, dd), 7,79(2H, d), 7,91(1H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,43(1H, s)
58	3-CN-4-Cl-Ph	F-: 512 N1: 1,94-2,10(4H, m), 2,65-2,80(1H, m), 2,94-3,11(4H, m), 4,44(2H, s), 7,80(2H, d), 7,82-7,92(2H, m), 8,00(2H, d), 8,13(1H, s), 9,66(1H, s), 10,47(1H, s)
59	3-Br-4-F-Ph	F+: 553 N1: 1,96-2,08(4H, m), 2,63-2,75(1H, m), 2,95-3,10(4H, m), 4,40(2H, s), 7,50(1H, t), 7,55-7,63(1H, m), 7,80(2H, d), 7,91(1H, dd), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,43(1H, s)
60	3,5,-F ₂ -4-Br-Ph	F+: 569 N1: 1,92-2,12(4H, m), 2,76-2,90(1H, m), 2,94-3,16(4H, m), 4,43(2H, s), 7,49(2H, d), 7,80(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,47(1H, s)
61	 HCl	F-: 468 N1: 1,92-2,27(4H, m), 2,64-2,76(3H+1H, m), 2,94-3,38(4H, m), 4,50(2H, s), 7,75-7,90(3H, m), 7,99(2H, d), 8,20-8,40(1H, m), 8,68-8,90(1H, m), 9,57(1H, s), 10,63(1H, s)
62		ES+: 538 N1: 1,96-2,18(4H+3H, m), 2,69-2,80(1H, m), 2,96-3,10(4H, m), 3,16(2H, t), 4,14(2H, t), 4,37(2H, s), 7,10(1H, dd), 7,29(1H, d), 7,79(2H, d), 7,98(2H, d), 8,09(1H, d), 9,66(1H, s), 10,39(1H, s)

Tabla 14

63		F+: 554 CDCl ₃ : 2,11-2,21(2H, m), 2,33-2,46(2H, m), 2,75-2,87(3H, m), 3,01(2H, t), 3,16-3,35(4H, m), 3,37(3H, s), 3,50-3,61(4H, m), 4,38(2H, s), 6,36(1H, d), 6,50(1H, dd), 7,02(1H, d), 7,63(2H, d), 8,02(2H, d), 8,66(1H, s), 8,73(1H, s)
64		F-: 494 N1: 1,98-2,13(4H, m), 2,73-2,86(1H, m), 2,90-3,12(4H+2H, m), 3,49(2H, t), 4,33(2H, s), 6,59-6,72(2H, m), 7,10(1H, d), 7,80(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,36(1H, s)
65		F-: 510 N1: 1,98-2,14(4H, m), 2,69-2,80(1H, m), 2,92-3,04(4H, m), 4,48(2H, s), 7,68(1H, dd), 7,80(2H, d), 8,00(2H, d), 8,18(1H, d), 8,32(1H, d), 9,47(1H, s), 9,66(1H, s), 10,43(1H, s)

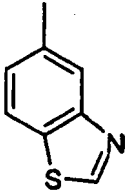
66		ESI+: 512 N1: 1,99-2,14(4H, m), 2,71-2,80(1H, m), 2,92-3,05(4H, m), 4,50(2H, s), 7,64(1H, dd), 7,80(2H, d), 8,00(2H, d), 8,24(1H, d), 8,28(1H, d), 9,49(1H, s), 9,66(1H, s), 10,43(1H, s)
----	---	--

Tabla 15

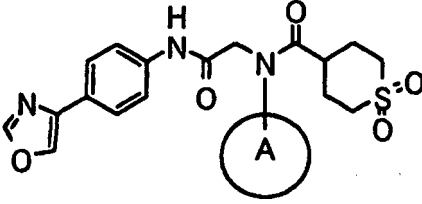
Ej.	A	Dat
		
(1a)		
67	4-F-Ph	F+: 472 N1: 1,99-2,05(4H, m), 2,62,2,69(1H, m), 2,98-3,02(4H, m), 4,37(2H, s), 7,29-7,34 (2H, m), 7,54-7,57(2H, m), 7,64(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,17(1H, s)
68	3,4-F ₂ -Ph	F+: 490 N1: 1,99-2,02(4H, m), 2,69(1H, m), 2,98-3,04(4H, m), 4,38(2H, s), 7,39-7,75 (7H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,20(1H, s)
69	3-Me-4-F-Ph	F+: 486 N1: 2,00-2,05(4H, m), 2,26(3H, s), 2,64-2,71(1H, m), 2,99-3,03(4H, m), 4,35(2H, s), 7,22-7,44(3H, m), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,16(1H, s)
70	2-Me-3-F-Ph	F+: 486 N1: 1,89-2,20(4H, m), 2,05(3H x 0,1, s), 2,18(3H x 0,9, s), 2,45-2,51 (1H, m), 2,85-3,16(4H, m), 3,96(1H x 0,9, d), 4,28(1H x 0,1, d), 4,67(1H x 0,9, d), 4,84(1H x 0,1, d), 6,99-7,41(3H, m), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,16(1H x 0,9, s), 10,22(1H x 0,1, s)
71	3,5-Br ₂ -4-Me-Ph	F+: 625 N1: 2,00-2,05(4H, m), 2,54(3H, s), 2,70-2,77(1H, m), 3,01-3,12(4H, m), 4,37(2H, s), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 7,84(2H, s), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,22(1H, s)
72	3,4,5-F ₃ -Ph	F+: 508 N1: 1,93-2,04(4H, m), 2,71-2,76(1H, m), 3,01-3,08(4H, m), 4,38(2H, s), 7,56(2H, dd), 7,65(2H, d), 7,75(2H, d), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,24(1H, s)

Tabla 16

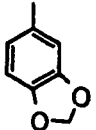
73	3-BnO-Ph	F+: 560 N1: 1,95-2,08(4H, m), 2,66-2,74(1H, m), 2,91-3,05(4H, m), 4,36(2H, s), 5,13(2H, s), 7,07(2H, d), 7,15(1H, s), 7,31-7,47(6H, m), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,16(1H, s)
74	4-Et-Ph	F+: 482 N1: 1,20(3H, t), 1,99-2,09(4H, m), 2,62-2,72(3H, m), 2,94-3,06(4H, m), 4,36(2H, s), 7,31(2H, d), 7,39(2H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,14(1H, s)
75	3-CF ₃ -4-Cl-Ph	F+: 556 N1: 1,99-2,05(4H, m), 2,65-2,72(1H, m), 3,02-3,06(4H, m), 4,43(2H, s), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 7,84(2H, s), 8,02(1H, s), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,24(1H, s)
76	3-Cl-4-F-Ph	F+: 506 N1: 1,99-2,04(4H, m), 2,65-2,72(1H, m), 3,01-3,04(4H, m), 4,38(2H, s), 7,50-7,58(2H, m), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 7,79-7,81(1H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,20(1H, s)
77	3-F-4-MeO-Ph	F+: 502 N1: 2,00-2,05(4H, m), 2,67-2,74(1H, m), 3,00-3,03(4H, m), 3,87(3H, s), 4,35(2H, s), 7,22-7,43(3H, m), 7,64(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,16(1H, s)
78		F+: 498 N1: 2,00-2,06(4H, m), 2,69-2,76(1H, m), 3,01-3,04(4H, m), 4,33(2H, s), 6,09(2H, s), 6,98(2H, s), 7,09(1H, s), 7,64(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,14(1H, s)

Tabla 17

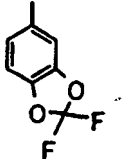
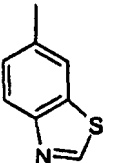
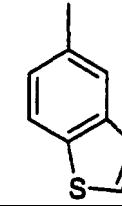
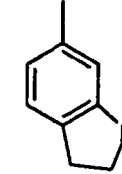
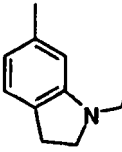
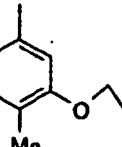
79		F+: 534 N1: 2,00-2,05(4H, m), 2,67-2,74(1H, m), 3,00-3,05(4H, m), 4,38(2H, s), 7,39(1H, dd), 7,49(1H, d), 7,62(1H, d), 7,69(2H, d), 7,74(2H, d), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,19(1H, s)
80	3-CN-4-Cl-Ph	F-: 511 N1: 1,94-2,16(4H, m), 2,67-2,74(1H, m), 2,98-3,04(4H, m), 4,41(2H, s), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 7,84-7,90(2H, m), 8,12(1H, s), 8,43(1H, s), 8,55(1H, s), 10,24(1H, s)
81	3-CN-4-Me-Ph	F-: 491 N1: 2,00-2,04(4H, m), 2,52(3H, s), 2,67-2,71(1H, m), 3,00-3,03(4H, m), 4,38(2H, s), 7,57(1H, d), 7,64(2H, d), 7,73-7,75(3H, m), 7,91(1H, s), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,20(1H, s)
82	3-F-4-CF ₃ -Ph	F+: 540 N1: 2,00-2,06(4H, m), 2,80-2,83(1H, m), 3,00-3,07(4H, m), 4,46(2H, s), 7,55(1H, s), 7,64-7,76(5H, m), 7,90(1H, dd), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,27(1H, s)
83	4-CF ₃ -Ph	F+: 522 N1: 2,01-2,07(4H, m), 2,70-2,77(1H, m), 3,00-3,05(4H, m), 4,44(2H, s), 7,64-7,85(6H, m), 7,85(2H, d), 8,44(1H, s), 8,54(1H, s), 10,23(1H, s)
84	3,5-F ₂ -4-Br-Ph	F+: 568, 570 N1: 1,94-2,08(4H, m), 2,79-2,84(1H, m), 3,01-3,11(4H, m), 4,41(2H, s), 7,49(2H, d), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,25(1H, s)
85	3-Br-4-F-Ph	F+: 550 N1: 2,01-2,04(4H, m), 2,65-2,72(1H, m), 2,98-3,04(4H, m), 4,38(2H, s), 7,49(1H, dd), 7,57-7,61(1H, m), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 7,91(1H, dd), 8,44(1H, s), 8,55(1H, s), 10,21(1H, s)
86		F-: 509 N1: 1,99-2,13(4H, m), 2,68-2,79(1H, m), 2,91-3,05(4H, m), 4,46(2H, s), 7,63-7,77(5H, m), 8,17(1H, d), 8,31(1H, d), 8,43(1H, s), 8,53(1H, s), 9,46(1H, s), 10,19(1H, s)

Tabla 18

87		F-: 509 N1: 1,99-2,13(4H, m), 2,70-2,79(1H, m), 2,91-3,05(4H, m), 4,47(2H, s), 7,61-7,76(5H, m), 8,21-8,30(2H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 9,49(1H, s), 10,19(1H, s)
88		F-: 493 N1: 1,98-2,12(4H, m), 2,76-2,83(1H, m), 2,92(2H, dd), 2,97-3,09(4H, m), 3,46(2H, dd), 4,29(2H, s), 5,75(1H, s), 6,54-6,56(2H, m), 7,05(1H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,11(1H, s)
89		F+: 537 N1: 1,98-2,09(4H, m), 2,16(3H, s), 2,71-2,78(1H, m), 2,96-3,07(4H, m), 3,15(2H, dd), 4,14(2H, dd), 4,34(2H, s), 7,09(1H, d), 7,30(1H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,13(1H, s)
90	3-OH-4-Me-Ph	F+: 484 N1: 1,96-2,09(4H, m), 2,12(3H, s), 2,74-2,78(1H, m), 3,01-3,05(4H, m), 4,32(2H, s), 6,78(1H, d), 6,91(1H, s), 7,13(1H, d), 7,65(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 9,65(1H, s), 10,13(1H, s)
91		F+: 542 N1: 2,02-2,07(4H, m), 2,17(3H, s), 2,73-2,80(1H, m), 3,00-3,04(4H, m), 3,33(3H, s), 3,69(2H, t), 4,11(2H, t), 4,36(2H, s), 6,97(1H, dd), 7,05(1H, d), 7,22(1H, d), 7,65(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,14(1H, s)

92	3-NH ₂ -4-Me-Ph	F+:483 N1: 1,98-2,09(4H, m), 2,05(3H, s), 2,76-2,82(1H, m), 2,9 7-3,08(4H, m), 4,29(2H, s), 5,09(2H, s), 6,51(1H, dd), 6, 68(1H, d), 6,97(1H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, d), 8,54(1H, d), 10,10(1H, s)
----	----------------------------	---

Tabla 19

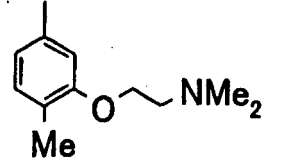
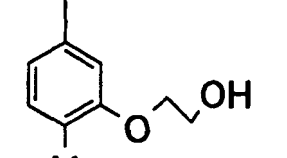
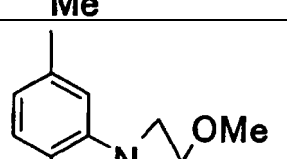
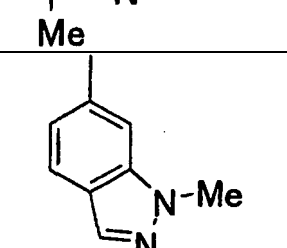
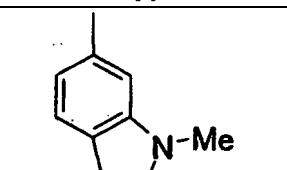
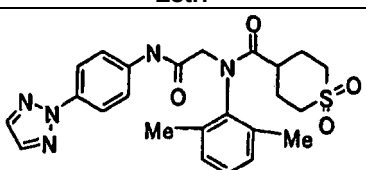
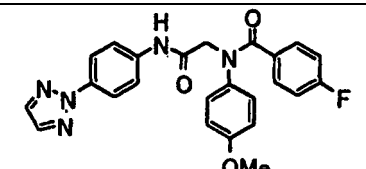
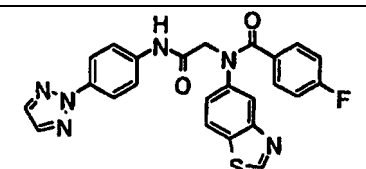
93		ESI+: 555 N1: 2,01-2,07(4H, m), 2,16(3H, s), 2,26(6H, s), 2,70(2 H, t), 2,74-2,78(1H, m), 3,01-3,04(4H, m), 4,07(2H, t), 4,36(2H, s), 6,96(1H, d), 7,06(1H, s), 7,21(1H, d), 7, 64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,1 4(1H, s)
94		ESI+: 528 N1: 1,96-2,12(4H, m), 2,18(3H, s), 2,72-2,80(1H, m), 2,95-3,08(4H, m), 3,68-3,80(2H, m), 3,94-4,06(2H, t), 4,35(2H, s), 4,85(1H, t), 6,96(1H, d), 7,65(2H, d), 7,7 4(2H, d), 8,44(1H, s), 8,54(1H, s), 10,14(1H, s)
95		F+: 541 N1: 2,00-2,10(4H, m), 2,07(3H, s), 2,76-2,82(1H, m), 2,97-3,08(4H, m), 3,24-3,27(2H, m), 3,25(3H, s), 3,49(2H, t), 4,33(2H, s), 5,01 (1H, t), 6,58(1H, d), 6,63(1H, s), 7,02(1H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,10(1H, s)
96		F+: 508 N1: 2,00-2,14(4H, m), 2,74-2,84(1H, m), 2,91-3,05(4H, m), 4,06(3H, s), 4,45(2H, s), 7,23-7,30(1H, m), 7,63-7,70(2H, m), 7,71-7,78(3H, m), 7,84(1H, d), 8,10(1H, s), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,18(1H, s)
97		F+: 509 N1: 1,97-2,14(4H, m), 2,70(3H, s), 2,73-2,83(1H, m), 2,89(2H, t), 2,95-3,10(4H, m), 4,32(2H, s), 6,54(1H, d), 6,65(1H, dd), 7,07(1H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, d), 8,54(1H, d), 10,11(1H, s)

Tabla 20

Ej.	Estr.	Dat
98		F+: 482 N1: 1,84-2,44(6H+5H), 2,96-3,30(4H, m), 4,20 (2H x 0,85, s), 4,50(2H x 0,15, s), 7,06-7,27(3H, m), 7,73-7,81 (2H, m), 7,94-8,01(2H, m), 8,08(2H, a), 10,30(1H, s)
99		F+: 446 N1: 3,69(3H, s), 4,61 (2H, s), 6,83(2H, d) 7,04 -7,04(6H, m), 7,80 (2H, d), 7,98(2H, d), 8,0 9(2H, s), 10,39(1H, s)
100		F+: 473 N1: 4,77(2H, s), 7,07(2H, t), 7,34-7,45(3H, m), 7,81 (2H, d), 7,95-8,12(6H, m), 9,40(1H, s), 10,46(1H, s)

Ej.	Estr.	Dat
101		F+: 456 N1: 4,79(2H, s), 7,29(2H, s), 7,45(1H, d), 7,7 1(2H, d), 7,94-8,13(6H, m), 8,45(2H, s a), 9,41(1H, s), 10,50(1H, s)

Tabla 21

Ej.	Estr.	Dat
102		F-: 443 N1: 2,30(6H, s), 4,39(2H, s), 7,01-7,16(5H, m), 7,24-7,33(2H, m), 7,84(2H, d), 8,01 (2H, d), 9,67(1H, s), 10,48(1H, s)
103		F+: 474 N1: 4,79(2H, s), 7,04-7,11(2H, m), 7,34-7,45(3 H, m), 7,83(2H, d), 7,98-8,08(4H, m), 9,40(1H, s), 9,67(1H, s), 10,55(1H, s)
104		F+: 444 N1: 1,10-1,30(2H, m), 1,33-1,52(2H, m), 1,62-1,76(2H, m), 1,88-2,01(2H, m), 2,24-2,37(3H +1H, m), 2,59-2,70(1H, m), 4,36(2H, s), 7,2 7(2H, d), 7,34(2H, d), 7,78(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,34(1H, s)
105		F+: 443 N1: 1,12-1,28(2H, m), 1,34-1,50(2H, m), 1,62-1,74(2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,23-2,37(3H +1H, m), 2,59-2,70(1H, m), 4,33(2H, s), 7,2 7(2H, d), 7,34(2H, d), 7,64(2H, d), 7,72(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,11 (1H, s)
106		F+: 421 N1: 1,40-1,72(4H, m), 2,34(3H, s), 2,46-2,57(1H, m), 2,96-3,10(2H, m), 3,70-3,82(2H, m), 4,38(1H, s), 7,27(2H, d), 7,36(2H, d), 7,78(2H, d), 7,99(2H, d), 9,66(1H, s), 10,35(1H, s)
107		F+: 420 N1: 1,40-1,72(4H, m), 2,33(3H, s), 2,46-2,57(1H, m), 2,95-3,10(2H, m), 3,70-3,82(2H, m), 4,35(1H, s), 7,27(2H, d), 7,36(2H, d), 7,64(2 H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H, s)

Tabla 22

108		F-: 450 N1: 1,67-1,75(2H, m), 1,95-2,05(2H, m), 2,34(3 H, s), 2,40-2,45(2H, m), 2,57(1H, m), 3,17-3 ,21 (2H, m), 4,46(2H, s), 7,28(2H, d), 7,38(2 H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,44(1H, s), 8,54(1H, s), 10,13(1H, s)
-----	--	--

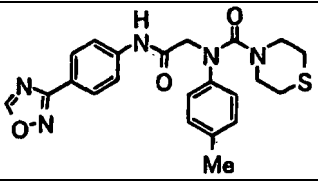
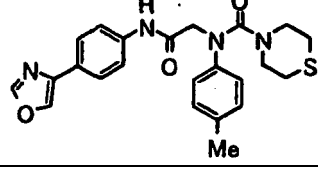
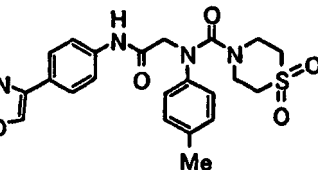
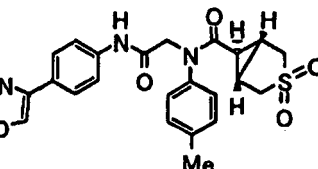
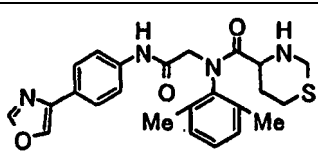
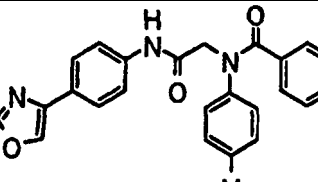
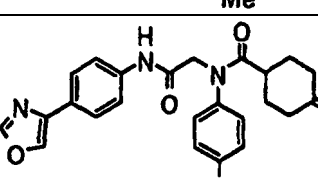
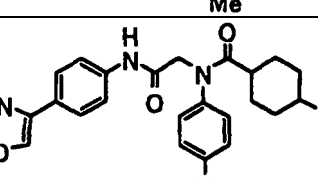
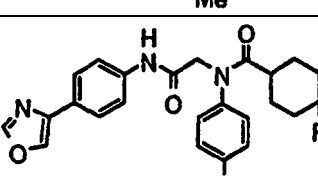
109		F+: 438 N1:2,12(3H, s), 2,36-2,43(4H, m), 3,35-3,42(4 H, m), 4,39(2H, s), 7,07(2H, d), 7,17(2H, d), 7,80(2H, d), 8,00(2H, d), 9,66(1H, s), 10,35(1H, s)
110		F+: 437 N1:2,27(3H, s), 2,37-2,43(4H, m), 3,36-3,42(4 H, m), 4,36(2H, s), 7,06(2H, d), 7,17(2H, d), 7,66(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H, s)
111		F+: 469 N1:2,29(3H, s), 2,96-3,06(4H, m), 3,48-3,51(4 H, m), 4,41 (2H, s), 7,14(2H, d), 7,20(2H, d), 7,66(2H, d), 7,75(2H, d), 8,44(1H, s), 8,54(1H, s), 10,18(1H, s)
112		F+: 466 N1:1,81(1H, t), 2,11-2,19(2H, m), 2,34(3H, s), 2,78(2H, d), 3,45-3,53(2H, m), 4,42(2H, s), 7,28(2H, d), 7,35(2H, d), 7,63(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, d), 8,54(1H, d), 10,15(1H, s)
113		F+: 451 N1:1,45-1,60(2H, m), 1,87-1,97(1H, m), 2,13-2,36(6H, m), 2,58-2,91(2H, m), 3,03-3,17(1H, m), 3,82-4,73(4H, m), 7,04-7,25(3H, m), 7,61-7,68(2H, m), 7,71-7,76(2H, m), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,13-10,25(1H, m)

Tabla 23

114		F+:413 N1: 2,21 (3H, s), 4,63(2H, s), 7,00-7,28(6H, m), 7,63-7,78(4H, m), 8,42-8,51(3H, m), 8,55(1H, s), 10,29(1H, s)
115		F+: 432 N1:1,71-1,85(2H, m), 1,88-2,00(2H, m), 2,08 -2,25(4H, m), 2,34(3H, s), 2,70-2,80(1H, m), 4,37(2H, s), 7,29(2H, d), 7,41 (2H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,13(1H, s)
116		F+: 434 N1:0,72-0,88(2H, m), 1,05-1,20(1H, m), 1,28 -1,48(2H, m), 1,51-1,85(4H, m), 2,08-2,18(1H, m), 2,30-2,36(3H, m), 4,33(2H, s), 7,27(2H, d), 7,34(2H, d), 7,64(2H, d), 7,72(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,09(1H, s)
117		F+: 454 N1:1,46-1,78(6H, m), 1,90-2,05(2H, m), 2,33 (3H, s), 2,37-2,48(1H, m), 4,35(2H, s), 7,27 (2H, d), 7,37(2H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,12(1H, s)

118		F+: 448 N1: 0,68-0,81(1H, m), 1,02-2,01(7H, m), 2,13-2,32(1H, m), 2,32-2,35(3H, m), 4,33(2H, s), 7,23-7,29(2H, m), 7,34(2H, d), 7,64(2H, d), 7,72(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,09 (1H, s)
119		F+: 461 N1: 0,95-1,08(2H, m), 1,30-1,45(2H, m), 1,63-1,75(4H, m), 1,96-2,08(1H, m), 2,14-2,24(1H, m), 2,34(3H, s), 4,35(2H, s), 6,61(1H, s), 7,15(1H, s), 7,27(2H, d), 7,35(2H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,11(1H, s)

Tabla 24

120		F+: 448 N1: 0,52-0,66(2H, m), 1,20-1,44(3H, m), 1,60-1,74(4H, m), 2,12-2,22(1H, m), 2,33(3H, s), 3,11 (2H, t), 4,28(1H, t), 4,34(2H, s), 7,26(2H, d), 7,34(2H, d), 7,64(2H, d), 7,73(2H, d), 8,43(1H, d), 8,54(1H, d), 10,10(1H, s)
121		F+: 486 N1: 2,31 (3H, s), 2,34-2,70(4H, m), 3,05-3,15(4H, m), 4,36(2H, s), 7,20(2H, d), 7,33(2H, d), 7,64(2H, d), 7,74(2H, d), 8,43(1H, s), 8,54(1H, s), 10,16(1H, s)
122		F+: 454 N1: 2,19(3H, s), 4,68(2H, s), 7,08(2H, d), 7,25(2H, d), 7,48(1H, d), 7,65-7,79(4H, m), 7,90-8,04(2H, m), 8,44(1H, s), 8,56(1H, s)
123		F+: 469 N1: 2,18(3H, s), 4,66(2H, s), 7,04(2H, d), 7,15(2H, d), 7,39(2H, d), 7,69(2H, d), 7,75 (2H, d), 7,90(2H, d), 8,21 (1H, s), 8,44(1H, s), 8,56(1H, s), 9,43(1H, s), 10,29(1H, s)
124		F+: 480 2,08(3H, s), 4,72(2H, s), 6,89(2H, d), 7,08-7,23(3H, m), 7,37-7,43(1H, m), 7,58-7,82(6H, m), 7,99(1H, d), 8,36(1H, d), 8,45(1H, s), 8,57(1H, s), 10,38(1H, s)
125		F+: 492 N1: 1,87-2,44(6H+5H, m), 2,97-3,27(4H, m), 4,21(2H x 0,85, s), 4,50(2H x 0,15, s), 7,07-7,33(4H, m), 7,68-7,73(2H, m), 7,83-7,92(2H, m), 8,05-8,08(2H, m), 8,63-8,64(1H, m), 10,22(1H, s)

Tabla 25

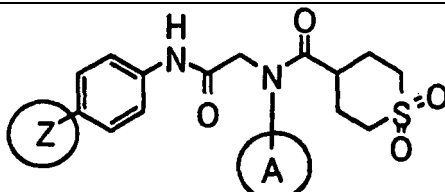

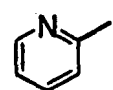
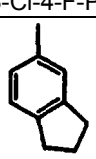
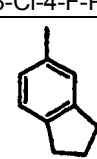
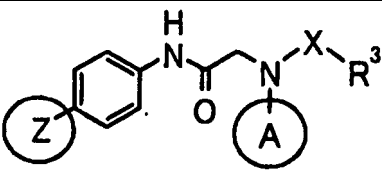
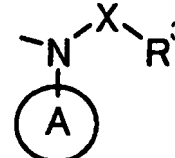
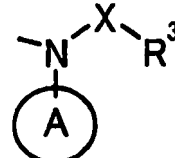
					
Comp.	A	Z	Comp.	A	Z
a1	4-F-Ph		b1	4-F-Ph	
a2	3-F-Ph		b2	3-F-Ph	
a3	3,4-F ₂ -Ph		b3	3,4-F ₂ -Ph	
a4	3,5-(Cl) ₂ -Ph		b4	3,5-(Cl) ₂ -Ph	
a5	2,3-Me ₂ -Ph		b5	2,3-Me ₂ -Ph	
a6	2,5-(Me) ₂ -Ph		b6	2,5-(Me) ₂ -Ph	
a7	3,4-(Me) ₂ -Ph		b7	3,4-(Me) ₂ -Ph	
a8	2,4,6-(Me) ₃ -Ph		b8	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	
a9	4-F-3-Me-Ph		b9	4-F-3-Me-Ph	
a10	3-Br-4-Me-Ph		b10	3-Br-4-Me-Ph	
a11	4-Me-Ph		b11	4-Me-Ph	
a12	3-Me-Ph		b12	3-Me-Ph	
a13	2-Me-Ph		b13	2-Me-Ph	
a14	4-Pr-Ph		b14	4-Pr-Ph	
a15	2,4-(Me) ₂ -Ph		b15	2,4-(Me) ₂ -Ph	
a16	3,5-(Me) ₂ -Ph		b16	3,5-(Me) ₂ -Ph	
a17	4-F-2,6-(Me) ₂ -Ph		b17	4-F-2,6-(Me) ₂ -Ph	
a18	3-Cl-4-F-Ph		b18	3-Cl-4-F-Ph	
a19		b19			
a20	4-Cl-3-Me-Ph	b20	4-Cl-3-Me-Ph		
a21	2-F-4-Me-Ph	b21	2-F-4-Me-Ph		
a22	3-F-2,4-(Me) ₂ -Ph	b22	3-F-2,4-(Me) ₂ -Ph		
a23	3-F-4-Me-Ph	b23	3-F-4-Me-Ph		
a24	5-F-2-Me-Ph	b24	5-F-2-Me-Ph		
a25	3,5-F ₂ -4-Me-Ph	b25	3,5-F ₂ -4-Me-Ph		

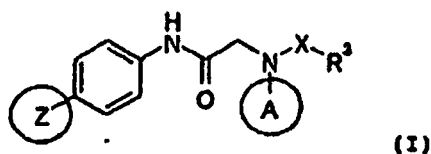
Tabla 26

					
Comp.		Z	Comp.		Z

a26			b26		
a27			b27		
a28			b28		
a29			b29		

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amida representado por la fórmula general (I) que se indica a continuación o una sal del mismo.



5 En la fórmula, los símbolos representan los siguientes significados:

Z: Grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-oxazolilo, 1,2,3-triazol-2-ilo o 2-piridilo,

A es un grupo arilo seleccionado entre un grupo fenilo y naftilo; un grupo heteroarilo seleccionado entre un grupo piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, imidazopiridilo y indolidinilo; un grupo arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado seleccionado entre 4-indanilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo; o un grupo arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre un grupo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxadinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiadinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, cromanilo, isocromanilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirano, 3,4-dihidro-1H-2-benzotiopirano, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo; cada uno del arilo, heteroarilo, arilo condensado a un anillo de hidrocarburo saturado y arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D1;

X: CO o SO₂,

R³ es un grupo cicloalquilo seleccionado entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cicloalqueno seleccionado entre ciclopentenilo y ciclohexenilo, arilo seleccionado entre fenilo y naftilo, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirano y 3,4-dihidro-1H-2-benzotiopirano, heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, imidazopiridilo y indolidinilo, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros seleccionado entre un grupo tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, tiepanilo, tiocanilo, tiabiciclo[3.1.0]hexanilo, perhidro-1,3-tiazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperadinilo, azepanilo, diazepanilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno del cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, heteroarilo y un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo D1 y el átomo de azufre del anillo puede formar óxido o dióxido; y el Grupo D1: alquilo C₁-C₄, fenilo, halógeno alquilo C₁-C₄, COOH, COO-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₄, átomos de halógeno, NO₂, CN, OH, alquileo C₁-C₃-OH, alquileo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, O-halógeno alquilo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₃-OH, O-alquileo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₃-COOH, O-alquileo C₁-C₃-COO-alquilo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₃-NH₂, O-alquileo C₁-C₃-NH-alquilo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₃-N(alquilo C₁-C₄)₂, O-alquileo C₁-C₃ (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo C₁-C₄), O-fenilo, O-alquileo C₁-C₃-fenilo, NH₂, NH-alquilo C₁-C₄, NH-alquileo C₁-C₃-OH, NH-alquileo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, NH-alquileo C₁-C₃-NH₂, NH-alquileo C₁-C₃-NH-alquilo C₁-C₄, NH-alquileo C₁-C₃-N(alquilo C₁-C₄)₂, NH-alquileo C₁-C₃ (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄ y alquileo C₁-C₃-COORa), NHCO-alquilo C₁-C₄, N(alquilo C₁-C₄)CO-alquilo C₁-C₄, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₄, CON(alquilo C₁-C₄ alquilo)₂, =O(oxo), SH, S-alquilo C₁-C₄ y SO₂-alquilo C₁-C₄.

2. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es CO.

3. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es un grupo seleccionado entre un grupo fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo, 5-indanilo, 1,3-benzodioxolilo e indolinilo, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, CF₃, átomos de halógeno, CO-alquilo C₁-C₄, OH, O-alquilo C₁-C₄, CN, OCF₃, O-alquileo C₁-C₃-OH, O-alquileo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, NH₂, NH-alquilo C₁-C₄, NH(alquilo C₁-C₄)₂, NH-alquileo C₁-C₃-OH, NH-alquileo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₃-fenilo; y R³ es un grupo seleccionado entre ciclohexilo, fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, tiabiciclo[3.1.0]hexanilo, tetrahidro-2H-pirano, tiomorfolinilo, tetrahidro-2H-tiopirano y perhidro-1,3-tiazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, CN, =O, OH, O-alquilo C₁-C₄, alquileo C₁-C₃-OH y CONH₂ y el átomo de azufre del anillo puede formar óxido o dióxido.

4. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde Z es un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

5. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde Z es un grupo 4-oxazolilo.

6. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es un grupo seleccionado entre un grupo fenilo y 5-indanilo, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ y átomos de halógeno; X es CO; y R³ es 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo.
- 5 7. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, donde A es un fenilo, que está sustituido con un grupo metilo y puede tener adicionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en metilo y átomos de halógeno.
- 10 8. El derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, donde A es un grupo 5-indanilo.
9. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre
- 15 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(3-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 20 1,1-dióxido de N-(2-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(3,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 25 1,1-dióxido de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 30 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 35 1,1-dióxido de N-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 40 1,1-dióxido de N-(2,3-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 45 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 50 1,1-dióxido de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida; y
1,1-dióxido de N-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida.
- 55 10. El derivado de amida de la reivindicación 9 que es 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida.
11. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que es un fármaco anti-herpesvirus.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de enfermedades en las que interviene el herpesvirus.
- 65 14. El uso, en una preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que participa el herpesvirus, de un derivado de amida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.