

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 755**

51 Int. Cl.:

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08830038 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2178852**

54 Título: **Compuestos de tiazolida sustituidos con alquilsulfonilo**

30 Prioridad:

03.08.2007 US 953758 P

22.04.2008 US 46956

27.05.2008 US 56369

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

12.11.2015

73 Titular/es:

ROMARK LABORATORIES, L.C. (100.0%)

3000 BAYPORT DRIVE SUITE 200

TAMPA, FL 33607, US

72 Inventor/es:

SEMPLE, J. EDWARD y

ROSSIGNOL, JEAN-FRANCOIS

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 550 755 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

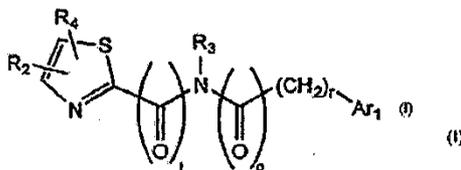
Compuestos de tiazolida sustituidos con alquilsulfonilo.

5 **Antecedentes**

La presente solicitud se refiere en general al campo de los compuestos de tiazolida. En particular, la solicitud se refiere a compuestos de tiazolida sustituidos con alquilsulfonilo.

10 El virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) son problemas de salud pública importantes, que provocan más de 500 millones de infecciones crónicas estimadas en todo el mundo (Chen y Morgan, 2006; Lavanchy, 2004). Ambos virus son una fuente de enfermedad hepática progresiva significativa, y son los principales factores de riesgo para casi todos los casos de carcinoma hepatocelular primario (Chen y Morgan, 2006; Lavanchy, 2004; Wong y Lok, 2006). Los tratamientos de referencia autorizados para ambas infecciones virales, aunque eficaces en muchos casos, están lejos de ser óptimos y no dan como resultado "curas" virológicas o clínicas en la mayoría de los individuos (Wong y Lok, 2006). El desarrollo de resistencia a fármacos en VHB, incluyendo cepas que portan resistencia a múltiples agentes autorizados en un problema clínico emergente, y se predice que la resistencia a fármacos para futuras terapias contra VHC será un problema clínico significativo (Tomei *et al.*, 2005; Tong *et al.*, Yim *et al.*, 2006).

20 Algunos compuestos de tiazolida de la siguiente fórmula:



25 se conocen como agentes antiinfecciosos, particularmente contra infecciones por VHC (documento WO 2006/122011).

Otros compuestos de tiazolida tales como nitazoxanida (NTZ) son antiinfecciosos y presentan actividad contra bacterias anaerobias, protozoos y virus (Fox *et al.*, 2005; Pankuch y Appelbaum, 2006; Rossignol *et al.*, 2006a; Rossignol y El-Gohary, 2006). Desarrollado originariamente como tratamiento de infecciones protozoarias intestinales, las propiedades antivirales de NTZ se descubrieron durante el transcurso de su desarrollo para tratar criptosporidiosis en pacientes con síndrome de deficiencia inmunitaria adquirida (SIDA). NTZ se comercializa en los Estados Unidos para tratar diarrea y enteritis provocadas por *Cryptosporidium spp* o *Giardia lamblia* en adultos y niños hasta 12 meses de edad como mínimo (Alinia[®], Romark Laboratories, Tampa, Florida, USA). Ensayos clínicos han demostrado la eficacia de NTZ en el tratamiento de diarrea y enteritis asociadas con infecciones protozoarias entéricas provocadas por *Cryptosporidium spp*, *G. lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Blastocystis hominis* (Amadi *et al.*, 2002; Ortiz *et al.*, 2001; Rossignol *et al.*, 2001, 2005, 2006b). Ensayos clínicos doble ciego aleatorizados recientes han demostrado la eficacia de NTZ en el tratamiento de colitis por *Clostridium difficile* en adultos, gastroenteritis por rotavirus en niños pequeños, y gastroenteritis por rotavirus y norovirus en adultos (Musher *et al.*, 2006; Rossignol *et al.*, 2006a; Rossignol y El Gohary, 2006). El mecanismo de acción de NTZ contra organismos anaerobios se atribuye a la interferencia en reacciones de transferencia de electrones dependientes de la enzima piruvato:ferredoxina oxidoreductasa (PFOR), que son esenciales para el metabolismo energético anaerobio (Hoffman *et al.*, 2006). Su mecanismo de actividad antiviral no se ha dilucidado completamente.

45 Tras la administración oral de un comprimido de 500 mg, NTZ se absorbe parcialmente a partir del tracto gastrointestinal y se hidroliza rápidamente en el plasma formando su metabolito circulante activo, tizoxanida (TIZ). NTZ no se detecta en el plasma. Las concentraciones séricas máximas de TIZ alcanzan aproximadamente 10 µg/ml (37 µM) (Stockis *et al.*, 2002) tras la administración oral de un comprimido de NTZ de 500 mg (Alinia[®]) con alimentos. TIZ forma glucurono-conjugados en el hígado y se excreta en la orina y la bilis. Aproximadamente dos tercios de una dosis oral pasan a través del tracto intestinal y se excretan en las heces como TIZ (Broekhuysen *et al.*, 2000). La semivida de eliminación de TIZ del plasma es de aproximadamente 1,5 horas. TIZ no inhibe enzimas del citocromo P450, y por tanto, no se esperan interacciones entre fármacos (Broekhuysen *et al.*, 2000; Stockis *et al.*, 2002). Los efectos secundarios notificados más comúnmente en ensayos clínicos incluyen dolor abdominal leve, cefalea, diarrea y náuseas, que se producen a tasas similares a las notificadas por pacientes que reciben placebo.

55 Aunque la mayor parte de la experiencia clínica con NTZ ha implicado de 3 a 14 días de tratamiento, la utilización continua del fármaco durante periodos de hasta 4 años se ha evaluado en pacientes con criptosporidiosis relacionada con SIDA sin ningún acontecimiento adverso significativo relacionado con el fármaco (Fox *et al.*, 2005; Rossignol, 2006).

60 En la presente memoria, se presentan resultados de estudios que caracterizan las actividades de NTZ, TIZ y otras nuevas tiazolidas. En particular, se demuestra la actividad antiviral de 2-benzamido-5-alquilsulfonil-tiazoles.

miembros opcionalmente sustituido o un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

5 en los que R_a a R_e , cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_4-C_8), heterocicloalquil (C_4-C_8)-alquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo, $(CH_2)_{0-2}$ -fenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo (C_1-C_6), alqueniloxilo (C_2-C_6), alquiniloxilo (C_2-C_6), cicloalcoxilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alcoxilo (C_1-C_4), heterocicloalcoxilo (C_4-C_8), heterocicloalquil (C_4-C_8)-alcoxilo (C_1-C_4), ariloxilo, arilalcoxilo, heteroariloxilo, heteroarilalcoxilo, alquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_2-C_6), alquil (C_2-C_6)-aminoalquilo, cicloalquilamino (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilamino (C_1-C_4), heterocicloalquilamino (C_4-C_8), heterocicloalquil (C_4-C_8)-alquilamino (C_1-C_4), arilamino, arilalquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino y alquenilamino (C_2-C_6), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15 en los que L_1 y L_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, O, $-N(R_y)-$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siempre que L_1 y L_2 no sean simultáneamente O;

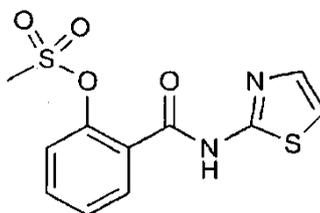
20 en los que R_x y R_y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_4-C_8) y heterocicloalquil (C_4-C_8)-alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes;

25 en los que cualquiera de los R_x y R_y que contienen carbono anteriores pueden presentar desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I.

En algunas formas de realización, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_5 es uno o más $-OS(O_2)R_x$, en el que R_x se define como anteriormente. En algunas formas de realización, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_5 es uno o más de $-OSO_2-CH_3$.

30 En algunas formas de realización, R_6 y R_9 son H o SO_2CH_3 .

En una forma de realización, el compuesto presenta la siguiente fórmula:



35 También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y un portador (por ejemplo, un diluyente o excipiente). La composición farmacéutica puede comprender una cantidad eficaz del compuesto para tratar una infección por VHC.

40 Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 proporciona las estructuras de tiazolidas a modo de ejemplo dadas a conocer en la presente memoria.

La figura 2 proporciona ejemplos del análisis de interacciones entre interferones en tratamientos de combinación. El análisis de las terapias de combinación se realizó utilizando el software Calculusyn™ (Biosoft, Inc., Cambridge, R.U.). Los paneles A y B presentan tratamientos contra VHB; los paneles C a F presentan tratamientos contra VHC. Se presentan dos tipos de evaluaciones. Los paneles A, C y E presentan representaciones gráficas de CI-Fa (índice de combinación-fracción (de virus) afectada) (Belen'kii y Schinazi, 1994). Para estas representaciones gráficas, un índice de combinación [CI] mayor de 1,0 indica antagonismo y un CI menor de 1,0 indica sinergismo. Las evaluaciones de la sinergia, aditividad (suma) o antagonismo a diferentes niveles de inhibición de virus (por ejemplo del 5% ($Fa = 0,5$) al 99% ($Fa = 0,99$)) se proporcionan mediante las líneas y los puntos representados gráficamente. Las líneas discontinuas en el panel A indican 1,96 desviaciones estándar (no mostrado en el panel C para mayor claridad). Los paneles B, D y F presentan isobogramas conservativos. Para estas representaciones gráficas, se presentan los valores de CE_{50} , CE_{75} y CE_{90} (concentraciones antivirales eficaces en el 50%, el 75% y el 90%) para los tratamientos de combinación como puntos individuales. Tres líneas que salen en forma radial de los ejes indican los valores de CE_{50} , CE_{75} y CE_{90} esperados (por ejemplo, aditivos) para combinaciones de fármacos calculados como monoterapias. Los valores de CE_{50} , CE_{75} y CE_{90} para las

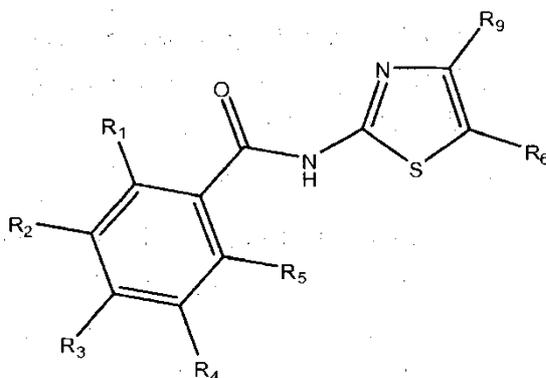
combinaciones que se representan gráficamente a la izquierda (por ejemplo, menores de) de las líneas correspondientes indican sinergia, y los valores que se representan gráficamente a la derecha (por ejemplo, mayores de) de las líneas correspondientes indican antagonismo.

5 La figura 3 ilustra el efecto de NTZ sobre los niveles de ácido nucleico y proteína de VHB en células 2.2.15. Se trataron cultivos de células 2.2.15 según procedimientos convencionales (Korba y Gerin, 1992, Antiviral Res. 19:55). Se determinaron los niveles de ácidos nucleicos de VHB mediante análisis de hibridación de transferencia cuantitativa (Korba y Gerin, 1992, Antiviral Res. 19:55; 1995, 28:225). Se determinaron los niveles de proteínas de VHB mediante EIA semicuantitativo (Korba y Gerin, 1992, Antiviral Res. 19:55; 1995, 28:225). Se diluyeron muestras (de 2 a 10 veces) para llevar los niveles a los intervalos de respuesta dinámica del EIA. Se analizaron ADN, HBsAg y HBeAg de virión de VHB a partir de muestras de medio de cultivo. Se analizaron ARN de VHB, RI de VHB (productos intermedios de la replicación del ADN de VHB) y HBeAg a partir de lisados intracelulares.

15 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

A menos que se especifique otra cosa, "uno" o "una" significa "uno o más".

20 Se dan a conocer compuestos de tiazolida que presentan una fórmula (I)



25 en la que R₁-R₆ presentan los significados expuestos anteriormente. En algunas formas de realización, R₁, R₂, R₃, R₄ o R₅ es un -OS(O₂)R_x, en el que R_x es alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R₁, R₂, R₃, R₄ o R₅ es -OSO₂-CH₃.

En algunas formas de realización, uno de R₆ o R₉ es H y el otro es un -SO₂CH₃, -SO₂Et, -SO₂iPr, -CH₂SO₂Me, -NHSO₂Me o -SO₂-ciclopropilo.

30 Los compuestos dados a conocer incluyen 2-benzamido-5-metilsulfoniltiazolidas, 2-benzamido-4-metilsulfoniltiazolidas y metanosulfonatos de 2-(tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo.

35 En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (I), R₁ se elige de H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, un NO₂, (CH₂)₀₋₂-COOR_b, NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c, (CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d, SR_e, PO(OH)(OH)₀₋₁ y un SO₂CH₃; R₂ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, un NO₂, (CH₂)₀₋₂-COOR_b, NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c, (CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en la que R₆ es H o un SO₂CH₃; en los que el alquilo, el alqueno y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I; y en la que si R₁ es un SO₂CH₃, entonces R₆ es H; y si R₆ es un SO₂CH₃ entonces R₁ no es SO₂CH₃.

40 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I), en la que: R₁ through R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, NO₂, (CH₂)₀₋₂-COOR_b, NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c, (CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en los que el alquilo, el alqueno y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I; y R₆ es un SO₂CH₃.

50 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I), en la que: R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, un NO₂, COOR_b, NH-CO-R_c, O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en los que el alquilo, el alqueno y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nueve

átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I; y R₆ es SO₂CH₃.

5 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I), en la que: R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, F, Cl, Br, I, OR_a, un NO₂, COOR_b, NH-CO-R_c, O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en los que el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nuevo átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I; y R₆ es SO₂CH₃.

10 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (1), los compuestos presentan la fórmula (I), en la que: R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), F, Cl, Br, I, un NO₂ y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H y alquilo (C₁-C₄); y en los que el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nuevo átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I. En formas de realización adicionales, los compuestos presentan la fórmula (I), en la que: R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), F, Cl, Br, I, un NO₂ y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H y alquilo (C₁-C₄); y R₆ es un SO₂CH₃.

20 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (1), en la que: R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, F, Cl, Br, I, un NO₂ y PO(OH)(OH)₀₋₁; y R₆ es un SO₂CH₃.

25 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I), en la que R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₆), F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, NO₂, COOR_b, NHCO-R_c, O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se eligen de H y alquilo (C₁-C₆); y R₆ es SO₂CH₃.

30 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I), en la que: R₁ es un -OS(O₂)R_x, en el que R_x es alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; R₂ a R₆ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, NO₂, (CH₂)₀₋₂-COOR_b, NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c, (CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en los que el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I.

35 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I) en la que: R₁ es un -OS(O₂)R_x, en el que R_x es alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; R₂ a R₆ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, un NO₂, COOR_b, NH-CO-R_c, O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en los que el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nuevo átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I.

45 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I) en la que: R₁ es -OS(O₂)CH₃; R₂ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, F, Cl, Br, I, OR_a, NO₂, COOR_b, NH-CO-R_c, O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y (CH₂)₀₋₂-fenilo; en los que el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I; y R₆ es H.

50 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I) en la que: R₁ es un -OS(O₂)CH₃; R₂ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), F, Cl, Br, I, NO₂ y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H y alquilo (C₁-C₄); y en los que el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en cada caso presentan desde cero hasta nuevo átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I; y R₆ es H.

55 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I) en la que: R₁ es un -OS(O₂)CH₃; R₁ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₄), F, Cl, Br, I, NO₂ y PO(OH)(OH)₀₋₁; en los que R_a a R_e, cada uno independientemente entre sí, se elige de H y alquilo (C₁-C₄); y R₆ es H.

60 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I) en la que: R₁ es un -OS(O₂)CH₃; R₂ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, F, Cl, Br, I, NO₂ y PO(OH)(OH)₀₋₁; y R₆ es H.

65 En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (I), los compuestos presentan la fórmula (I) en la que: R₁ es -OS(O₂)CH₃; R₂ a R₅ se eligen, cada uno independientemente entre sí, de H, alquilo (C₁-C₆), F, Cl, Br, I,

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-OR}_a$, NO_2 , COOR_b , NH-CO-R_c , O-CO-R_d , SR_e y PO(OH)(OH)_{0-1} ; y en los que R_a a R_e , cada uno independientemente entre sí, se eligen de H y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); y R_6 es H.

5 En las fórmulas para los compuestos dados a conocer, $(\text{CH}_2)_{0-2}$ representa un enlace cuando el subíndice es cero, (CH_2) cuando el subíndice es 1 y CH_2CH_2 cuando el subíndice es 2. De manera similar, el término $(\text{CH}_2)_{0-2}$ en, por ejemplo, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-COX}$ representa CO-X , $\text{CH}_2\text{-CO-X}$ y $(\text{CH}_2)_2\text{-CO-X}$. Otros mencionan $(\text{CH}_2)_{0-2}$ y términos similares, tales como $(\text{CH}_2)_{0-1}$, $(\text{CH}_2)_{1-2}$, etc. El significado de cada término podría determinarlo fácilmente un experto habitual.

10 Los compuestos dados a conocer incluyen compuestos de fórmula (I), sales y solvatos de los mismos. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención puede ser una sal de un solvato.

15 El término "sales" se utiliza en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término sales incluye sales de hidrógeno y sales de hidróxido con iones del presente compuesto. En algunas formas de realización, el término sal puede ser una subclase denominada sales farmacéuticamente aceptables, que son sales de los presentes compuestos que presentan una actividad farmacológica y que no son indeseables biológicamente ni de otra forma. En todas las formas de realización, las sales pueden formarse con ácidos, tales como, sin limitación, hidrógeno, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicero-fosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietano-sulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, tiocianato, tosilato y undecanoato. En todas las formas de realización, las sales pueden formarse con bases, tales como, sin limitación, hidróxido, sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, magnesio, sales de aluminio, sales con bases orgánicas tales como amoniaco, metilamina, dietilamina, etanolamina, diciclohexilamina, N-metil morfolina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes que incluyen haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo.

30 El término "sal terapéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite; que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin excesiva toxicidad, irritación y respuesta alérgica; que son acordes con una razón de beneficio/riesgo razonable; y que son eficaces para su utilización prevista. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonate (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, grupos básicos en los compuestos de la presente invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. También pueden formarse sales mediante coordinación de los compuestos con un ión de metal alcalino o alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos de los compuestos de la presente invención y similares.

55 Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxilo, fenol o similar con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metil morfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

60 El término "solvatos" se utiliza en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término solvatos incluye hidratos formados cuando un compuesto de la presente invención contiene una o más moléculas de agua unidas.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva los siguientes términos presentan los significados indicados:

El término “acilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$. Los ejemplos de grupos acilo incluyen radicales formilo, alcanóilo y aroilo.

5 El término “acilamino” engloba un radical amino sustituido con un grupo acilo. Un ejemplo de un radical “acilamino” es acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

10 El término “alquenilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, cadena ramificada y cíclico que presenta uno o más dobles enlaces y que contiene de desde 2 hasta 20, preferiblemente de 2 a 6, átomos de carbono. El término “grupos alquenilo” se utiliza en su sentido más amplio. Alquenileno se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido a dos o más posiciones tales como etenileno [$-CH=CH-$], [$-C::C-$]. Por ejemplo, grupos alquenilo (C_2-C_8) engloba cadenas hidrocarbonadas lineales, ramificadas y cíclicas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono que presentan al menos un doble enlace. Los ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, iso-propenilo, butenilo, iso-butenilo, sec-butenilo, terc-butenilo, n-pentenilo, n-hexenilo, y similares, a menos que se indique otra cosa.

20 El término “alcoxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, en el que el término alquilo es tal como se define más adelante. Los ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, y similares.

25 El término “alcoxialcoxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a uno o más grupos alcoxilo unidos al resto molecular original a través de otro grupo alcoxilo. Los ejemplos incluyen etoxietoxilo, metoxipropoxietoxilo, etoxipentoxietoxietoxilo y similares.

30 El término “alcoxialquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo. El término “alcoxialquilo” también engloba grupos alcoxialquilo que presentan uno o más grupos alcoxilo unidos al grupo alquilo, es decir, formando grupos monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

35 El término “alcoxicarbonilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos “alcoxicarbonilo” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

40 El término “alcoxicarbonilalquilo” comprende radicales que presentan “alcoxicarbonilo”, tal como se definió anteriormente, sustituido en un radical alquilo. Radicales alcoxicarbonilalquilo más preferidos son “alcoxicarbonilalquilo inferior” que presentan radicales alcoxicarbonilo inferior tal como se definieron anteriormente unidos a de una a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alcoxicarbonilalquilo inferior incluyen metoxicarbonilmetilo.

45 El término “alquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene desde 1 hasta e incluyendo 20, preferiblemente de 1 a 10, y más preferiblemente de 1 a 6, átomos de carbono. El término “grupos alquilo” se utiliza en su sentido más amplio. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares. Por ejemplo, los grupos O-alquilo (C_1-C_8) comprenden los grupos O-alquilo (C_1-C_8) lineales así como los grupos O-alquilo (C_1-C_8) ramificados. Para otro ejemplo, el término comprende grupos cicloalquilo, como por ejemplo, los grupos alquilo (C_1-C_8) comprenden los grupos cicloalquilo (C_3-C_8).

50 El término “alquileno”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido a dos o más posiciones, tal como metileno ($-CH_2-$).

55 El término “alquilamino”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo.

60 El término “alquilaminocarbonilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilamino unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen N-metilaminocarbonilo y N,N-dimetilcarbonilo.

65 Los términos “alquilcarbonilo” y “alcanóilo”, tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo.

El término “alquilideno”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo

alqueno en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alqueno.

5 El término "alquilsulfonilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, butilsulfonilo y hexilsulfonilo.

10 El término "alquilsulfonilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen metanosulfonilo, etanosulfonilo, terc-butanosulfonilo, y similares.

15 El término "alquiltio", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tioéter (R-S-) en el que el término alquilo es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de radicales alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, etoxietiltio, metoxipropoxietiltio, etoxipentoxietiltio, y similares.

20 El término "alquiltioalquilo" comprende radicales alquiltio unidos a un radical alquilo. Los radicales alquiltioalquilo incluyen radicales "alquiltioalquilo inferior" que presentan radicales alquilo de una a seis átomos de carbono y un radical alquiltio tal como se describió anteriormente. Los ejemplos de tales radicales incluyen metiltiometil.

25 El término "alquinilo", tal como se utiliza en la presente memoria en su sentido más amplio, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, cadena ramificada y a radicales hidrocarbonados insaturados cíclicos que presentan uno o más triples enlaces y que contienen desde 2 hasta 20, preferiblemente desde 2 hasta 6, más preferiblemente desde 2 hasta 4, átomos de carbono. "Alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido a dos posiciones tales como etinileno ($-C::C-$, $-C\equiv C-$). Por ejemplo, grupos alquinilo (C_2-C_8) engloba cadenas hidrocarbonadas lineales, ramificadas y cíclicas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono que presentan al menos un triple enlace, y el término incluye pero no se limita a sustituyentes tales como etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, 4-metoxipentin-2-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, hexin-3-ilo, 3,3-dimetilbutin-1-ilo, y similares, a menos que se indique otra cosa.

30 El término "amido", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino tal como se describe a continuación unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo. El término "C-amido" tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)-NR_2$ con R tal como se define en la presente memoria. El término "N-amido" tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)NH-$, con R tal como se define en la presente memoria.

35 El término "amino", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en el que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno y heterocicloalquilo, en los que el arilo, la parte de arilo del arilalqueno, el arilalquilo, el heteroarilo, la parte de heteroarilo del heteroarilalqueno y el heteroarilalquilo, el heterociclo, y la parte de heterociclo del heterocicloalqueno y el heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxilo, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y oxo.

40 El término "aminoalquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo. Los ejemplos incluyen aminometilo, aminoetilo y aminobutilo. El término "alquilamino" indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo. Grupos "alquilamino" adecuados pueden estar mono o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

45 Los términos "aminocarbonilo" y "carbamoilo", tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo carbonilo sustituido con amino, en el que el grupo amino puede ser un grupo amino primario o secundario que contienen sustituyentes seleccionados de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

50 El término "aminocarbonilalquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical aminocarbonilo unido a un radical alquilo, tal como se describió anteriormente. Un ejemplo de tales radicales es aminocarbonilmetil. El término "amidino" indica un radical $-C(NH)NH_2$. El término "cianoamidino" indica un radical $-C(N-CN)NH_2$.

55 El término "aralqueno" o "arilalqueno", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo alqueno.

60 El término "aralcoxilo" o "arilalcoxilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a

un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo alcoxilo.

El término “aralquilo” o “arilalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo.

5 El término “aralquilamino” o “arilalquilamino”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular original a través de un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con hidrógeno.

10 El término “aralquilideno” o “arilalquilideno”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilideno.

El término “aralquiltio” o “arilalquiltio”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre.

15 El término “aralquinilo” o “arilalquinilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquinilo.

20 El término “aralcoxicarbonilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical de fórmula aralquil-O-C(O)- en el que el término “aralquilo” presenta el significado facilitado anteriormente. Los ejemplos de un radical aralcoxicarbonilo son benciloxicarbonilo (Z o Cbz) y 4-metoxifenilmetoxicarbonilo (MOS).

25 El término “aralcanoilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoilo, 4-aminohidrocinamoilo, 4-metoxihidrocinamoilo, y similares. El término “aroilo” se refiere a un radical acilo derivado de un ácido arilcarboxílico, presentando “arilo” el significado facilitado a continuación. Los ejemplos de tales radicales aroilo incluyen benzoilo o naftoilo sustituido o no sustituido tal como benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-carboxibenzoilo, 4-(benciloxicarbonil)benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, 6-carboxi-2-naftoilo, 6-(benciloxicarbonil)-2-naftoilo, 3-benciloxi-2-naftoilo, 3-hidroxi-2-naftoilo, 3-(benciloxiformamido)-2-naftoilo, y similares.

35 El término “arilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera colgante o pueden estar condensados. El término “aril” comprende radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno, fenantrilo y bifenilo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos definidos en la presente memoria.

40 El término “arilamino” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto original a través de un grupo amino, tal como N-fenilamino, y similares.

Los términos “arilcarbonilo” y “aroilo”, tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

45 El término “ariloxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término “arilsulfonilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un grupo sulfonilo.

50 El término “ariltio”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre.

55 Los términos “carboxi” o “carboxilo”, ya se utilicen solos o con otros términos, tales como “carboxialquilo”, indican $-CO_2H$.

Los términos “benzo” y “benz”, tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

60 El término “O-carbamilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-OC(O)NR$, con R tal como se define en la presente memoria.

El término “unido a C” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a cualquier sustituyente que esté unido al resto molecular original a través de un enlace carbono-carbono.

65 El término “N-carbamilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo

ROC(O)NH-, con R tal como se define en la presente memoria.

El término “carbonato” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(=O)OR, con R tal como se define en la presente memoria.

5 El término “carbonilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, cuando solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.

10 El término “carboxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a -C(O)OH o el “carboxilato” correspondiente tal como un derivado de sal de ácido carboxílico o un derivado de éster. Un grupo “O-carboxilo” se refiere a un grupo RC(O)O-, en el que R es tal como se define en la presente memoria. Un grupo “C-carboxilo” se refiere a grupos -C(O)OR en los que R es tal como se define en la presente memoria.

15 El término “ciano”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -CN.

20 El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en el que cada resto cíclico contiene desde 3 hasta 12, preferiblemente de tres a siete, miembros de anillo de átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillos benzocondensados que está opcionalmente sustituido tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. “Bicíclico” y “tricíclico” tal como se utilizan en la presente memoria pretenden incluir tanto sistemas de anillos condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno así como el tipo multicíclico (de múltiples centros) saturado o parcialmente insaturado. Este último tipo de isómero se ejemplifica en general mediante biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor y biciclo[3,2,1]octano.

30 El término “cicloalqueno”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente insaturado en el que cada resto cíclico contiene desde 3 hasta 12, preferiblemente de cinco a ocho, miembros de anillo de átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillos benzocondensados que está opcionalmente sustituido tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos de tales radicales cicloalqueno incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, ciclooctadienilo, -1H-indenilo y similares.

35 El término “cicloalquilalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilbutilo y similares.

40 El término “cicloalquenalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con un radical cicloalqueno tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de tales radicales cicloalquenalquilo incluyen 1-metilciclohex-1-enil-, 4-etilciclohex-1-enil-, 1-butilciclopent-1-enil-, 3-metilciclopent-1-enil- y similares.

45 El término “éster”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboniloxilo -(C=O)O- que forma un puente entre dos restos unidos en átomos de carbono. Los ejemplos incluyen benzoato de etilo, cinamato de n-butilo, acetato de fenilo y similares.

50 El término “éter”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxilo que forma un puente entre dos restos unidos en átomos de carbono.

El término “halo”, o “halógeno”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

55 El término “haloalcoxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

60 El término “haloalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que presente el significado tal como se definió anteriormente en el que uno o más hidrógenos se reemplazan por un halógeno. Se engloban específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede presentar o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o bien flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden presentar dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Haloalquileno” se refiere a un grupo halohidrocarbilo unido a dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-),

difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares. Los ejemplos de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluorodecilo y similares.

5 El término "heteroalquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, estable, o combinaciones del mismo, completamente saturado o que contiene desde 1 hasta 3 grados de insaturación, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S puede(n) estar colocado(s) en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

15 El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros, en el que al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en N, O y S, y los átomos de anillo restantes son carbono. Los anillos de cinco miembros presentan dos dobles enlaces y los anillos de seis miembros presentan tres dobles enlaces. Los grupos heteroarilo se conectan con el grupo molecular original a través de un átomo de nitrógeno o carbono sustituible en el anillo. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que un anillo de heteroarilo se condensa con un grupo arilo, tal como se define en la presente memoria, un grupo heterociclo, tal como se define en la presente memoria, o un grupo heteroarilo adicional. Heteroarilos se ejemplifican mediante benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, furilo, imidazolilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.], tetrazolilo [por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.], oxazolilo, isoxazolilo, purinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.], piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirroloilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tetrazolilo, triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos definidos en la presente memoria.

30 Los ejemplos de grupos heteroarilo preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirroloilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo e isoxazolilo.

35 El término "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo.

El término "heteroaralquenilo" o "heteroarilalquenilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquenilo.

40 El término "heteroaralcoxilo" o "heteroarilalcoxilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original a través de un grupo alcoxilo.

El término "heteroaralquilideno" o "heteroarilalquilideno", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilideno.

45 El término "heteroariloxilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "heteroarilsulfonilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original a través de un grupo sulfonilo.

50 Los términos "heterocicloalquilo" y, de manera intercambiable, "heterociclo", tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren cada uno a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene al menos uno, preferiblemente de 1 a 4, y más preferiblemente de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo, en el que cada heteroátomo mencionado puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que hay preferiblemente de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo, más preferiblemente de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo, y lo más preferiblemente de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillos benzocondensados y condensados carbocíclicos; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo de heterociclo se condensa con un grupo arilo, tal como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo adicional. Se ejemplifican grupos heterociclo de la invención mediante aziridinilo, azetidinoilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinoililo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1',3]oxazol[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíba específicamente.

- El término “heterocicloalquenilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo unido al resto molecular original a través de un grupo alquenilo.
- 5 El término “heterocicloalcoxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo unido al grupo molecular original a través de un átomo de oxígeno.
- 10 El término “heterocicloalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo tal como se definió anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical heterociclo tal como se definió anteriormente, tal como pirrolidinilmetilo, tetrahidrotienilmetilo, piridilmetilo y similares.
- El término “heterocicloalquilideno”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilideno.
- 15 El término “hidrazinilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos mediante un enlace sencillo, es decir, -N-N-.
- El término “hidroxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -OH.
- 20 El término “hidroxialquilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que presenta de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.
- 25 El término “hidroxialquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxilo unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo.
- El término “imino”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N-.
- 30 El término “iminohidroxilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.
- La expresión “en la cadena principal” se refiere a la cadena de átomos de carbono contiguos o adyacentes más larga que comienza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de esta invención.
- 35 El término “isocianato” se refiere a un grupo -NCO.
- El término “isotiocianato” se refiere a un grupo -NCS.
- 40 La expresión “cadena lineal de átomos” se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.
- El término “inferior”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, significa que contiene desde 1 hasta e incluyendo 6 átomos de carbono.
- 45 El término “mercaptoalquilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo R'SR-, en el que R y R' son tal como se definen en la presente memoria.
- 50 El término “mercaptomercaptilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RSR'S-, en el que R es tal como se define en la presente memoria.
- El término “mercaptilo” tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, en el que R es tal como se define en la presente memoria.
- 55 El término “nulo” se refiere a un par de electrones solitarios.
- El término “nitro”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.
- 60 El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo precedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo “opcionalmente sustituido” pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o subconjuntos designados de los mismos, solos o en combinación: hidrógeno, carbonilo (oxo), carboxilo, carboxilato de alquilo inferior, carbonato de alquilo inferior, carbamato de alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, amido, ciano, hidrazinilo, hidrazinilcarbonilo, alquilhidrazinilo, dialquilhidrazinilo, arilhidrazinilo, heteroarilhidrazinilo, nitro, tiol, ácido sulfónico, sililo trisustituido, urea, acilo, aciloxilo, acilamino, aciltio, alquilo inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquiloxilo inferior, alcóxialquilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, alquenilo inferior, alquenilamino inferior, dialquenilamino
- 65

inferior, alquenióxido inferior, alqueniilitio inferior, alqueniilsulfonilo inferior, alqueniilo inferior, alqueniilamino inferior, dialqueniilamino inferior, alqueniilóxido inferior, alqueniilitio inferior, alqueniilsulfonilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquiloóxido inferior, cicloalquilamino inferior, cicloalquilitio inferior, cicloalquilsulfonilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilalquiloóxido inferior, cicloalquilalquilamino inferior, cicloalquilalquilitio inferior, cicloalquilalquilsulfonilo inferior, arilo, arilóxido, arilamino, arilitio, arilsulfonilo, arilalquilo, arilalquiloóxido, arilalquilamino, arilalquilitio, arilalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilóxido, heteroarilamino, heteroarilitio, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloóxido, heteroarilalquilamino, heteroarilalquilitio, heteroarilalquilsulfonilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloóxido, heterocicloalquilamino, heterocicloalquilitio, heterocicloalquilsulfonilo, haloalquilo inferior, haloalqueniilo inferior, haloalqueniilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxilo inferior, haloalcoxilo inferior, y acilóxido inferior. Dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros condensado que consiste en de cero a tres heteroátomos, formando por ejemplo metilendioóxido o etilendioóxido. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel en cualquier punto entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Cuando se mencionan sustituyentes sin calificación en cuanto a la sustitución, se engloban formas tanto sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", está prevista específicamente la forma sustituida. Todos los restos arilo, heteroarilo y heterociclo colgantes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos enumerados anteriormente.

Los términos "oxi" u "oxa", tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a -O-.

El término "oxo" tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un oxígeno con doble enlace =O.

El término "perhaloalcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

El término "perhaloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

El término "fosfonato" tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al grupo $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})(\text{OR}1)$.

El término "fosfinato" tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al grupo $-\text{P}(=\text{O})(\text{R})(\text{OR}1)$.

Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico" y "sulfónico", tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo $-\text{SO}_3\text{H}$ y se utiliza su anión como ácido sulfónico en la formación de sal.

El término "sulfanilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S y -S-.

El término "sulfiniilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.

El término "sulfonilo", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-\text{SO}_2-$

El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ con R tal como se define en la presente memoria.

El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2$, con R tal como se define en la presente memoria.

Los términos "tia" y "tio", tal como se utilizan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en el que el oxígeno se reemplaza por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, concretamente sulfiniilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

El término "tioéter", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo tio que forma un puente entre dos restos unidos en átomos de carbono.

El término "tiol", tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

El término "tiocarbonilo", tal como se utiliza en la presente memoria, cuando solo incluye tioformil-C(S)H y en combinación es un grupo -C(S)-.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $\text{ROC(S)NH}-$, con R tal como se define en la presente memoria.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-\text{OC(S)NR}$, con R tal como se define en la presente memoria.

El término “tiocianato” se refiere a un grupo -CNS.

El término “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2NR-$ con X siendo un halógeno y R tal como se define en la presente memoria.

5

El término “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2-$ en el que X es un halógeno.

El término “trihalometoxilo” se refiere a un grupo X_3CO- en el que X es un halógeno.

10 El término “sililo trisustituido”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos enumerados en la presente memoria en la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

15 El término “urea”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-N(R)C(=O)N(R)(R)$, con R tal como se define en la presente memoria.

20 El término “alquilo” se utiliza en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término se refiere a cadenas hidrocarbonadas saturadas ramificadas, no ramificadas y cíclicas que comprenden un número designado de átomos de carbono. Por ejemplo, el O-alquilo (C_1-C_8) comprende el O-alquilo (C_1-C_8) lineal así como el O-alquilo (C_1-C_8) ramificado. Para otro ejemplo, el término comprende cicloalquilo, como por ejemplo, el alquilo (C_1-C_8) comprende el cicloalquilo (C_3-C_8). En todas las formas de realización, el término incluye pero no se limita a sustituyentes tales como metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, nhexilo, y similares, a menos que se indique otra cosa.

25 El término “alqueno” se utiliza en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término alqueno se refiere a cadenas hidrocarbonadas insaturadas ramificadas, no ramificadas y cíclicas que comprenden un número designado de átomos de carbono. Por ejemplo, alqueno (C_2-C_8) engloba cadenas hidrocarbonadas lineales, ramificadas y cíclicas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono que presentan al menos un doble enlace, y el término incluye pero no se limita a sustituyentes tales como etenilo, propenilo, iso-propenilo, butenilo, iso-butenilo, sec-butenilo, terc-butenilo, n-pentenilo, n-hexenilo, y similares, a menos que se indique otra cosa.

30 El término “alquino” se utiliza en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término alquino se refiere a cadenas hidrocarbonadas insaturadas ramificadas, no ramificadas y cíclicas que comprenden un número designado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquino (C_2-C_8) engloba cadenas hidrocarbonadas lineales, ramificadas y cíclicas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono que presentan al menos un triple enlace, y el término incluye pero no se limita a sustituyentes tales como etinilo, propinilo, butenilo, n-pentinilo y homólogos ramificados, n-hexinilo y homólogos ramificados, y similares, a menos que se indique otra cosa.

35 El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a anillos heterocíclicos insaturados de 3 a 14 miembros, preferiblemente de 5 a 7 miembros en los que al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en O, S y N. Heteroarilo se ejemplifica mediante: grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 14 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.], tetrazolilo [por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.], etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.], etc.; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.] e isotiazolilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.] y similares. El término también engloba radicales en los que se condensan radicales heterocíclicos con radicales arilo. Los ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurilo, benzotienilo, y similares.

60 Por ejemplo, heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Los heteroarilos preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo e isoxazolilo.

65 En cualquier forma de realización de los compuestos de fórmula (I), R_2 a R_5 pueden ser iguales, pueden ser

diferentes, o algunos miembros de R₂ a R₅ pueden ser iguales mientras que los otros son diferentes. Cualquier combinación es posible.

5 En cualquier forma de realización de los compuestos de fórmula (I), o bien R₁ o bien R₆ es SO₂CH₃. Sin embargo, si R₁ es SO₂CH₃, entonces R₆ es H. En otra forma de realización, si R₆ es SO₂CH₃, entonces R₁ se elige de H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), fenilo, F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, un NO₂, (CH₂)₀₋₂-COOR_b, NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c, (CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d; SR_e y PO(OH)(OH)₀₋₁.

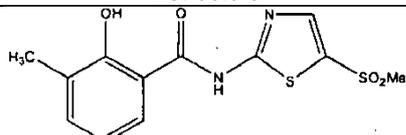
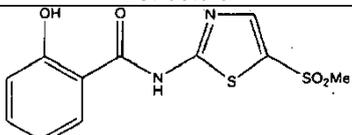
10 En cualquier forma de realización de los compuestos de fórmula (I) en la que R₆ es SO₂CH₃, R₁ y/o R₅ pueden ser independientemente un grupo o átomo distinto de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, R₁ y/o R₅ pueden elegirse independientemente de alquilo (C₁-C₈), F, Cl, Br, I, (CH₂)₀₋₂-OR_a, (CH₂)₀₋₂-CO-R_f, (CH₂)₀₋₂-COOR_g, (CH₂)₀₋₂-CO-NR_hR_i, O-(CH₂)₀₋₂-CO-OR_k, (CH₂)₀₋₂-O-COR_u y (CH₂)₀₋₂PO(OR_v)(OR_w)₀₋₁. En cualquier forma de realización, R₁ y/o R₅ pueden elegirse independientemente de OR_a, CO-R_f, COOR_g, CO-NR_hR_i, O-CO-OR_k, O-CO-R_u y PO(OR_v)(OR_w)₀₋₁.
 15 En algunas formas de realización, R₁ y/o R₅ pueden elegirse independientemente de OH, O-CO-CH₃, O-CO-CH₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃ y PO(OH)₂.R_a a R_k y R_m a R_u, cada uno independientemente entre sí, pueden elegirse de H, alquilo (C₁-C₈) y (CH₂)₁₋₂-fenilo. En cualquier forma de realización, R_a a R_k y R_m a R_u, cada uno independientemente entre sí, puede elegirse de H, alquilo (C₁-C₄) y fenilo. En cualquier forma de realización, R_a a R_k y R_m a R_u, cada uno independientemente entre sí, puede elegirse de H y alquilo (C₁-C₃). R_v y R_w, cada uno independientemente entre sí, puede elegirse de H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), (CH₂)₁₋₂-fenilo. En cualquier forma de
 20 realización, R_v y R_w, cada uno independientemente entre sí, puede elegirse de H, alquilo (C₁-C₄) y (CH₂)₁₋₂-fenilo. En cualquier forma de realización, R_v y R_w, cada uno independientemente entre sí, puede elegirse de H y alquilo (C₁-C₃).

25 En cualquier forma de realización de los compuestos de fórmula (I), alquilo, alqueno y alquino en cada caso pueden presentar, o no, desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I. En cualquier forma de realización, el fenilo en cada caso puede presentar, o no, desde cero hasta cinco átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I. En cualquier forma de realización, alquilo en cada caso puede presentar desde cero hasta cuatro átomos de H reemplazados por OH y/o NH₂. En cualquier forma de realización, fenilo en cada caso presenta desde
 30 cero hasta dos átomos de H reemplazados por NO₂ y/o (CH₂)₀₋₂-CO-alquilo (C₁-C₆) y/o (CH₂)₀₋₂-CO-alqueno (C₂-C₆) y/o (CH₂)₀₋₂-CO-alquino (C₂-C₆) y/o (CH₂)₀₋₂-CO-(CH₂)₀₋₂-fenilo. En cualquier forma de realización, el fenilo en cada caso puede presentar desde cero hasta dos átomos de H reemplazados por un NO₂ y/o CO-alquilo (C₁-C₃) y/o CO-(CH₂)₁₋₂-fenilo.

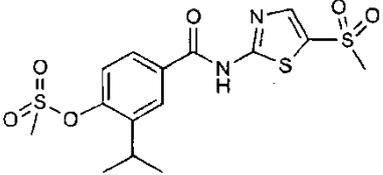
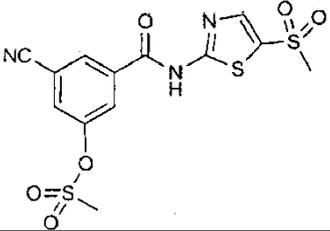
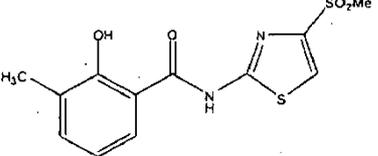
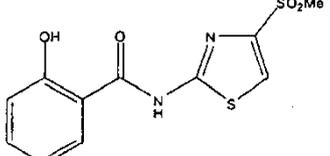
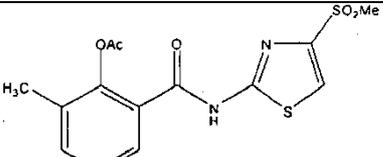
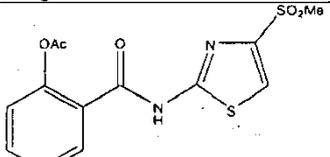
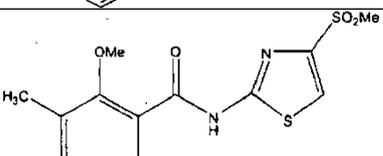
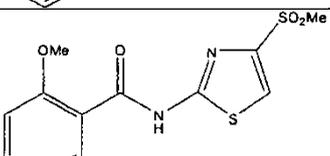
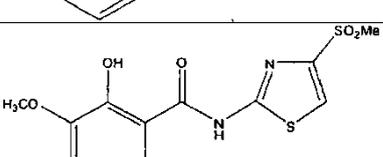
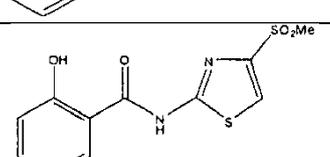
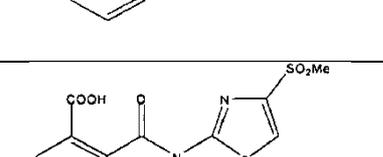
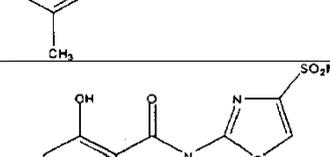
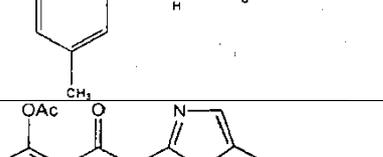
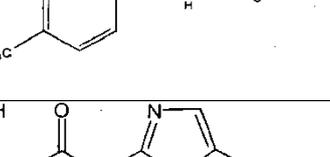
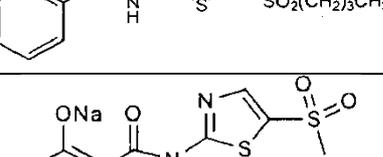
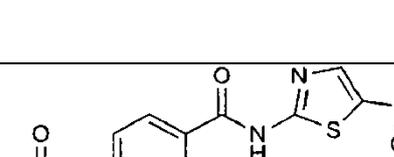
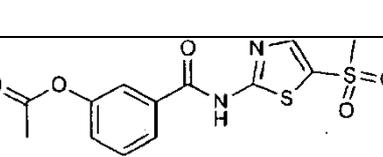
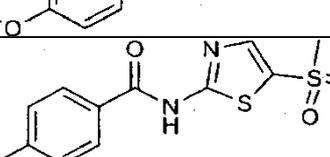
35 El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo precedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un conjunto designado particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalqueno inferior, haloalquino inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxilo, alcoxilo inferior, haloalcoxilo inferior, oxo, aciloxilo inferior, carbonilo, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, ariltio, alquilsulfino inferior, alquilsulfonilo inferior, arilsulfino inferior, arilsulfonilo inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SCH₃, CO₂CH₃, C(O)NH₂, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando metilendioxilo o etilendioxilo. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar
 45 no sustituido (por ejemplo, -CH₂CH₃), completamente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel en cualquier punto entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CF₃). Cuando se mencionan sustituyentes sin calificación en cuanto a la sustitución, se engloban formas tanto sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", está prevista específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, pueden definirse diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será tal como se define, a menudo inmediatamente tras la frase "opcionalmente sustituido con". El término "inferior" indica la presencia de no más de seis átomos de carbono.

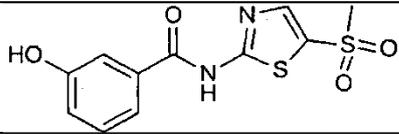
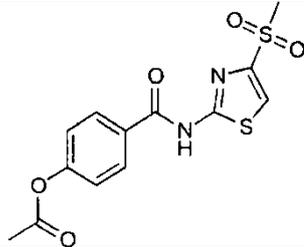
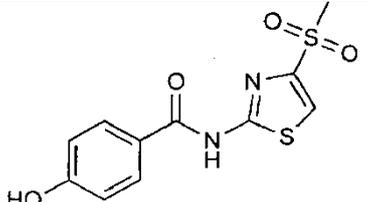
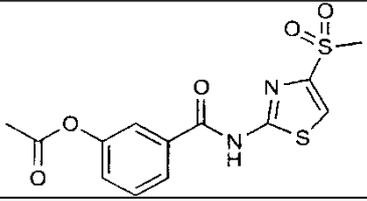
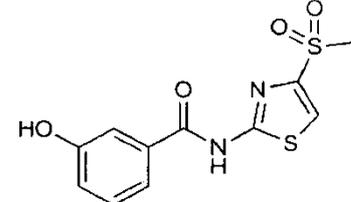
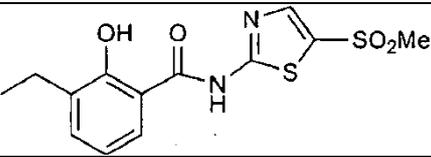
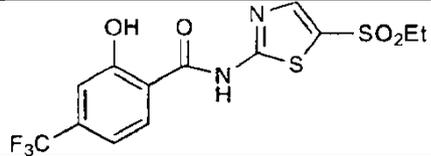
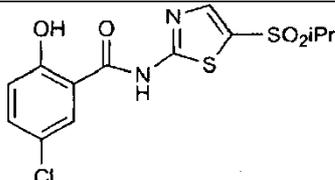
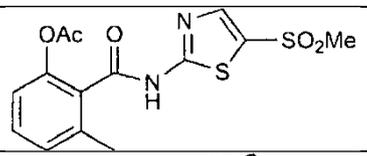
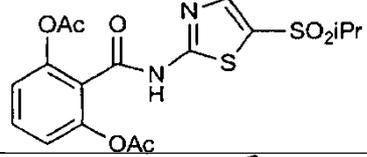
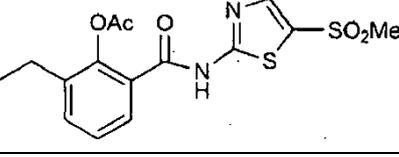
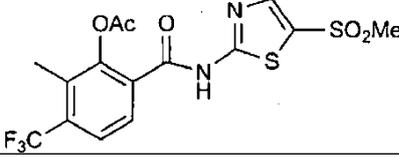
55 Los ejemplos de compuestos de la presente invención pueden incluir, pero sin limitar a los siguientes compuestos enumerados en la tabla 7 a continuación:

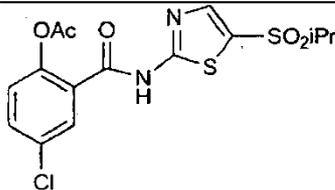
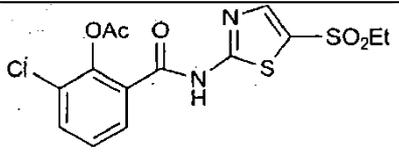
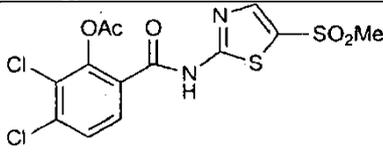
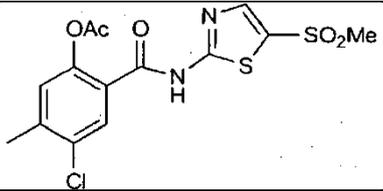
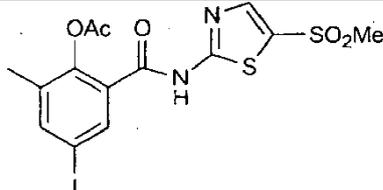
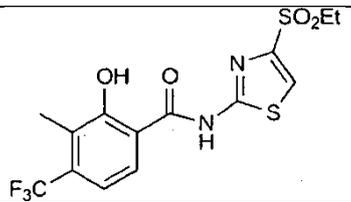
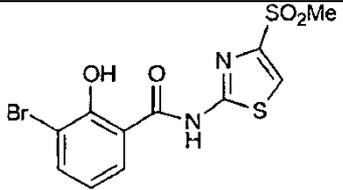
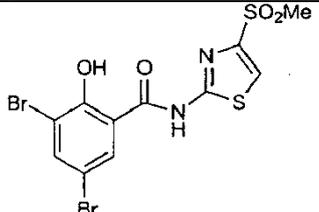
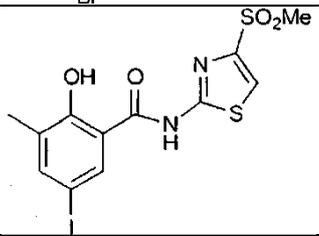
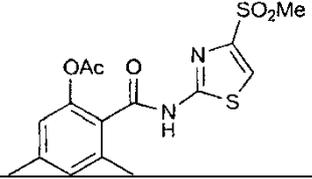
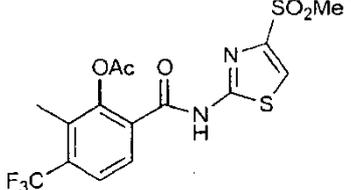
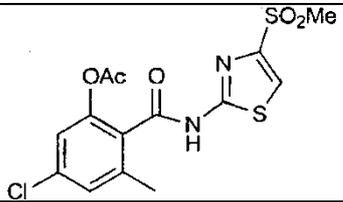
Tabla 7

Nº	Estructura	Nº	Estructura
1		6	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
15		16	
17		18	
		40	
47		48	

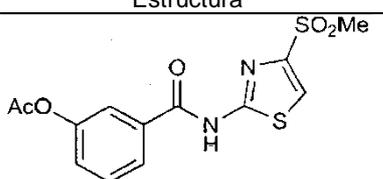
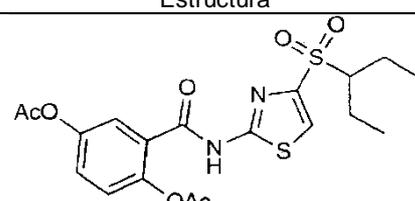
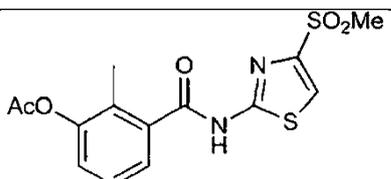
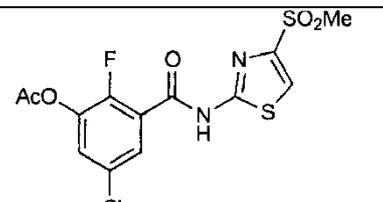
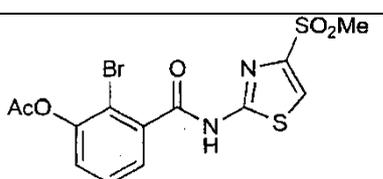
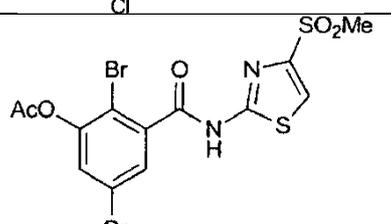
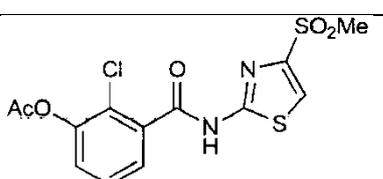
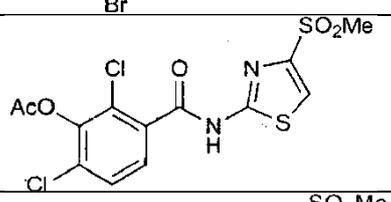
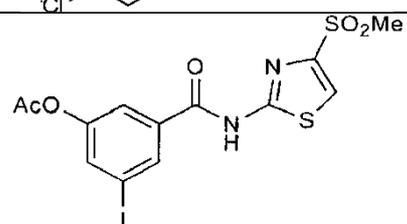
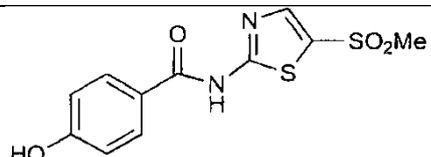
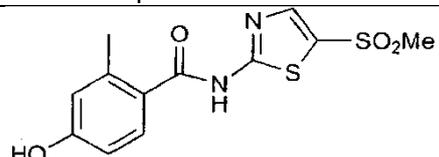
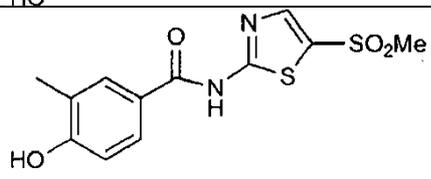
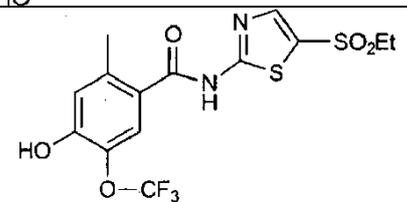
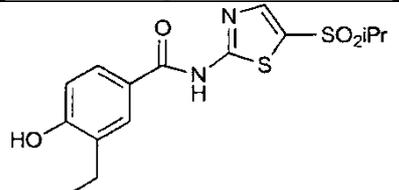
Nº	Estructura	Nº	Estructura
49		50	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
73		74	
75			
		78	
79		80	

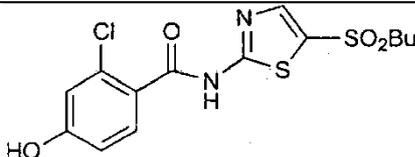
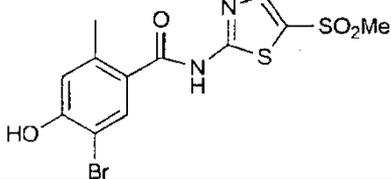
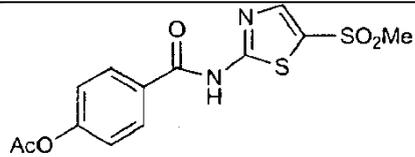
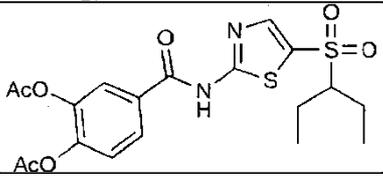
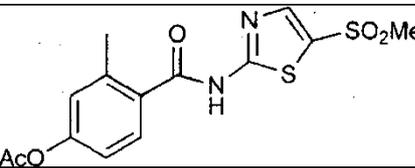
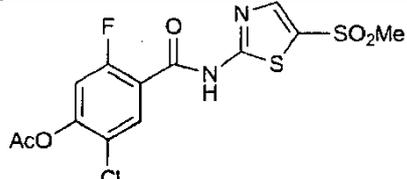
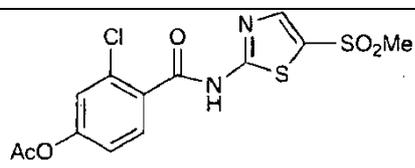
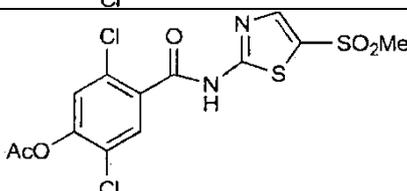
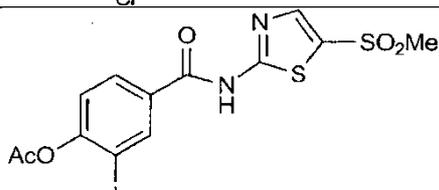
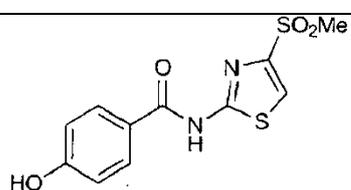
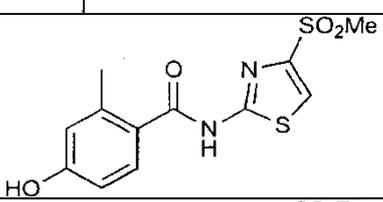
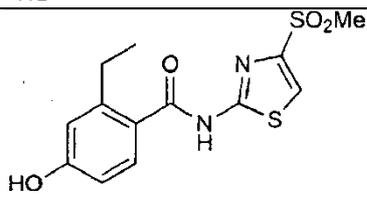
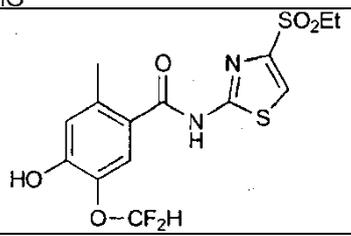
Nº	Estructura	Nº	Estructura
81			
83		84	
		86	
87			
		90	
91			
93			
		100	
101		102	
103			

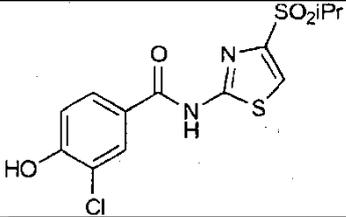
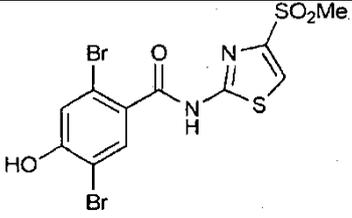
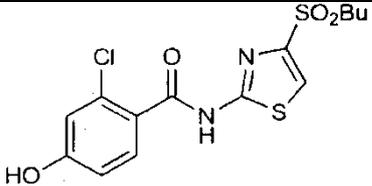
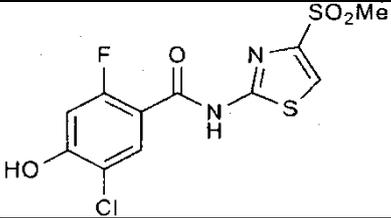
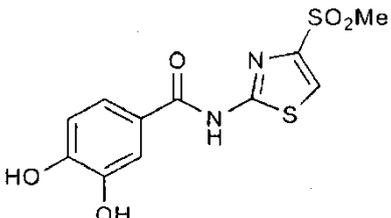
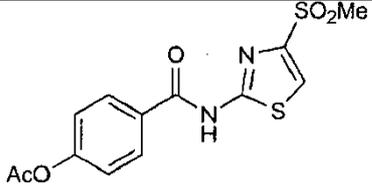
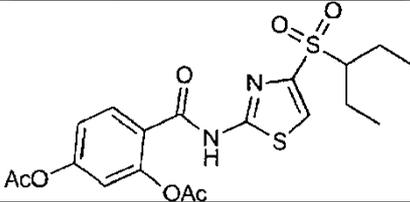
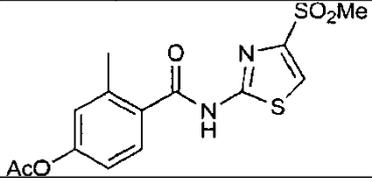
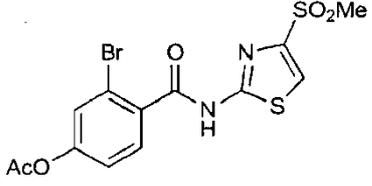
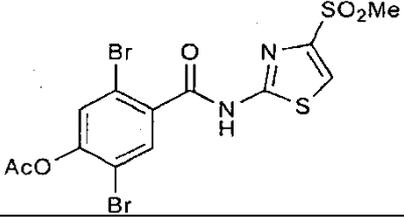
Nº	Estructura	Nº	Estructura
105		108	
109		110	
111			
		114	
117		118	
		122	
123			
		126	
127			

Nº	Estructura	Nº	Estructura
		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
		140	
143		146	
147		148	
149			

Nº	Estructura	Nº	Estructura
		152	
155		156	
		158	
159		160	
161		162	
		164	
		166	
167		168	
		170	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
171		172	
173			
		176	
177		178	
179		180	
		182	
183		184	
185		186	
		188	

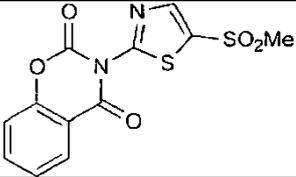
Nº	Estructura	Nº	Estructura
191			
		194	
195		196	
197			
		200	
203		204	
		206	
207		208	
209		210	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
		212	
		214	
215		216	
		218	
219		220	
221			
		224	
225		226	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
227		228	
		230	
		255	
256		257	
		259	
260			
262			
264		265	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
266		267	
268		271	
274		275	
276		277	
278			
280		281	
282		283	
286			
288		289	

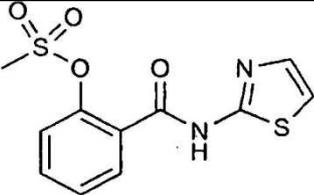
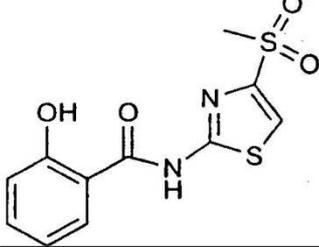
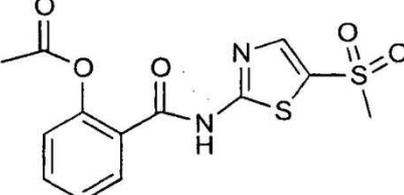
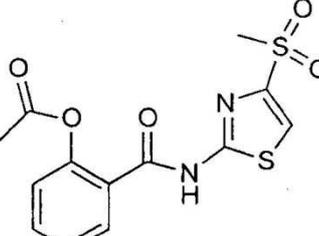
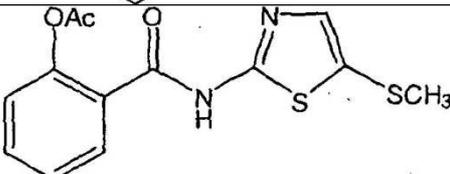
Nº	Estructura	Nº	Estructura
290		291	
292		293	
		295	
		297	
		299	
300		301	
304		303	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
306			

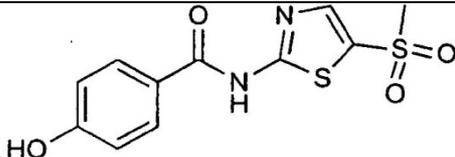
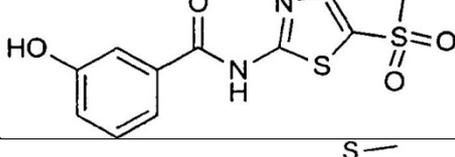
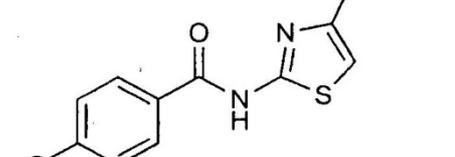
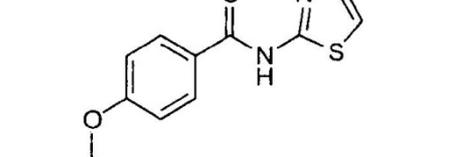
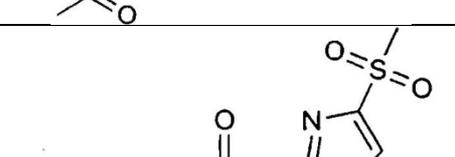
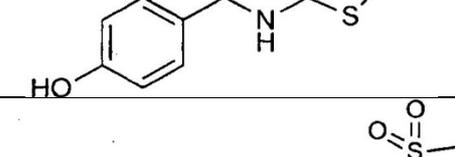
La tabla 8 designa los puntos de fusión de diversos compuestos.

Tabla 8

5

Compuesto nº	Estructura	Punto de fusión (°C)
11 <u>ejemplo comparativo</u>		185,5-187,8
6		282-283
60		223,5-225,6
7		173-175
62		175,6-178,8
69 <u>ejemplo comparativo</u>		145-147

Compuesto nº	Estructura	Punto de fusión (°C)
70 <u>ejemplo comparativo</u>		225-226
71 <u>ejemplo comparativo</u>		100-101
72 <u>ejemplo comparativo</u>		180-181
73		138-140
74		235-236
75		>300
76 <u>ejemplo comparativo</u>		193,5-195,5
77 <u>ejemplo comparativo</u>		135,2-136,2
78		279,6-280,6
79		186,5 (desc.)
80		252,5-255,5 (desc.)

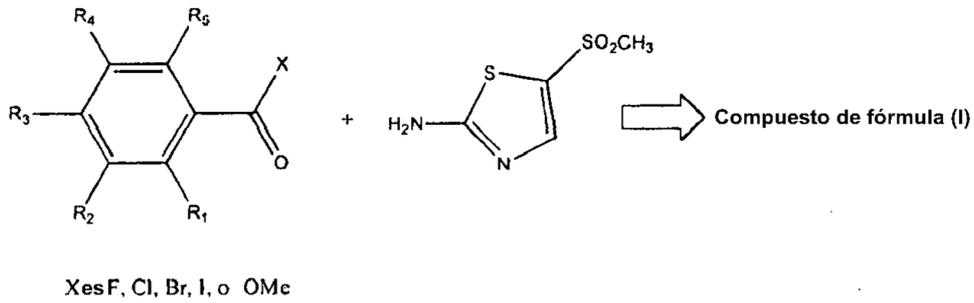
Compuesto nº	Estructura	Punto de fusión (°C)
		
81		271,1-272,3
82 <u>ejemplo comparativo</u>		185,7-188,7
83		242-246 (desc.)
84		253-255 (desc.)
86		209-212
87		258-259 (desc.)

Para los compuestos anteriores que presentan un metilsulfonilo (-SO₂CH₃), los inventores también prevén que en lugar del metilsulfonilo pueda utilizarse un resto seleccionado de -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH(CH₃)₂ y -SO₂-ciclopropilo.

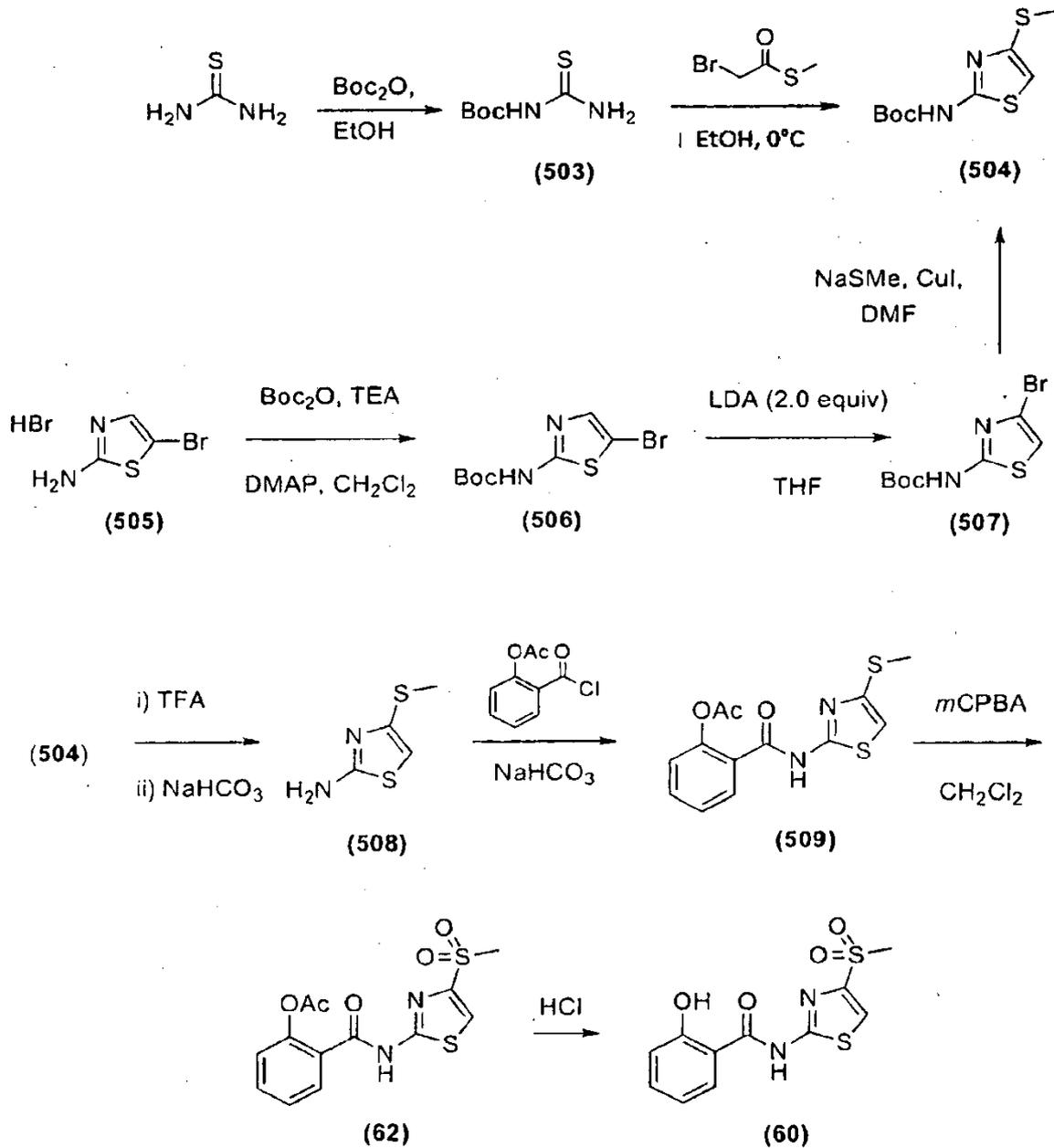
5

Un compuesto de la presente invención, en el que R₆ es SO₂CH₃, puede prepararse haciendo reaccionar un haluro de acilo con una amina en condiciones de reacción adecuadas. En algunas formas de realización, la reacción puede

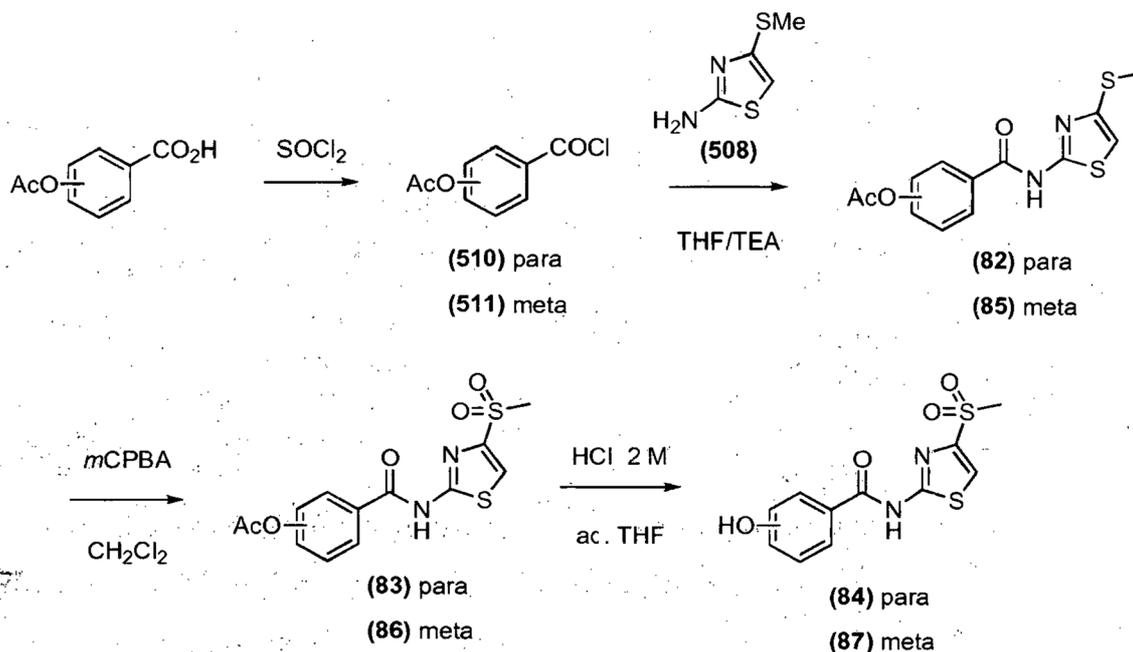
representarse genéricamente tal como sigue:



5 Otros compuestos de la presente invención también pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción:

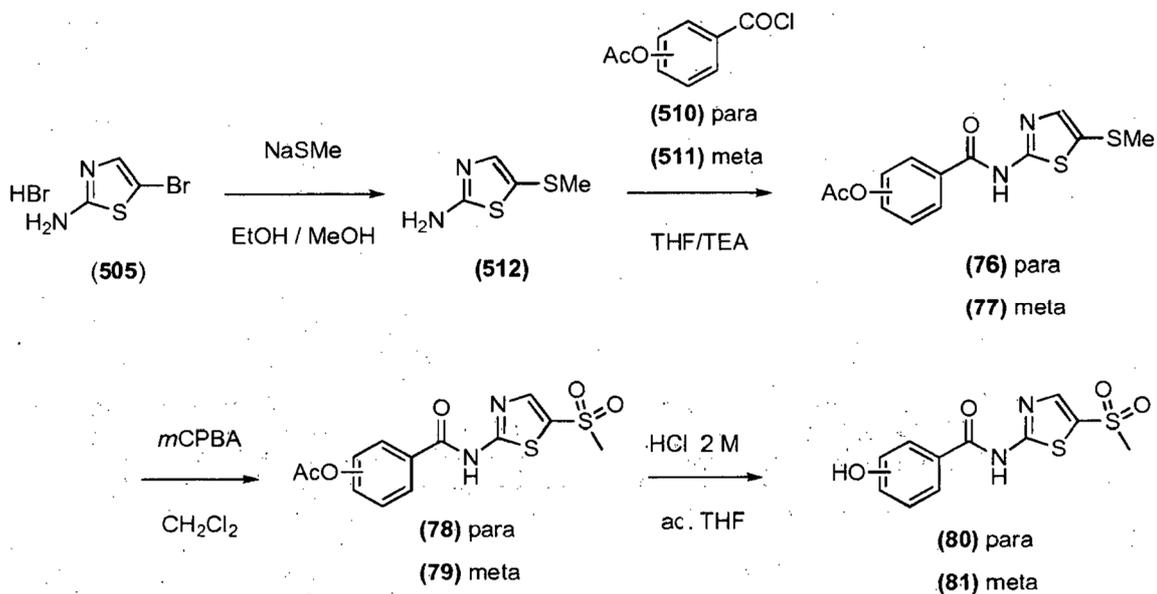


10 Los compuestos 2-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (60) y acetato de 2-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoyl]fenilo (62) pueden sintetizarse mediante el método descrito en el ejemplo 4.0. Otros compuestos de la presente invención también pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción:



5 Los compuestos acetato de 4-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (83), 4-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (84), acetato de 3-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (86) y 3-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (87), pueden sintetizarse mediante los métodos generales descritos en el ejemplo 5.0.

10 Además, también pueden prepararse compuestos de la presente invención según el siguiente esquema de reacción:



15 Los compuestos acetato de 4-[[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (78), acetato de 3-[[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (79), 4-hidroxi-N-[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (80) y 3-hidroxi-N-[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (81) pueden sintetizarse mediante los métodos generales descritos en el ejemplo 6.0.

Otros compuestos de la presente invención también pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción:

emulsión o una disolución o una suspensión en agua o aceite tal como aceite de maní, u otro líquido. Pueden prepararse formulaciones de disoluciones micelares no acuosas según el método dado a conocer en la patente US nº 5.169.846. Alternativamente, pueden fabricarse comprimidos, por ejemplo, realizando las siguientes etapas: granulación en húmedo; secado; y compresión. El recubrimiento de película puede realizarse generalmente con disolventes orgánicos.

En algunas formas de realización, el sujeto se elige de animales. En algunas formas de realización, el sujeto se selecciona de entre mamíferos. En algunas formas de realización, el sujeto se elige de animales de compañía, tales como ratones, perros, gatos, etc. En algunas formas de realización, el sujeto se elige de seres humanos.

En algunas formas de realización, las dosificaciones profilácticas o de tratamiento antiviral del compuesto de la presente invención pueden depender del peso del sujeto, y un experto habitual puede deducirlas sin excesiva experimentación mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se exponen para fines de ilustración y no se pretende que sean limitativos.

Los compuestos y las composiciones de la invención pueden administrarse de manera local o sistémica mediante cualquier medio conocido por un experto ordinario en la materia. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado en formulaciones de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral tal como se utiliza en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal o intraósea y técnicas de infusión. El protocolo de administración exacto variará dependiendo de diversos factores incluyendo la edad, el peso general, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; la determinación de procedimientos de administración específicos sería de rutina para un experto habitual en la materia.

Niveles de dosis del orden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de compuesto de principio activo son útiles en el tratamiento de los estados anteriores (por ejemplo, 0,1 mg/kg-día). En algunas formas de realización, las cantidades oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, y en otras formas de realización, las cantidades oscilan entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 mg/kg. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la actividad y la posible toxicidad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad de la enfermedad particular que está tratándose; y la forma de administración. Normalmente, los resultados de dosificación-efecto *in vitro* proporcionan orientación útil sobre las dosis apropiadas para la administración al paciente. También son útiles estudios en modelos animales. Se conocen bien en la técnica las consideraciones para determinar los niveles de dosis apropiados.

Puede utilizarse cualquier régimen de administración para regular el momento y la secuencia de la administración del fármaco y repetirse según sea necesario para efectuar el tratamiento. Tal régimen puede incluir múltiples usos o preadministración y/o coadministración y/o posadministración con alimento, líquido o agua.

La presente invención también se refiere a un kit, que comprende, en un compartimento, al menos una composición farmacéutica que comprende, en un portador farmacéuticamente aceptable, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunas formas de realización, el kit comprende además instrucciones por escrito para administrar la composición farmacéutica. En algunas formas de realización, las instrucciones por escrito para la administración se refieren a indicaciones indicadas en otra parte en esta divulgación. En algunas formas de realización, las instrucciones por escrito para la administración se refieren a un régimen de administración indicado en otra parte en esta divulgación.

El kit podría adoptar cualquier forma. A modo de ejemplo, un kit incluye uno o más recipientes para almacenar una composición farmacéutica. En algunas formas de realización, un recipiente contiene instrucciones por escrito para administrar la composición farmacéutica. En algunas formas de realización, un recipiente contiene el sustrato para las instrucciones por escrito para administrar la composición farmacéutica. En algunas formas de realización, las instrucciones por escrito para administrar la composición farmacéutica se fijan a un recipiente, por ejemplo, como en un recipiente para rellenar una receta que presenta algunas veces instrucciones por escrito fijadas sobre una superficie.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención puede presentar actividad antiviral selectiva. El término "antiviral selectiva" tal como se utiliza en la presente memoria significa que, a dosificaciones eficaces para la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral, la actividad es más antiviral que antibacteriana, antifúngica o antiparasitaria, y la flora intestinal del sujeto no se ve alterada a niveles esperados con antibióticos de amplio espectro. Por ejemplo, la dosificación eficaz para el tratamiento antiviral (por ejemplo, reducción de la carga viral al menos aproximadamente 2 veces) puede no reducir los niveles bacterianos, fúngicos o parasitarios en el intestino (por ejemplo, más de aproximadamente 2 veces).

Otras formas de realización de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención dada a conocer en la presente memoria. Se pretende que la memoria descriptiva y sus ejemplos se consideren como a modo de ejemplo sólo, indicándose el alcance y espíritu verdaderos de la invención por lo que se reivindica.

Ejemplos

1. Materiales y métodos

1.1 Materiales.

Se adquirieron lamivudina (LMV) y adefovir dipivoxil (ADV), y 2'-C-metil-citidina de Moraveck Biochemicals, Inc. (La Brea, CA, USA). Se adquirió interferón (IFN) alfa 2b humano recombinante de PBL Biomedical Laboratories (Piscataway, NJ, USA). Todos los demás compuestos de prueba (figura 1) los proporcionó Romark Laboratories, L.C. Se adquirió suero humano (inactivado por calor, de ambos sexos, lote BRH125374) de Bioreclamation, Inc. (Hicksville, NY).

1.2. Estudios con VHB.

1.2.1. Ensayos antivirales.

Se realizaron ensayos antivirales de VHB tal como se describió anteriormente (Korba y Gerin, 1992). En resumen, se mantuvieron cultivos confluentes de células 2.2.15 en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos (se requiere confluencia en este sistema de cultivo para lograr niveles altos, activos de replicación de VHB equivalentes a los observados en individuos con infección crónica (Sells, *et al.*, 1988; Korba y Gerin, 1992). Se trataron los cultivos con nueve dosis diarias consecutivas de los compuestos de prueba. Se evaluaron los niveles de ADN de VHB mediante hibridación de transferencia cuantitativa 24 h tras el último tratamiento. Se evaluó la citotoxicidad mediante la captación de colorante rojo neutro 24 h tras el último tratamiento.

1.2.2. Actividad contra mutantes de VHB resistentes a fármacos.

Se analizó la actividad contra mutantes de VHB resistentes a LMV (Allen *et al.*, 1998) y resistentes a ADV (Angus *et al.*, 2003) en un ensayo de 5 días utilizando un método de transfección transitoria tal como se describió anteriormente (Iyer *et al.*, 2004). Se determinó la actividad antiviral mediante hibridación de transferencia de tipo Southern cuantitativa de productos intermedios de replicación del ADN de VHB (RI de VHB).

1.2.3. Producción de proteínas de VHB.

Se trataron cultivos de células 2.2.15 con procedimientos convencionales y se realizó el análisis basado en EIA semicuantitativo de proteínas de VHB tal como se describió anteriormente (Korba y Gerin, 1995), excepto porque se analizó HBeAg con ETI-EBK Plus[®] (DiaSorin, Inc., Stillwater, MN, USA). Se diluyeron muestras (de 2 a 10 veces) para llevar los niveles a los intervalos de respuesta dinámica del EIA. Se analizaron HBsAg y HBeAg a partir de muestras de medio de cultivo y se analizó HBcAg a partir de lisados intracelulares. Se evaluó el ARN de VHB intracelular mediante hibridación de transferencia de tipo Northern cuantitativa (Korba y Gerin, 1995).

1.3. Estudios con VHC.

Se evaluó la actividad antiviral de compuestos de prueba en un ensayo de 3 días utilizando la línea celular de replicación de VHC de expresión estable, AVA5 (CON1 subgenómico, genotipo 1b) (Blight *et al.*, 2000) mantenida como cultivos subconfluentes en placas de 96 pocillos tal como se describió anteriormente (Okuse *et al.*, 2005). Se determinó la actividad antiviral mediante análisis de hibridación de transferencia de ARN de VHC intracelular (normalizado con respecto al nivel de ARN de B-actina celular en cada muestra de cultivo) y se evaluó la citotoxicidad mediante la captación de colorante rojo neutro tras 3 días de tratamiento. Se realizaron estudios adicionales utilizando células Huh7 que contenían otro replicón de VHC, H/FL-Neo, un constructo de longitud completa de genotipo 1a (Blight *et al.*, 2003). Para estudios que implicaban suero humano, se mantuvieron condiciones convencionales de ensayo y medio de cultivo (que contiene suero bovino fetal al 10%).

1.4. Presentación de resultados.

Se calcularon los valores de CE₅₀, CE₉₀ y CC₅₀ (± desviaciones estándar [D.E.]) mediante análisis de regresión lineal utilizando datos combinados de todos los cultivos tratados (Korba y Gerin, 1992; Okuse *et al.*, 2005). CE₅₀ y CE₉₀ son las concentraciones de fármaco a las que se observó una disminución de 2 veces, o de 10 veces, del ARN de VHC o ADN de VHB intracelular (en relación con los niveles promedio en cultivos no tratados), respectivamente. CC₅₀ es la concentración de fármaco a la que se observó un nivel 2 veces menor de captación de colorante rojo neutro (en relación con los niveles promedio en cultivos no tratados). Se calculó el índice de selectividad (S.I.) como

CC₅₀/CE₉₀ para los ensayos con VHB y CC₅₀/CE₅₀ para los ensayos con VHC. Se usaron los valores de CE₉₀ para el cálculo del S.I. en ensayos con VHB puesto que se requiere normalmente una disminución de al menos 3 veces de los niveles de ADN de VHB para lograr significación estadística en este sistema de ensayo (Korba y Gerin, 1992). Para tratamientos de combinación, se presentan CE₅₀, CE₉₀, CC₅₀ y S.I. para el primer compuesto enumerado. También se indica la razón molar de los compuestos en cada combinación.

2. Resultados

2.1. Virus de la hepatitis B (VHB)

2.1.1. Actividades de compuestos y combinaciones en cultivos de células 2.2.15.

NTZ y su metabolito activo, TIZ, presentaron inhibición selectiva de la replicación de VHB intracelular y la producción de virus extracelular por células 2.2.15 (tabla 1). Otras varias tiazolidas (véase la tabla 1) también eran inhibidores eficaces de la replicación de VHB en este sistema de ensayo. Combinaciones de NTZ con cualquiera de los dos fármacos autorizados para la terapia anti-VHB, lamivudina (LMV) y adefovir dipivoxil (ADV), demostraron interacciones sinérgicas cuando se utilizaron para tratar células 2.2.15 (tabla 1, figuras 2A y 2B). Se realizaron los ensayos anti-VHB en confluencia ya que esto proporciona las condiciones para la replicación óptima de VHB (Sells, *et al.*, 1988; Korba y Gerin, 1992). Aunque en las condiciones del ensayo antiviral, NTZ presentaba citotoxicidad mínima (>100 µM, tabla 1), la citotoxicidad de NTZ en cultivos de células 2.2.15 que se dividían rápidamente era mayor (20 ± 1,3 µM).

2.1.2. Actividad de NTZ y RM4850 contra mutantes de VHB resistentes a fármacos.

NTZ y RM4850 eran inhibidores eficaces de varios constructos resistentes a LMV y un constructo resistente a ADV de VHB en ensayos de transfección transitoria en células Huh7 (tabla 2). No se observaron diferencias significativas en la potencia de estas tiazolidas en relación con la observada para VHB de tipo natural para ninguno de los virus resistentes a fármacos sometidos a prueba.

2.1.3. Efecto de NTZ sobre la producción de proteínas de VHB.

A diferencia de la mayoría de los virus (incluyendo VHC), la transcripción del ARN y la producción de proteínas de VHB se separan eficazmente de la replicación del genoma viral debido a la presencia de una población de larga vida de genomas de molde virales cerrados covalentemente en el núcleo de la célula huésped (ADNccc) (véase Locarnini, 2004 para una revisión). La replicación de VHB intracelular tiene lugar en nucleocápsides virales ubicadas en el citoplasma. Como resultado, la mayoría de los compuestos que inhiben la replicación del ADN de VHB (por ejemplo, análogos de nucleósidos), no alteran normalmente la producción de proteínas de VHB, especialmente en cultivo celular.

Al sospecharse que existía un mecanismo de acción novedoso de NTZ contra VHB, se realizaron estudios para determinar si el fármaco inhibía la producción de proteínas de VHB principales. Tal como se evaluó mediante EIA semicuantitativo, NTZ redujo los niveles de antígenos de superficie y e de VHB extracelulares (HBsAg, HBeAg), así como los niveles de antígeno de núcleo de nucleocápside de VHB intracelular (HBcAg) de una manera dependiente de la dosis (tabla 3, figura 3). La potencia de NTZ contra HBsAg y HBeAg era similar a la observada contra la producción de viriones de VHB en el mismo experimento. La potencia relativa de NTZ contra HBcAg intracelular era similar a la observada para la inhibición de la replicación del ADN de VHB intracelular. No se observó interferencia cuantitativa en la capacidad de los EIA para detectar proteínas de VHB en muestras de cultivos control a los que se les añadió NTZ 10 µM (datos no mostrados).

NTZ no indujo una reducción en el ARN de VHB intracelular tal como se evaluó mediante hibridación de transferencia de tipo Northern (tabla 3, figura 3). En el mismo experimento, LMV no afectó a los niveles de proteínas de VHB o ARN de VHB a pesar de inducir reducciones significativas en la producción de viriones de VHB y la replicación del ADN de VHB intracelular (tabla 3).

2.2. Virus de la hepatitis C (VHC)

2.2.1. Actividades de compuestos y combinaciones en cultivos celulares de replicones de VHC.

NTZ y TIZ redujeron selectivamente la replicación de VHC intracelular en células AVA5 (tabla 4). Ambos compuestos eran más citotóxicos en esta línea celular que en células 2.2.15, pero los compuestos también eran mucho más potentes contra la replicación de VHC. Combinaciones de NTZ o TIZ con o bien interferón alfa (IFNα) 2b humano recombinante, o bien un inhibidor de NS5B (polimerasa de VHC), 2'-C-metil-citidina (2'CmeC, Pierra, *et al.* 2005), presentaron interacciones sinérgicas contra la replicación de VHC (tabla 4, figuras 2C y 2D).

Sólo dos de las otras tiazolidas, RM4832 y RM4863, presentó actividad contra VHC (tabla 4). Las actividades antivirales de NTZ, TIZ y RM4832 contra un replicón de genotipo 1a de longitud completa (Blight, *et al.* 2003) eran

equivalentes a las observadas para células AVA5 (genotipo 1b) (tabla 4).

2.2.2. Efecto del tratamiento previo con NTZ antes de los tratamientos de combinación.

5 Basándose en observaciones en ensayos clínicos tempranos usando NTZ con interferón pegilado, se evaluó el efecto *in vitro* de un régimen que consistía en un tratamiento de 3 días con NTZ seguido por 3 días de una combinación de NTZ más IFNα. El tratamiento previo con monoterapia con NTZ mejoró la potencia del tratamiento de combinación con NTZ más IFNα en aproximadamente 3 veces (tabla 5, figura 2, paneles E y F). Sin embargo, el tratamiento previo no afectó a la potencia del tratamiento de combinación con 2'CmeC (tabla 5).

10 2.2.3. Efecto de suero humano sobre la potencia anti-VHC y la citotoxicidad de TIZ en células.

15 NTZ y su metabolito circulante, TIZ, se unen altamente (>99%) a proteínas plasmáticas en el suero humano. Para evaluar el efecto del suero humano sobre la potencia anti-VHC y la citotoxicidad de TIZ, se añadió suero humano al medio de cultivo a diversas concentraciones (tabla 6). La CC₅₀, CE₅₀ y CE₉₀ de TIZ aumentaron con las concentraciones crecientes de suero humano hasta el 20%. La CE₅₀ y CE₉₀ en presencia de suero humano al 30% eran similares a aquéllas con suero humano al 20% (un efecto de meseta) lo que sugiere que se había alcanzado el grado máximo de unión a proteínas. Los niveles de ARN de B-actina y VHC en cultivos no tratados eran similares a diferentes concentraciones de suero humano hasta el 30% (datos no mostrados). Mayores concentraciones de suero humano disminuyeron significativamente la viabilidad celular (datos no mostrados). En las tablas a continuación, RM4863 es igual que el compuesto 6 de la tabla 7.

20 Tabla 1. Potencia relativa (µM) de compuestos de prueba contra la replicación de VHB en cultivos de células 2.2.15

Compuesto	CC ₅₀	ADN de virión extracelular		RI de VHB intracelular*		Índice de selectividad	
		CE ₅₀	CE ₉₀	CE ₅₀	CE ₉₀	Virión	RI
LMV	2347 ± 88	0,05 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,55 ± 0,06	15646	4267
ADV	>300 [#]	1,0 ± 0,2	3,0 ± 0,3			>100	
NTZ	>100	0,12 ± 0,02	0,83 ± 0,09	0,59 ± 0,07	2,1 ± 0,2	>121	>48
TIZ	>100	0,15 ± 0,02	0,58 ± 0,06	0,46 ± 0,05	1,2 ± 0,2	>172	>83
RM4832	>100	1,2 ± 0,1	4,0 ± 0,3	2,9 ± 0,3	8,7 ± 1,0	>25	>12
RM4848	>100	0,37 ± 0,07	1,7 ± 0,2			>50	
RM4850	>100	0,33 ± 0,07	0,83 ± 0,10	0,90 ± 0,10	2,0 ± 0,2	>120	>51
RM4851	>100	>10 [#]	>10 [#]	>10 [#]	>10 [#]	-	-
RM4852	>100	1,0 ± 0,1	3,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	6,3 ± 0,7	>30	>16
RM4863	>100	>10	>10	>10	>10	-	-
NTZ+LMV, 50:1	>100	0,06 ± 0,005	0,16 ± 0,02			>625	
NTZ+ADV, 3:1	>100	0,03 ± 0,004	0,11 ± 0,02			>909	

25 “*”, RI de VHB, productos intermedios de la replicación del ARN de VHB. “#” actividad antiviral o citotóxica no significativa observada hasta la concentración indicada

Tabla 2. Potencia relativa (µM) de compuestos de prueba contra mutantes de VHB resistentes a fármacos en cultivos celulares.

Mutante de VHB	Nitazoxanida		Lamivudina		Adefovir dipivoxil		RM4850	
	CE ₅₀	CE ₉₀	CE ₅₀	CE ₉₀	CE ₅₀	CE ₉₀	CE ₅₀	CE ₉₀
Tipo natural	0,21 ± 0,03	0,77 ± 0,09	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	7,0 ± 0,8	0,73 ± 0,08	2,0 ± 0,3
M204V	0,15 ± 0,02	0,70 ± 0,08	>100 [#]	>100 [#]	1,5 ± 0,2	7,2 ± 0,8	0,80 ± 0,10	2,1 ± 0,3
M204I	0,31 ± 0,05	1,0 ± 0,2	>100	>100	2,5 ± 0,3	8,5 ± 1,0	1,0 ± 0,2	2,4 ± 0,3
L100M	0,23 ± 0,03	0,80 ± 0,09	16 ± 2,0	46 ± 5,6	2,6 ± 0,3	7,3 ± 0,8	0,83 ± 0,09	2,2 ± 0,2
L180M/M204V	0,18 ± 0,02	0,72 ± 0,09	>100	>100	2,5 ± 0,3	7,6 ± 0,8	0,87 ± 0,11	2,1 ± 0,3
N236T	0,28 ± 0,03	0,85 ± 0,10	0,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2	11 ± 1,3	32 ± 3,6	0,67 ± 0,08	2,2 ± 0,2

‘#’, actividad antiviral no significativa observada hasta la concentración indicada.

30 Tabla 3. Potencia relativa (µM) de NTZ y lamivudina contra la replicación de VHB y niveles de proteínas en cultivos de células 2.2.15.

	Nitazoxanida		Lamivudina	
	CE ₅₀	CE ₉₀	CE ₅₀	CE ₉₀
Producción de viriones	0,19 ± 0,02	0,58 ± 0,04	0,05 ± 0,01	0,15 ± 0,02
R.I. de VHB	0,73 ± 0,06	2,2 ± 0,3	0,16 ± 0,02	0,56 ± 0,07
ARN de VHB	-	-	-	-
HBsAg	0,22 ± 0,03	1,0 ± 0,1	-	-
HBeAg	0,26 ± 0,02	1,3 ± 0,1	-	-

ES 2 550 755 T3

	Nitazoxanida		Lamivudina	
	CE ₅₀	CE ₉₀	CE ₅₀	CE ₉₀
HBcAg	1,1 ± 0,1	3,3 ± 0,2	-	-

Tabla 4. Potencia relativa (µM) de compuestos de prueba contra la replicación de VHC células con replicones.

Compuesto	CC ₅₀	CE ₅₀	CE ₉₀	Índice de selectividad
<i>Replicón de genotipo 1b</i>				
IFNα	>10000*#	1,9 ± 0,2*	8,9 ± 0,9*	>5263
2'CmeC	>300	1,6 ± 0,2	8,3 ± 0,7	>188
NTZ	38 ± 1,8	0,21 ± 0,03	0,93 ± 0,11	181
TIZ	15 ± 1,2	0,15 ± 0,02	0,81 ± 0,92	100
RM4832	98 ± 3,2	4,9 ± 0,5	20 ± 1,9	20
RM4848	15 ± 0,1	>20*	>20*	-
RM4850	2,3 ± 0,2	>20	>20	-
RM4851	5,6 ± 0,3	>20	>20	-
RM4852	6,7 ± 0,4	>20	>20	-
RM4863	2,8 ± 0,3	0,04 ± 0,005	0,59 ± 0,07	74
2'CmeC + IFNα, 1:1	>300	0,67 ± 0,007	2,3 ± 0,3	>448
NTZ + IFNα, 1:10	33 ± 1,3	0,06 ± 0,008	0,25 ± 0,03	550
NTZ + 2'CmeC, 1:10	35 ± 1,5	0,07 ± 0,005	0,28 ± 0,02	500
TIZ + IFNα, 1:10	17 ± 1,3	0,07 ± 0,01	0,22 ± 0,03	245
TIZ + 2'CmeC, 1:10	18 ± 1,1	0,06 ± 0,004	0,19 ± 0,02	300
<i>Replicón de genotipo 1a</i>				
IFNα	>10000	2,1 ± 0,2	9,4 ± 0,9	>4762
2'CmeC	>300	1,8 ± 0,2	8,1 ± 0,8	>167
NTZ	49 ± 1,5	0,33 ± 0,05	1,1 ± 0,1	149
TIZ	14 ± 0,2	0,25 ± 0,03	1,0 ± 0,1	56
RM4832	88 ± 2,1	2,8 ± 0,3	9,4 ± 1,1	31

“*”, las concentraciones para interferón se expresan en UI/ml. “#”, actividad antiviral o citotóxica no significativa observada hasta la concentración indicada.

5 Tabla 5. Efecto del tratamiento previo con monoterapia con NTZ sobre la terapia de combinación.

Tratamiento (duración total de 6 días)	CE ₅₀	CE ₉₀
IFNα	1,7 ± 0,2	7,8 ± 0,8
2'CmeC	1,3 ± 0,2	5,8 ± 0,9
NTZ	0,20 ± 0,02	0,92 ± 0,10
NTZ + IFNα, 1:10	0,09 ± 0,010	0,24 ± 0,04
Monoterapia con NTZ (3 días), luego NTZ+IFNα (3 días)	0,03 ± 0,004	0,09 ± 0,011
NTZ + 2'CmeC, 1:10	0,05 ± 0,007	0,17 ± 0,03
Monoterapia con NTZ (3 días), luego NTZ+2'CmeC (3 días)	0,06 ± 0,005	0,15 ± 0,02

* Los valores se expresan como concentraciones µM de fármaco (primer fármaco nombrado en el caso de combinaciones).

Tabla 6. Potencia relativa (µM) de TIZ contra la replicación de VHC en presencia de suero humano.

Concentración de suero humano (%)	CE ₅₀	CE ₉₀	CC ₅₀
0	0,25 ± 0,01	0,90 ± 0,04	23 ± 0,9
2,5	0,48 ± 0,02	1,1 ± 0,1	65 ± 1,4
5	0,64 ± 0,05	2,3 ± 0,1	97 ± 3,9
10	1,1 ± 0,1	3,0 ± 0,2	>100
15	2,7 ± 0,3	15 ± 2,0	>100
20	9,4 ± 0,8	27 ± 2,2	>100
30	9,3 ± 0,9	32 ± 3,0	>100

10

La tabla 9 presenta los datos del ensayo de células con replicones de VHC primario.

Nº de comp.	ENSAYO PRIMARIO			
	CC ₅₀ (uM)	CE ₅₀ (uM)	CE ₉₀ (uM)	S.I.
60	2,8	0,038	0,585	74,0
60	28,0	0,108	0,654	259,0

Nº de comp.	ENSAYO PRIMARIO					
	CC ₅₀ (uM)	CE ₅₀ (uM)	CE ₉₀ (uM)	S.I.		
6	43,0	1,5	5,2	29,0		
75	53,0	2,1	8,1	25,0		
75 y 11* a 10:1	> 100,0	1,3	5,0	>	77	
7	20,0	> 10,0	> 10,0			
62	> 100,0	> 10,0	> 10,0			
11*	> 100,0	> 10,0	> 10,0			

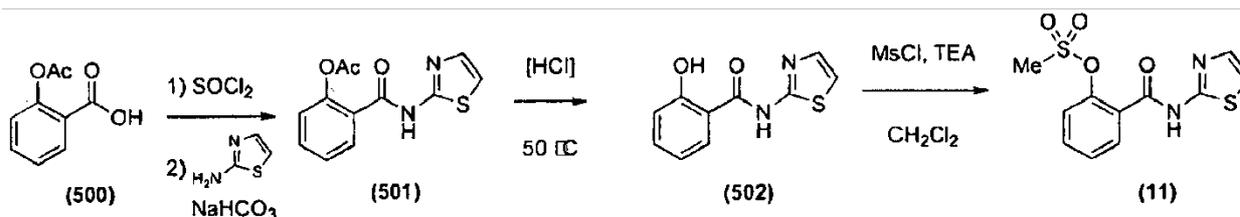
* ejemplo comparativo

La tabla 10 presenta los datos de los ensayos de células con replicones de VHC secundarios usando los genotipos 1B y 1A.

Nº de comp.	ENSAYO SECUNDARIO, GENOTIPO 1B				ENSAYO SECUNDARIO, GENOTIPO 1A			
	CC ₅₀ (uM)	CE ₅₀ (uM)	CE ₉₀ (uM)	S.I.	CC ₅₀ (uM)	CE ₅₀ (M)	CE ₉₀ (uM)	S.I.
6	> 10,0	0,89	8,8	> 11,1	> 10,0	0,8	3,4	> 12,3
75	54,0	2,1	7,9	26,0	56,0	2,8	8,5	20,0

3.0 Síntesis de metanosulfonato de 2-(tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo (11) (ejemplo comparativo)

Se preparó el compuesto, metanosulfonato de 2-(tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo (11) según el siguiente esquema de síntesis:



3.1 Síntesis de acetato de 2-(1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo (501):

Se puso ácido 2-(acetiloxi)-benzoico (500, 1,80 g, 10,0 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barrita de agitación, un adaptador de vacío y un septo. Se añadieron éter (100 ml) y piridina (1,00 ml, 12,4 mmol) para crear una disolución transparente, incolora, que se enfrió hasta cero en un baño de hielo antes de añadirse gota a gota cloruro de tionilo (875 µl, 12,0 mmol) a lo largo de aprox. 30 s. Se formó un precipitado blanco espeso tras la adición de cada gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 90 minutos a 0°C antes de filtrarse a través de papel, y eliminarse los disolventes a vacío. Se pesaron bicarbonato de sodio (3,42 g, 40,7 mmol) y 1,3-tiazol-2-amina (1,00 g, 10,0 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) para formar una bifase incolora, que se agitó rápidamente. Se suspendió el cloruro de ácido en bruto en acetato de etilo (10 ml) y se añadió gota a gota a la bifase con agitación rápida. Se tapó ligeramente la bifase resultante y se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separaron las fases de la bifase, y se extrajo la acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 501 (1,36 g, 52%) como un polvo incoloro, que se utilizó sin purificación.

Datos para 501: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,58 (s, a., 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz) y 2,22 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 263,2 (5), 221,2 (40), 163,1 (10), 143,1 (10), 121,1 (40), 101,0 (100) *m/z*.

3.2 Síntesis de 2-hidroxi-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (502):

Se añadió acetato de 2-(1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo (501, 663,3 mg, 2,53 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barrita de agitación y un condensador con camisa de agua. Se reemplazó el espacio de cabeza por nitrógeno seco, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (15,0 ml) en una única porción. Se calentó la suspensión hasta 50°C, y se agitó bien. Se disolvieron los sólidos suspendidos para formar una disolución transparente incolora antes de precipitar los sólidos de la mezcla de reacción, que entonces se enfrió en un baño de hielo, y se filtraron los sólidos en una frita media y se lavaron con una porción grande de agua. Se lavó la torta de filtración a través de la frita con metanol, se recogió y se eliminó el disolvente a vacío para dar 502 (481,5 mg, 86%) como un sólido incoloro.

Datos para 502: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,07 (s. a., 2H), 7,99 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,45 (t. a., $J = 7,5$ Hz), 7,27 (d. a., $J = 2,7$ Hz) y 6,9-7,05 Hz (m, 2H); EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 221,2 (15), 121,1 (50), 101,0 (100).

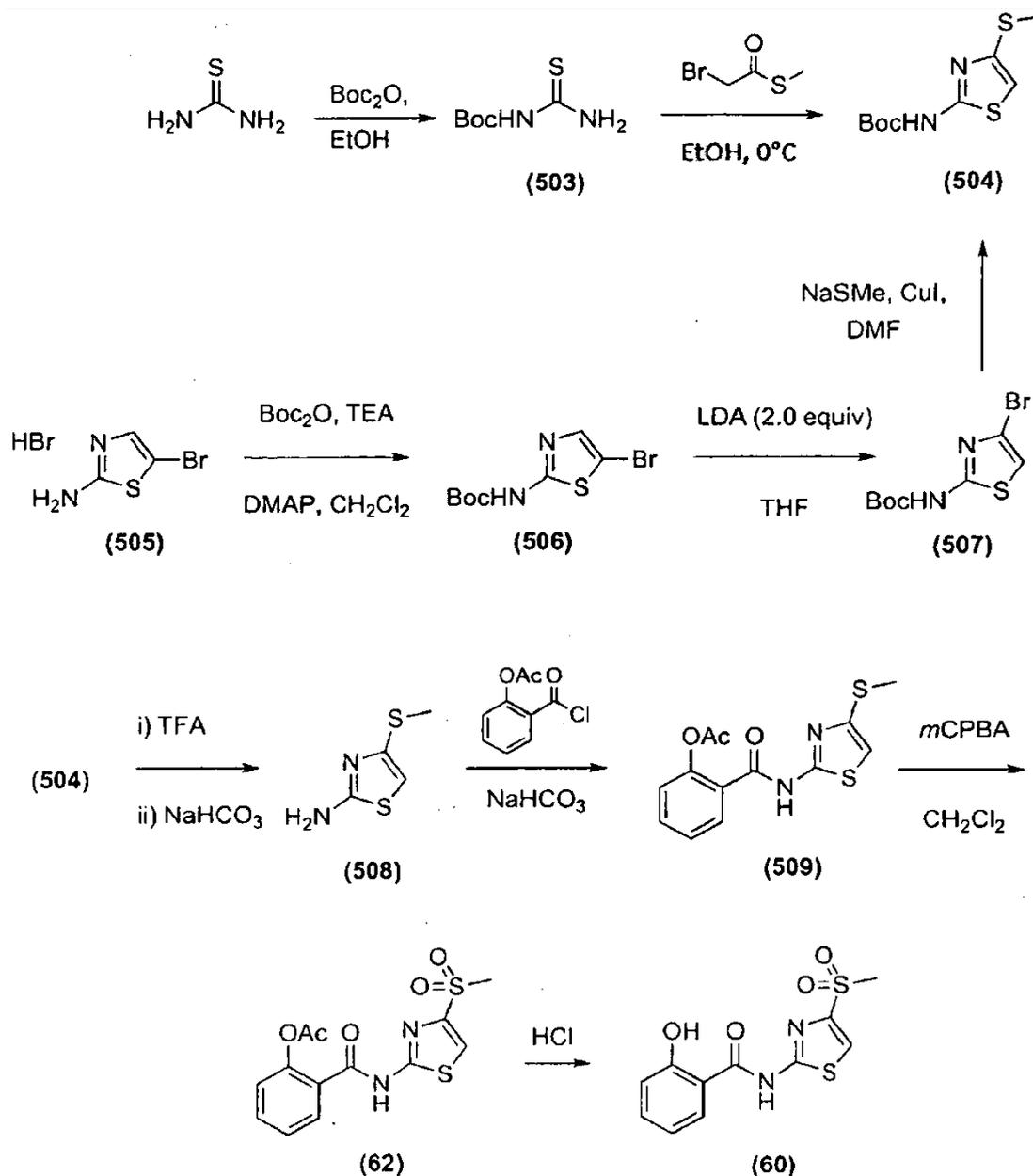
5 3.3 Síntesis de metanosulfonato de 2-(1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo (11):

Se puso 2-hidroxi-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (502, 267,1 mg, 1,21 mmol) en un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con una barra de agitación y un septo con una entrada de nitrógeno seco. Se añadieron diclorometano (5,0 ml) y trietilamina (500 μl , 3,59 mmol) para formar una disolución de color rosa claro. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (100 μl , 1,3 mmol) en diclorometano (aprox. 1,0 ml) a la disolución con agitación a lo largo de aprox. 30 segundos, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aprox. 20 minutos antes de extinguirse en NaHCO_3 saturado, y extraerse con diclorometano. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se recristalizó el producto en bruto en hexanos/acetato de etilo para producir (284 mg, 78%) de 11 como un sólido cristalino incoloro. El ejemplo 11 (metanosulfonato de 2-tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo) presenta la fórmula empírica $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ y un peso molecular de 298,34.

Datos para 11: p.f. = 185,5 - 187,8°C; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,63 (s. a., 1H), 7,76 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H) y 3,35 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 299,1 (90), 231,2 (20), 220,2 (100), 199,1 (20), 121,1 (10), 100,1 (20), 56,0 (40).

4.0 Síntesis de 2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonil)tiazol-2-il)benzamida (60)

25 Se preparó el compuesto, 2-hidroxi-N-[4-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (60), según el siguiente esquema de síntesis:



4.1 Síntesis de 4-(metiltio)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (504)

- 5 Se suspendió *N-tert*-butoxicarboniltiurea (503, 0,841 g, 4,77 mmol, preparada según Schiavi, B.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. Synth. Commun. 2002, 32, 1671) en etanol (7,0 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de *S*-bromoetanotioato de metilo (1,371 g, 5,0582 mmol, preparado según Praveen Rao, P. N.; Amini, M.; Li, H.; Habeeb, A. G.; Knaus, E. E. J. Med. Chem. 2003, 46, 4872-82) en etanol (7,0 ml) a lo largo de 3 minutos. La suspensión se volvió homogénea al final de la adición, se retiró el baño y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente, y se repartió el material en bruto entre diclorometano y agua. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera. Se sometieron a retroextracción con diclorometano las fases acuosas combinadas, y se secaron con MgSO_4 anhidro las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un vidrio de color naranja (mal olor). Se adsorbió el material en bruto sobre aprox. 5 g de gel de sílice con acetato de etilo, y se lavó a través de una capa de gel de sílice con hexanos (desechado) seguido por hexanos:acetato de etilo 9:1. Se evaporó el eluyente a vacío para producir 504 (589 mg, 50%) como un sólido incoloro.

Datos para 504: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) d 8,93 (s. a., 1H), 6,40 (s, 1H), 2,45 (s, 3H) y 1,47 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) d 160,3, 151,3, 145,4, 105,7, 82,8 (a.), 28,2 y 16,2 ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 191,1 (100, $\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2^+$), 173,1 (20), 147,1 (70), 120,0 (10) y 105,0 (10) *m/z*. EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 245,2 (15, M-H^-), 171,1 (25), 145,1 (100), 103,0 (20) y 97,0 (20) *m/z*.

4.2 Síntesis de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (506):

Se combinaron bromhidrato de 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina (505, 6,5150 g, 25,062 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (69,9 mg, 0,572 mmol) bajo una atmósfera de N₂ seco, y se añadieron tetrahidrofurano (40 ml) y trietilamina (15 ml) para formar una suspensión blanquecina espesa. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,0546 g, 27,742 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) a la suspensión anterior, y se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción sobre agua (100 ml), y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se adsorbió el producto en bruto sobre gel de sílice, y se eluyó a través de una capa de gel de sílice con hexanos:acetato de etilo 9:1. Se recogió el eluyente, y se evaporó para dar 506 (5,42 g, 78%) como un sólido cristalino incoloro.

Datos para 506: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,75 (s. a., 1H), 7,44 (s, 1H) y 1,48 (s, 9H) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 160,1, 152,9 (a.), 139,0, 100,5, 81,7 y 27,8 ppm. EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 225,1 (100, M⁸¹Br-(CH₃)₂C=CH₂⁺), 223,1 (100, M⁷⁹Br-(CH₃)₂C=CH₂⁺).

4.3 Síntesis de (4-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (507):

Se combinaron tetrahidrofurano (160 ml) y *N,N*-diisopropilamina (14 ml, 97 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 bocas equipado con una barra de agitación, un septo y una sonda de temperatura interna. Se enfrió la disolución resultante hasta 0,8°C, y se añadió lentamente *n*-butil-litio en hexanos (2,50 M, 38 ml, 95 mmol) a lo largo de aprox. 5 min para producir una disolución de color amarillo claro (T_{int} máx. = 10°C), que se agitó y se permitió que volviera a enfriarse hasta cerca de 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo, 506 (8,74 g, 31,3 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 ml) a la disolución anterior a lo largo de 16 min (la T_{int} varió desde 0,9°C hasta un máximo de 7°C). Se agitó la mezcla de reacción ahora de color marrón intenso durante 15 min antes de extinguirse con agua (13 ml), y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (250 ml) y acetato de etilo (250 ml), y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, y se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se adsorbió el material en bruto sobre gel de sílice con acetato de etilo, y se eluyó a través de una capa de gel de sílice con 2 litros de hex:EtOAc 9:1. Se recogió el eluyente, y se eliminaron los disolventes para dar 507 (8,41 g, 96%) como un sólido incoloro.

Datos para 507: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,75 (s. a., 1H), 7,24 (s, 1H) y 1,48 (s, 9H) ppm. ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 160,6, 152,7 (a.), 119,8, 110,6, 81,7 y 27,9 ppm. EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 225,1 (100, M⁸¹Br-(CH₃)₂C=CH₂⁺), 223,1 (100, M⁷⁹Br-(CH₃)₂C=CH₂⁺).

4.4 Síntesis alternativa de (4-metiltilio-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (504):

Se combinaron (4-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (507, 3,9575 g, 14,177 mmol), yoduro de cobre (I) (2,7718 g, 14,554 mmol) y metiltiolato de sodio (5,0242 g, 71,682 mmol) en un matraz de 100 ml equipado con una barra de agitación y un condensador con camisa de agua con un septo. Se intercambió el espacio de cabeza por nitrógeno seco, y se añadió *N,N*-dimetilformamida (26 ml). La reacción se volvió de color amarillo canario, y entonces perdió intensidad hasta una suspensión de color rosa grisáceo apagado, y se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 1 min antes de introducirla en un baño de aceite a 136°C fijado a 140°C, y se agitó. A lo largo de los primeros 5-10 min de calentamiento, el color perdió intensidad hasta un amarillo claro, y la reacción se volvió homogénea. Se observó desgasificación/ebullición cuando se detuvo la agitación. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente tras 15 h a 140°C, y el análisis de HPLC mostró el consumo completo del material de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (aprox. 200 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite, eluyendo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de HCl 1 M/NH₄Cl saturado 1:1 (250 ml), lo que dio como resultado una emulsión espesa. Entonces se filtró toda la mezcla a través de celulosa amorfa, y se separaron las fases. Entonces se lavaron las fases orgánicas con HCl 0,5 M, y disolución saturada de NaHCO₃. Otro polvo muy fino precipitó de la disolución tras el tratamiento con base. Se filtró de nuevo la suspensión a través de Celite, y se lavó con salmuera la disolución resultante, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite de color verde (3,17 g). Se adsorbió el producto en bruto sobre aprox. 15 g de sílice con EtOAc, y se secó a vacío, y se eluyó a través de un lecho de gel de sílice (aprox. 80 g) con 500 ml de hexanos (desechado) y 2 litros de hexanos/acetato de etilo 9:1, que se concentró a vacío para dar 504 (2,41 g, 69%) como un sólido blanquecino.

Los datos para 504 se facilitaron anteriormente.

4.5 Síntesis de 4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-amina (508):

Se disolvió [4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (504, 3,17 g, 12,9 mmol) en cloruro de metileno (130 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (54 ml) para producir una disolución de color amarillo brillante. Se tapó ligeramente la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, momento en el que la reacción era completa. Se eliminaron los disolventes a vacío y se suspendió el aceite espeso resultante en HCl 0,1 M (50 ml), y

se eliminó el disolvente. Se repitió esto una vez, y se suspendieron los sólidos resultantes en acetato de etilo (20 ml) y se evaporó para dar un sólido de color rosa de flujo libre, finamente dividido (2,0 g). Se resuspendieron los sólidos en acetato de etilo (20 ml), se sonicaron y se filtraron sobre una frita media, lavando con acetato de etilo (aprox. 30 ml). Se repartieron los sólidos de color azul lavanda entre disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y diclorometano (100 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa una vez con diclorometano. Entonces se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 508 (1,33 g, 71%) como un aceite de color oscuro, que solidificó para dar un sólido cristalino tras enfriamiento puntual con hielo seco, y dejándolo en reposo.

10 Datos para 508: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) d 7,06 (s. a., 2H), 6,11 (s, 1H) y 2,36 (s, 3H) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) d 168,5, 144,7, 97,37 y 14,7 ppm; EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 147,1 (100, M+H⁺), 132,0 (20) y 105,0 (40).

15 4.6 Síntesis de acetato de 2-[[4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (509):

Se disolvió 4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-amina (508, 672 mg, 4,60 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) para dar una disolución de color sandía, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilsaliciloilo (0,9915 g) en tetrahidrofurano (1,4 ml) a lo largo de 1 minuto, se retiró el baño, y se agitó la reacción mientras se permitía que la reacción se calentase hasta temperatura ambiente a lo largo de aprox. 40 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (0,670 ml, 4,81 mmol) a lo largo de 3 minutos para producir una suspensión de color oscuro que se agitó durante 15 horas. Se retiraron los sólidos de la suspensión espesa mediante filtración sobre una frita media, se lavaron los sólidos con THF (aprox. 20 ml), y se concentró la disolución resultante, se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de una capa de Magnesol para retirar impurezas coloreadas polares, y se concentró para dar un sólido cristalino de color naranja (1,35 g). Se adsorbió este material en bruto sobre gel de sílice con acetato de etilo, y se purificó mediante MPLC (eluyendo con 1 litro de cada uno de Hex:EtOAc 6:1, 4:1, 3:1 y 2:1). Se reunieron las fracciones y se evaporaron para dar 509 (660,8 mg, 47%) como un sólido casi incoloro.

20 Datos para 509: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) d 12,69 (s. a., 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,48 (s, 3H) y 2,22 (s, 3H) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) d 168,8, 163,9, 158,3, 148,5, 145,2, 132,7, 129,5, 126,5, 125,8, 123,3, 105,4, 20,7 y 15,0 ppm.; EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 331,2 (20, M+Na⁺), 309,3 (25, M+H⁺), 267,3 (70), 189,2 (30), 147,2 (100), 121,1 (40), 100,1 (20) y 83,1 (65) m/z. EM (ESI-) m/z (intensidad rel.): 265,3 (80, M-H⁻).

35 4.7 Síntesis de acetato de 2-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (62):

Se disolvió acetato de 2-[[4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (509, 201,1 mg, 0,6521 mmol) en cloruro de metileno (21 ml), y se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (317,1 mg, 1,378 mmol) en una única porción. Se tapó la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos, cuando el análisis de HPLC de la mezcla mostró la conversión completa en la sulfona deseada. Se extinguió la reacción con Na₂S₂O₃ ac. al 20% (20 ml), se agitó durante 5 min y se separaron las fases. Se lavaron las fases orgánicas con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido blanco incoloro (211,0 mg). Se recrystalizó el producto en bruto en acetato de etilo/hexanos a reflujo (5,0:2,0 ml), se filtró, se lavó con hexanos y se secó a vacío para dar 62 (133,4 mg, 61%) como un sólido cristalino incoloro.

45 Datos para 62: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) d 13,19 (s. a., 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H) y 2,23 (s, 3H) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) d 168,8, 164,8, 160,1, 148,6, 148,3, 133,1, 129,6, 126,0, 125,9, 123,4, 120,2, 42,0 y 20,7 ppm; EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 341,1 (10, M+H⁺), 299,1 (20), 163,2 (15), 121,1 (100), 100,1 (15) y 83,0 (50) m/z. EM (ESI-) m/z (intensidad rel.): 339,2 (10, M-H⁻) m/z.

50 4.8 Síntesis de 2-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (60):

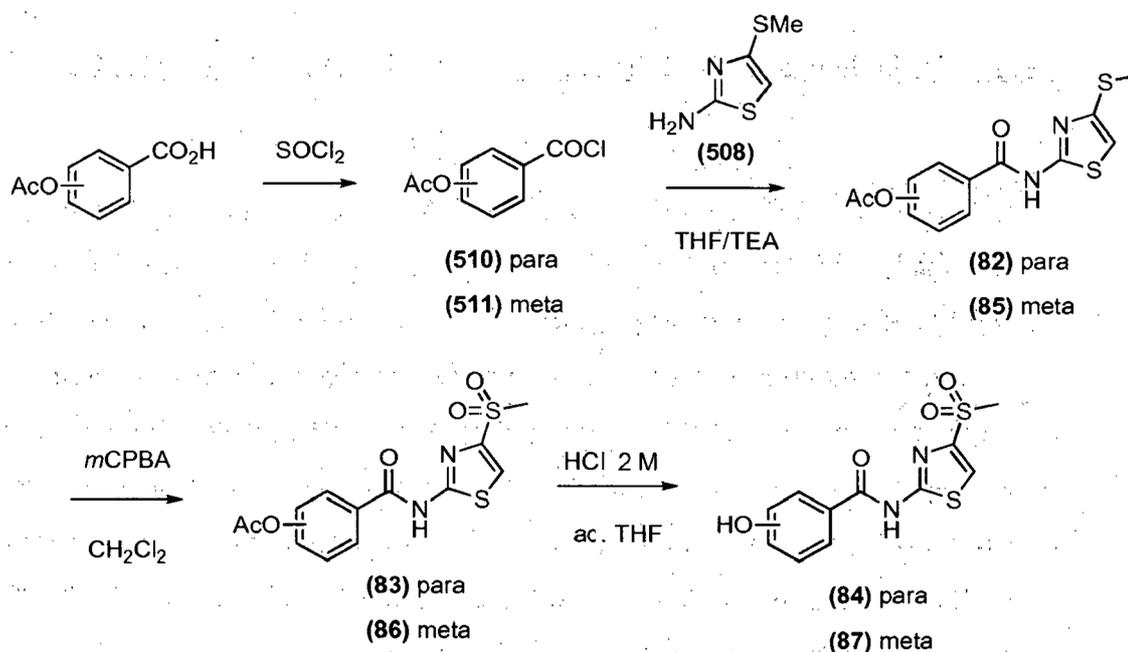
Se suspendió acetato de 2-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (62, 118,2 mg, 0,3473 mmol) en ácido clorhídrico conc. (2,0 ml) y se agitó rápidamente. La suspensión espesa se vuelve momentáneamente homogénea, y entonces vuelve a precipitar. Se agitó rápidamente la suspensión a 50°C durante 16 horas antes de enfriar, y filtrar sobre un embudo con frita fina. Se lavaron los sólidos con agua (aprox. 5 ml), y se secaron a vacío para dar 60 como un polvo incoloro.

60 Datos para 60: p.f. = 231-235°C (tubo sellado); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) d 12,30 (s. a., 1H), 11,64 (s. a., 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d. a., *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd. a., *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H) y 3,25 (s, 3H) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) d 165,0, 159,4, 157,3, 148,3, 134,8, 130,3, 120,5, 119,8, 117,2, 116,4 y 42,0 ppm. EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 321,3 (30, M+Na⁺), 299,1 (10, M+H⁺), 242,1 (10), 201,1 (30), 179,1 (20), 121,1 (100), 100,1 (20) y 56,0 (20) m/z. EM (ESI-) m/z (intensidad rel.): 297,2 (100, M-H⁻) m/z.

65

5.0 Procedimientos generales para la síntesis de 4-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (84) y 3-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (87)

Se prepararon los compuestos 4-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (84) y 3-hidroxi-N-[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (87) según el siguiente esquema de síntesis general:



5.1 Síntesis de acetato de 4-(clorocarbonil)fenilo (510)

Se añadió cloruro de tionilo (11,1 ml, 15,3 mmol) a ácido 4-acetoxibenzoico (2,50 g, 13,9 mmol), y se calentó la reacción hasta reflujo. Se enfrió la reacción tras calentar durante 3,5 horas, y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro. Se añadió tolueno al residuo y se concentró la mezcla a vacío para eliminar cualquier cantidad de cloruro de tionilo residual. Se repitió este proceso dos veces más para dar 510 (2,54 g, 92%) como un aceite incoloro. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos para 510: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H) ppm.

5.2 Síntesis de acetato de 3-(clorocarbonil)fenilo (511)

Utilizando el procedimiento anterior, la reacción de con cloruro de tionilo (11,1 ml, 15,3 mmol) y ácido 3-acetoxibenzoico (2,50 g, 13,9 mmol) dio 511 (2,72 g, 99%) como un aceite incoloro. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos para 511: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (ddd, *J* = 8, 2, 1 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 8, 2, 1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H) ppm.

5.3 Síntesis de acetato de 4-[[4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (82)

A una disolución de 510 (0,815 g, 4,10 mmol) y THF seco (20,0 ml) se le añadió una disolución de trietilamina (0,572 ml, 4,10 mmol) y THF seco (5,00 ml), seguido por una disolución de 508 (0,500 g, 3,42 mmol) disuelto en THF seco (15,0 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se concentró la reacción a vacío. Se repartió el residuo entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. Se lavó la fase de diclorometano una segunda vez con la disolución saturada de bicarbonato de sodio y luego dos veces con HCl 1 M ac. Se secó la fase de diclorometano sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para dar 82 en bruto (1,15 g, >100%) como un sólido de color marrón. Se suspendió el producto en bruto en dietil éter, se agitó y se filtró. Se lavó el lecho de filtración con éter varias veces, y se secó a vacío para dar 82 (0,692 g, 63%) como un sólido de color marrón claro.

Datos para 82: p.f. = 185,7-188,7°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,8 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 100,1 (37), 122,2 (98,3), 163,2 (49), 309,2 (100), 331,2 (29) *m/z*. EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 111,0 (16), 203,2 (31), 307,2 (100).

5.4 Síntesis de acetato de 3-[[4-(metiltio)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (85)

A una disolución de 511 (0,815 g, 4,10 mmol) y THF seco (25,0 ml) se le añadió trietilamina (0,572 ml, 4,10 mmol), seguido por una disolución de 508 (0,500 g, 3,42 mmol) disuelto en THF seco (10,0 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se concentró la reacción a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó una vez con agua, tres veces con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. Se secó la disolución en acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 85 en bruto (1,28 g, >100%) como una espuma de color rojo. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano. Se añadió gel de sílice a la disolución en diclorometano y se concentró la suspensión a vacío. Se cargó el residuo encima de un cartucho de gel de sílice de 90 g y se eluyó por la columna utilizando una disolución de acetato de etilo al 20% en hexano. Se combinaron fracciones apropiadas del producto mayoritario y se concentraron a vacío para dar 85 (0,614 g, 58%) como un sólido de color tostado. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos para 85: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,8 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8, 2, 1$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) ppm.

5.5 Síntesis de acetato de 4-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (83)

Se añadió una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (1,0 g, 6,0 mmol, al 77% como máximo) disuelto en diclorometano (30 ml) a una suspensión de 82 (0,63 g, 2,0 mmol) en diclorometano (60 ml). La reacción se volvió homogénea y la disolución de color marrón oscuro se volvió más clara con el tiempo. Tras 1,25 horas, se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado a la reacción y se agitó la mezcla de reacción vigorosamente durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla de color amarillo con agua y se separaron las fases resultantes. Se lavó la fase orgánica dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar un sólido de color beis. Se recristalizó el producto en bruto en acetato de etilo al 50%/hexano (220 ml). Tras 4 días, se filtró la suspensión, se lavó el lecho de filtración con hexanos y luego dietil éter, y se secó a vacío a 55°C durante la noche para dar 83 (0,20 g, 30%) como un sólido de color naranja claro. La concentración del filtrado a vacío seguido por la trituración del residuo resultante con dietil éter y separación por filtración del sólido resultante produjo 45 mg adicionales de 83 como un sólido de color tostado.

Datos para 83: p.f. = 242-246°C (desc.); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,2 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H) y 2,32 (s, 3H), ppm; EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 121,1 (40), 163,2 (50), 230,8 (10), 341,2 (100), 363,2 (70) m/z; EM (ESI-) m/z (intensidad rel.): 339,3 (100).

5.6 Síntesis de acetato de 3-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (86)

Utilizando el procedimiento anterior para el ejemplo 83, ácido *m*-cloroperbenzoico (1,0 g, 6,0 mmol, al 77% como máximo) disuelto en diclorometano (30 ml) y 85 (0,61 g, 2,0 mmol) disuelto en diclorometano (30 ml) dieron 86 en bruto como un sólido blanco. Se agitó el producto en bruto en dietil éter (30 ml) durante 30 minutos, se filtró y se secó al aire para dar 86 (0,59 g, 87%) como un sólido blanco.

Datos para 86: p.f. = 209-212°C; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,2 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H) y 2,32 (s, 3H), ppm; EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 121,1 (20), 163,2 (20), 299,2 (25), 341,2 (100), 363,3 (40), 380,8 (10), 530,5 (10), 719,3 (5), 743,3 (5) m/z; EM (ESI-) m/z (intensidad rel.): 339,3 (100).

5.7 Síntesis de 4-hidroxi-*N*-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (84)

Se añadió ácido clorhídrico 2 M (3,0 ml) a una suspensión de 83 (0,12 g, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), y se calentó la suspensión resultante hasta reflujo. La reacción se volvió homogénea tras calentar. Tras someter a reflujo durante 1,5 h, se permitió que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, y entonces se repartió entre dietil éter y agua. Se lavó la fase de éter con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase de éter con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con acetato de etilo, se eliminó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno y se secó el sólido resultante a vacío a 55°C para dar 84 (0,086 g, 82%) como un sólido de color amarillo claro.

Datos para 84: p.f. = 253-255°C (desc.). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,9 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) y 3,24 (s, 3H) ppm. EM (ESI+) m/z (intensidad rel.): 121,1 (100), 299,3 (40), 321,2 (25), 355,3 (5) m/z. EM (ESI-) m/z (intensidad rel.): 297,3 (100).

5.8 Síntesis de 3-hidroxi-*N*-[[4-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (87)

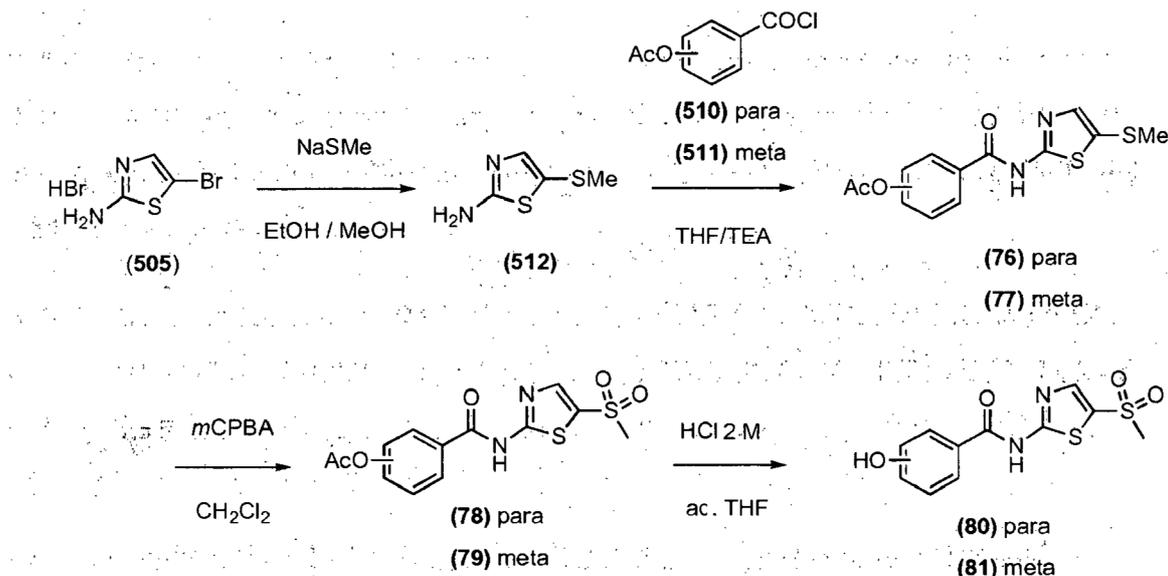
Utilizando el procedimiento anterior para el ejemplo 84, el compuesto 86 (0,36 g, 1,0 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) y ácido clorhídrico 2 M (10 ml) dieron 87 (0,29 g, 91%) como un sólido blanco tras

concentrarse a vacío la fase de éter.

Datos para 87: p.f. = 258-259°C (desc.); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,1 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H) y 3,25 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 218,3 (10), 299,3 (100), 321,2 (40) *m/z*; EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 297,3 (100).

6.0 General procedimientos para la síntesis de 4-hidroxi-N-[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (80) y 3-hidroxi-N-[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (81)

- 10 Se prepararon los compuestos 4-hidroxi-N-[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (80) y 3-hidroxi-N-[5-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (81) según el siguiente esquema de síntesis general:



15 6.1 Síntesis de 5-(metiltio)-1,3-tiazol-2-amina (512)

Se añadió una disolución de tiometóxido de sodio (1,09 g, 14,8 mmol) disuelto en metanol (18,0 ml) a una suspensión de monobromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol 505 (2,50 g, 14,0 mmol) en etanol anhidro (18,0 ml) a lo largo de 5 minutos. La reacción se volvió homogénea. Se añadió a la reacción una segunda disolución de tiometóxido de sodio (1,09 g, 14,8 mmol) disuelto en metanol (12,0 ml). Se calentó la reacción hasta 45°C durante 40 minutos, entonces se retiró el calor y se permitió que la reacción agitase a temperatura ambiente durante la noche, cuando la cromatografía en capa fina (EtOAc/hexano 1:1) indicó que la mayoría del material de partida se había consumido junto con la formación de un nuevo producto. Se añadió tiometóxido de sodio adicional (0,20 g, 2,85 mmol) a la reacción y volvió a calentarse la reacción hasta 50°C. Tras calentar durante 2 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 512 (1,12 g, 55%) como un sólido de color naranja.

Datos para 512: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,20 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 2,29 (s, 3H) ppm.

30 6.2 Síntesis de acetato de 4-{[5-(metilsulfanil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}fenilo (76)

35 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del ejemplo 82, el producto intermedio 510 (0,815 g, 4,10 mmol) disuelto en THF seco (25,0 ml), trietilamina (0,572 ml, 4,10 mmol) y 512 (0,500 g, 3,42 mmol) disuelto en THF seco (10,0 ml) dieron 76 (0,887 g, 84%) como un sólido de color tostado.

Datos para 76: p.f. = 193,3-195,5°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,8 (s. a., 1H), 8,13 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 121,0 (100), 163,2 (48), 309,2 (34) *m/z*. EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 292,2 (100), 307,3 (48).

40 6.3 Síntesis de acetato de 3-{[5-(metilsulfanil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}fenilo (77)

45 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del ejemplo 85, el producto intermedio 511 (0,815 g, 4,10 mmol) disuelto en THF seco (25,0 ml), trietilamina (0,572 ml, 4,10 mmol) y 512 (0,500 g, 3,42 mmol) disuelto en THF seco (10,0 ml) dieron 77 (0,681 g, 65%) como un sólido de color tostado.

Datos para 77: p.f. = 135,2-136,2°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,8 (s, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 1H), 7,86 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,43 (ddd, *J* = 8, 2, 1 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 121,0 (40), 163,2 (100), 309,2 (85), 331,2 (11) *m/z*; EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 292,3 (100), 307,3 (49).

5 6.4 Síntesis de acetato de 4-[[5-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (78)

Se añadió gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (0,611 g, 2,73 mmol, al 77% como máximo) disuelto en diclorometano (10,0 ml) a lo largo de 15 minutos a una disolución de 76 (0,841 g, 2,73 mmol) disuelto en diclorometano (35,0 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,25 horas. Se añadió una segunda disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (0,611 g, 2,73 mmol) disuelto en diclorometano (10,0 ml) a la reacción a lo largo de 15 minutos, y se agitó la disolución resultante durante 2,5 horas adicionales a temperatura ambiente. Se repartió la reacción entre diclorometano y tiosulfato de sodio ac. saturado. Se lavó la fase orgánica con tiosulfato de sodio ac. saturado, dos veces con bicarbonato de sodio ac. saturado y una vez con salmuera. Se concentró a vacío la fase de diclorometano (sin secar) para dar 78 en bruto (0,80 g, 86%). Se agitó el producto en bruto con cloroformo (250 ml) y se filtró la suspensión. Se lavó el lecho una vez con cloroformo y se secó al aire para dar 78 (0,559 g, 60%) como un sólido blanco.

Datos para 78: p.f. = 279,6-280,6°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,3 (s. a., 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 121,0 (100), 163,2 (72), 341,2 (63), 363,2 (59) *m/z*; EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 259,3 (17), 339,3 (100).

20 6.5 Síntesis de acetato de 3-[[5-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]fenilo (79)

Se añadió gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (0,458 g, 2,04 mmol, al 77% como máximo) disuelto en diclorometano (8,0 ml) a lo largo de 15 minutos a una disolución de 77 (0,630 g, 2,04 mmol) disuelto en diclorometano (25,0 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,25 horas. Entonces se añadió una segunda disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (0,458 g, 2,04 mmol) disuelto en diclorometano (8,0 ml) a la reacción a lo largo de 10 minutos, y se agitó durante 4,5 horas adicionales a temperatura ambiente. Entonces se repartió la reacción entre diclorometano y tiosulfato de sodio acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica de nuevo con tiosulfato de sodio acuoso saturado, dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado y una vez con salmuera. Se secó la fase de diclorometano sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar 79 en bruto (0,704 g, >100%), que estaba contaminado con trazas de ácido 3-clorobenzoico residual. Se redisolvió el producto en bruto en acetato de etilo y se lavó tres veces con bicarbonato de sodio ac. saturado, se secó utilizando sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar un sólido de color tostado. Se disolvió el residuo en THF, y se filtró la disolución de color marrón claro a través de una capa de Magnesol, se lavó bien el lecho de filtración con THF y se concentró el filtrado incoloro a vacío para dar 79 (0,530 g, 76%) como un sólido blanco.

Datos para 79: p.f. = 186,5°C (desc.); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,4 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8, 2, 1 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 121,0 (31), 163,2 (100), 341,2 (75), 363,2 (24) *m/z*; EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 259,2 (22), 339,2 (100).

45 6.6 Síntesis de 4-hidroxi-N-[5-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (80)

Se añadió ácido clorhídrico 2 M (45,0 ml) a una suspensión de 78 (0,439 g, 1,29 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 ml), y se calentó la suspensión hasta reflujo. La reacción se volvió homogénea tras calentar. Tras someter a reflujo durante 4 horas, se permitió que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche antes de filtrar la reacción. Se lavó el lecho de filtración con agua, luego se secó a vacío a 70°C para dar 80 (0,2489 g, 64,6%) como un sólido cristalino blanco.

Datos para 80: p.f. = aprox. 242°C (desc.). Los sólidos descompuestos funden entonces a 252,5-255,5°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,1 (s. a., 1H), 10,5 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 121,1 (100), 299,2 (10), 321,1 (4) *m/z*; EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 177,2 (16), 217,2 (24), 297,2 (100).

55 6.7 Síntesis de 3-hidroxi-N-[5-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (81)

Se añadió ácido clorhídrico 2 M (40,0 ml) a una suspensión de 79 (0,370 g, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (17,0 ml), y se calentó la reacción hasta reflujo. La reacción se volvió homogénea tras calentar. Tras someter a reflujo durante 4 horas, se permitió que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en agua y se filtró. Se lavó el lecho de filtración con agua, se secó al aire y entonces se redisolvió en una cantidad mínima de THF caliente. Se añadió agua a la disolución de THF caliente hasta que la disolución se volvió turbia, y se permitió que la mezcla resultante se enfriase hasta temperatura ambiente. Se añadió agua adicional, y se formó un sólido blanco en reposo. Se filtró el producto cristalino, y se lavó el lecho de filtración con agua y se secó a vacío a 70°C para dar 81 (0,182 g, 56%) como un sólido cristalino blanco.

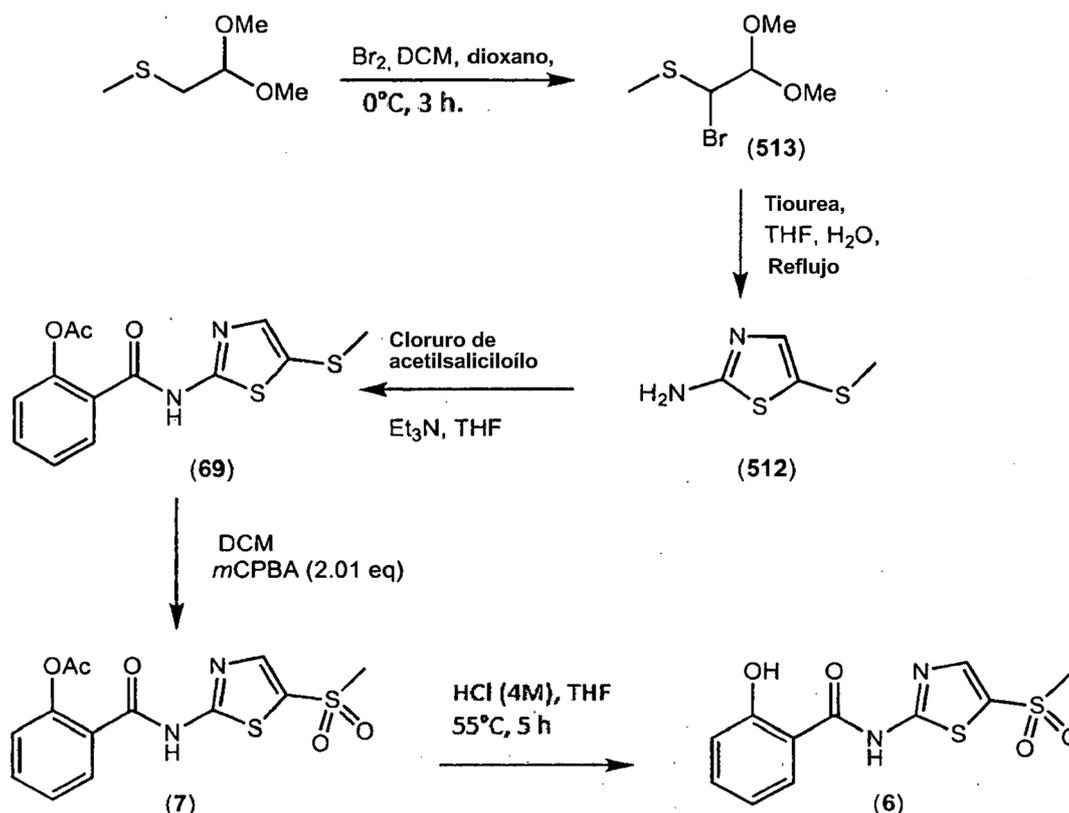
Datos para 81: p.f. 271,1 - 272,3°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,2 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H) ppm; EM (ESI+) *m/z* (intensidad rel.): 100,1 (42), 121,1 (100), 299,2 (44), 321,1 (8) *m/z*; EM (ESI-) *m/z* (intensidad rel.): 217,2 (29), 297,2 (100).

5

7.0 Síntesis de 2-hidroxi-*N*-(5-(metilsulfonil)tiazol-2-il)benzamida (6)

Se preparó el compuesto 2-hidroxi-*N*-(5-(metilsulfonil)tiazol-2-il)benzamida (6) según el siguiente esquema de síntesis:

10



7.1 Síntesis alternativa de 5-(metiltio)tiazol-2-amina (512)

15 Se añadió gota a gota una disolución de bromo (1,9 ml, 37,1 mmol, 1,01 eq.) y dioxano (0,1 cm³, 0,3 eq.) en DCM (20 ml) a una disolución con agitación de dimetil-acetal de (metiltio)acetaldehído (5,00 g, 36,7 mmol, 1,0 eq.) en DCM (80 ml) a 0°C a lo largo de tres horas. Se permitió que esta mezcla se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos hasta que el análisis de RMN reveló la desaparición del material de partida. Se eliminó DCM a vacío. Se disolvió el bromuro 513 en bruto en THF (50 ml), a lo que le siguió la adición de disolución de tiourea (5,58 g, 2,0 eq.) en THF (100 ml) y agua (20 ml). Se sometió a reflujo la disolución durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se extrajo el producto en bruto con EtOAc (50 ml) tres veces. Se lavaron con disolución de salmuera las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La purificación del producto a través de cromatografía en columna ultrarrápida dio el producto requerido, 2-amino-5-metiltiotiazol 512 (1,35 g, rendimiento del 25,2%), como un sólido de color marrón.

25

Datos para 512: CCF (gel de sílice) *R*_f = 0,2 (Hex:EtOAc, 1:1); ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz), 2,35 (3H, s, CH₃), 5,46 (2H, s, NH₂), 7,06 (1H, s, CH); ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), 2,29 (3H, s, CH₃), 6,96 (1H, s, CH), 7,16 (2H, s, NH₂); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆), 22,6, 115,8, 144,9, 171,8; *m/z* (Cl + H)⁺: 147; EMAR, hallado, *m/z* 147,00540, C₄H₇N₂S₂ (MH⁺) requiere *m/z*, 147,00507 (+2,4 ppm.).

30

7.2 Síntesis de acetato de 2-(5-(metiltio)tiazol-2-ilcarbamoi)fenilo (69)

35 Bajo nitrógeno, se añadió una disolución de cloruro de acetilsaliciloilo (1,237 g, 6,20 mmol, 1,3 eq.) en THF (40 ml) a una disolución con agitación de 5-(metiltio)tiazol-2-amina (700,0 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (ml). A esto le siguió la adición de trietilamina (0,67 ml, 4,79 mmol, 1,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF. Tras dos horas, se filtró la reacción a través de un embudo sinterizado y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (150 ml) y se lavó dos veces cada una con

disoluciones de HCl 1 M e hidrogenocarbonato de sodio ac. saturado. Se secó sobre MgSO₄ la fracción orgánica seguido por la eliminación del disolvente. La cromatografía en columna ultrarrápida produjo el producto 69 puro (1,450 g, 98%) como un sólido.

5 Datos para 69: p.f. = 145-147°C; CCF (gel de sílice) R_f = 0,36 (Hex:EtOAc, 1:1); ¹H-RMN (DMSO-d, 400 MHz), 2,23 (3H, s, CH₃), 2,47 (3H, s, CH₃), 7,28 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz, ArH), 7,41 (1H, td, J = 1,0, 7,6 Hz, ArH), 7,56 (1H, s, CH), 7,63 (1H, td, J = 1,7, 8,0 Hz, ArH), 7,78 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz, ArH), 12,70 (1H, s, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d, 100 MHz), 21,1, 22,0, 123,7, 124,6, 126,2, 126,9, 130,0, 133,1, 141,6, 148,9, 160,0, 164,5, 169,2; m/z (CI) 309 (MH⁺); EMAR, hallado 309,03654, C₁₃H₁₃N₂O₃S₂ requiere 309,03677, (-0,8 ppm).

10

7.3 Síntesis de acetato de 2-(5-(metilsulfonyl)tiazol-2-ilcarbamoil)fenilo (7)

Se añadió gota a gota una disolución de *m*CPBA (al 70-75%, 1,04 g, 4,2 mmol, 1,2 eq.) en DCM (20 ml) a una disolución con agitación de 69 (1,1 g, 3,57 mmol, 1,0 eq.) en DCM (50 ml) a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agitó la reacción durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una segunda porción de *m*CPBA (al 70-75%, 1,04 g, ~4,2 mmol, 1,18 eq.) en DCM (20 ml) a lo largo de 30 minutos. Se agitó la reacción durante 1 hora. Se extinguió la reacción con disolución ac. saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo la fase orgánica dos veces cada una con disolución ac. saturada de hidrogenocarbonato de sodio y HCl 1 M, respectivamente. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío y la cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc, Hex → EtOAc 1:1) proporcionaron 7 (1,15 g, 95%) como un sólido blanco.

25 Datos para 7: p.f. = 173-175°C; CCF (gel de sílice) R_f = 0,27 (EtOAc); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d), 2,25 (3H, s, CH₃), 3,38 (3H, s, CH₃), 7,31 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz, ArH), 7,44 (1H, td, J = 1,0, 7,6 Hz, ArH), 7,67 (1H, td, J = 1,6, 7,6 Hz, ArH), 7,83 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz, ArH), 8,17 (1H, s, CH); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d), 21,1, 46,2, 123,8, 122,2, 126,3, 130,1, 130,7, 133,6, 144,6, 149,0, 163,3, 165,3, 169,2; EM m/z (CI + H)⁺ 341, (100%), 299 (36%), 221 (83%).

7.3 Síntesis de 2-hidroxi-*N*-(5-(metilsulfonyl)tiazol-2-il)benzamida (6)

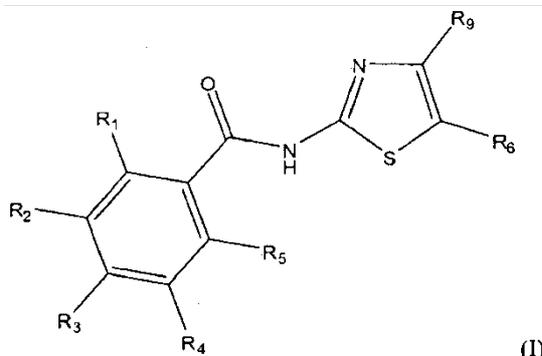
30 Se añadió una disolución de 7 (1,0 g, 2,94 mmol, 1,0 eq.) disuelto en THF (20 ml) con agitación a HCl 2 M (100 ml). Se sometió a reflujo la reacción durante una hora y se permitió que se enfriase con agitación a lo largo de una hora. Se filtró el producto utilizando un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con agua destilada y THF y se secó a alto vacío para proporcionar 834 mg (95%) de 6 como un sólido incoloro.

35 Datos para 6: p.f. = 282-283°C; ¹H-RMN (DMSO-d, 400 MHz), 3,39 (3H, s, CH₃SO₂), 7,01 (1H, t, J = 7,5 Hz, ArH), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz, ArH), 7,52 (1H, t, J = 7,5 Hz, ArH), 7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz, ArH) y 8,17 (1 H, s, 4'-H); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d) 46,2, 117,0, 117,6, 120,1, 130,5, 130,8, 135,2, 144,2, 157,7, 163,1 y 165,6; EM (CI) m/z 299 (MH⁺) y 316 (MNH₄⁺); EMAR, hallado, m/z 299,01696, C₁₁H₁₁N₂O₄S₂ (MH⁺) requiere m/z, 299,01602.

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula (I):



5

en la que R₁ a R₅ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, -OH, -PO(OR_a)(OR_b)₀₋₁, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alquenilo (C₂-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alquinilo (C₂-C₄), cicloalquenilo (C₅-C₈), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquenilo (C₂-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquinilo (C₂-C₄), alcoxilo (C₁-C₆), alqueniloxilo (C₂-C₆), alquiniloxilo (C₂-C₆), alcoxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquenilo (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquinilo (C₂-C₄), alqueniloxilo (C₂-C₆), alqueniloxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alqueniloxi (C₂-C₆)-alquenilo (C₂-C₄), alqueniloxi (C₂-C₆)-alquinilo (C₂-C₄), alquiniloxilo (C₂-C₆), alquiniloxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alqueniloxi (C₂-C₆)-alquenilo (C₂-C₄), alqueniloxi (C₂-C₆)-alquinilo (C₂-C₄), cicloalcoxilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alqueniloxilo (C₂-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alquiniloxilo (C₂-C₄), cicloalqueniloxilo (C₅-C₈), cicloalquenil (C₅-C₈)-alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alqueniloxilo (C₂-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquiniloxilo (C₂-C₄), alcoxi (C₂-C₆)-alquilamino (C₂-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), acilo (C₁-C₆), aciloxilo (C₁-C₆), aroiloxilo, arilalcanoiloxilo, arilalquenoiloxilo, heteroariloxilo, heteroarilalcanoiloxilo, heteroarilalquenoiloxilo, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₂-C₆), alquil (C₂-C₆)-aminoalquilo, amido, alquilamido (C₁-C₆), dialquilamido (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), perhaloalcoxilo (C₁-C₆), SR_e, alquiltio (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)-alquilo, alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquilsulfonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquenilsulfonilo (C₂-C₆), alquinilsulfonilo (C₂-C₆), hidroxialquilsulfonilo (C₁-C₆), -SO₂-(CR₇R₈)₀₋₄-COOR_b, cicloalquilsulfonilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alquenilsulfonilo (C₂-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alquinilsulfonilo (C₂-C₄), cicloalquenilsulfonilo (C₅-C₈), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquenilsulfonilo (C₂-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquinilsulfonilo (C₂-C₄), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquilsulfonil (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquinilsulfonil (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilsulfonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilsulfonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈)-alquenilsulfonil (C₂-C₄)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈)-alquinilsulfonil (C₂-C₄)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquenilsulfonil (C₅-C₈)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquilsulfonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquenilsulfonil (C₂-C₄)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquenil (C₅-C₈)-alquinilsulfonil (C₂-C₄)-alquilo (C₁-C₆), arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilalquenilsulfonilo, alquilsulfonamido (C₁-C₆), N,N'-dialquilsulfonamido (C₁-C₆), sulfonamidoalquilo (C₁-C₆), sulfonamidoarilo, sulfonamidoarilalquilo, sulfonamidoarilalqueno, sulfonamidoarilalquinilo, arilo tal como fenilo, arilalquilo, ariloxilo, arilalcoxilo, ariltio, arilalquiltio, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilalcoxilo, heteroarilalquilamino, heteroarilalquiltio, heteroariloxilo, heteroarilalcoxilo, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, cicloalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, heterocicloalquilo (C₁-C₄), heterociclo-alquenilo (C₂-C₄), heterociclo (C₄-C₈)-alquinilo (C₂-C₄), heterociclo (C₄-C₈)-alcoxilo (C₁-C₄), heterociclo (C₄-C₈)-alqueniloxilo (C₂-C₄), heterociclo (C₄-C₈)-alquiniloxilo (C₂-C₄), -(CR₇R₈)₀₋₄-OR_a, -(CR₇R₈)₀₋₄-COOR_b, (CR₇R₈)₀₋₄-CONR_aR_b, -NH-(CR₇R₈)₀₋₄-CO-R_c, -(CR₇R₈)₀₋₄-O-CO-R_d y -(CR₇R₈)₀₋₄-L₂-SO₂-L₁-R_x, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

40

uno de R₆ o R₉ es H y el otro es -SO₂-alquilo,

siempre que por lo menos uno de R₁ - R₆ o R₉ sea un -(CR₇R₈)₀₋₄-L₂-SO₂-L₁-R_x;

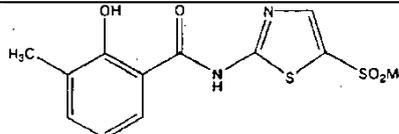
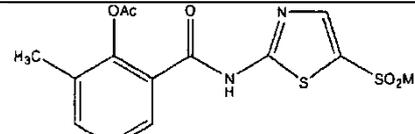
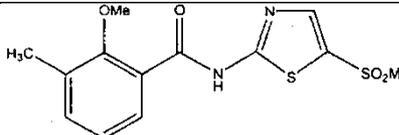
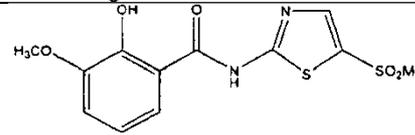
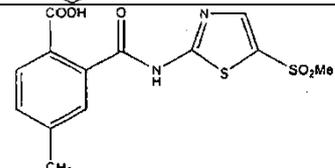
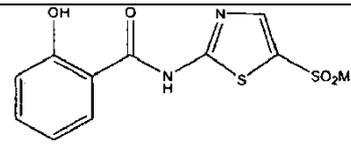
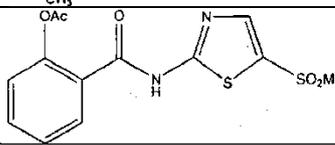
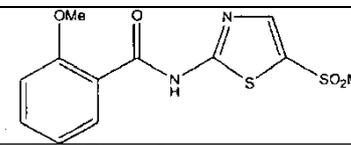
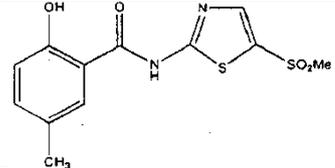
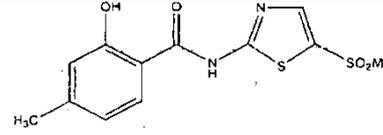
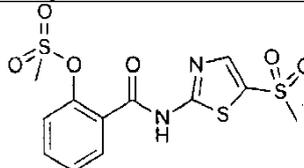
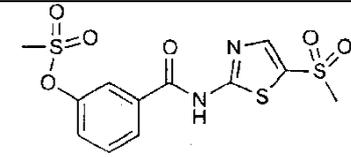
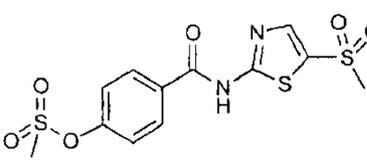
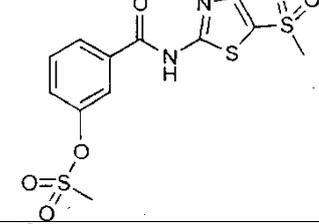
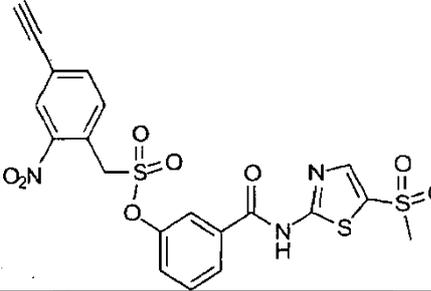
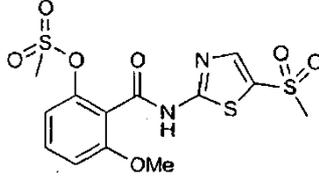
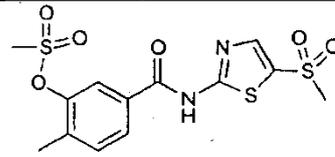
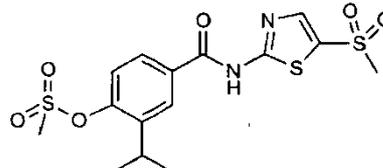
45

en la que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

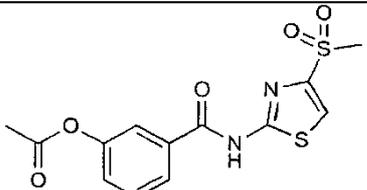
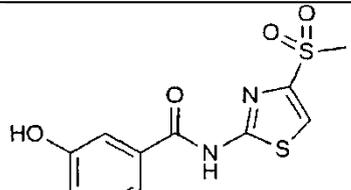
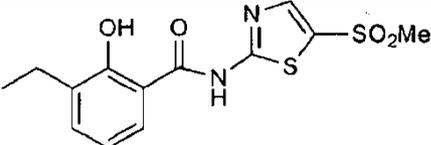
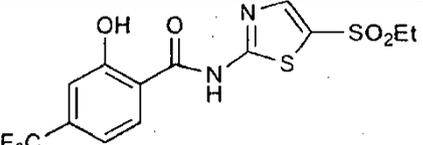
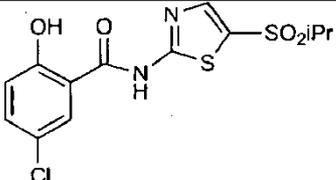
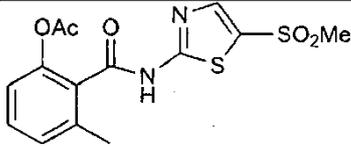
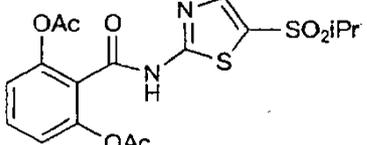
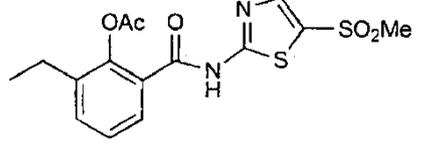
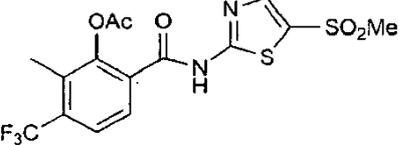
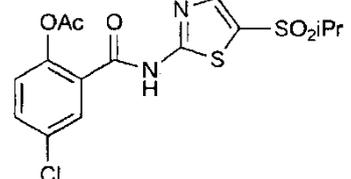
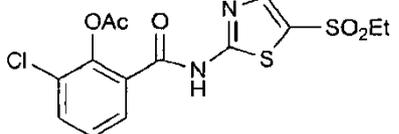
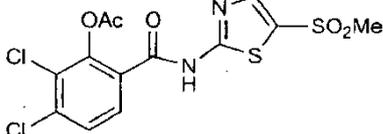
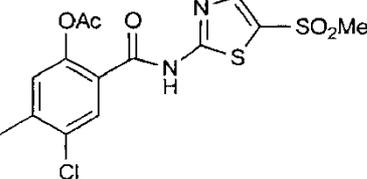
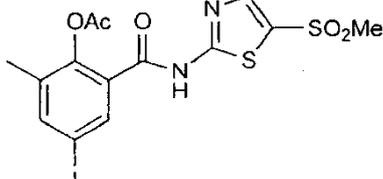
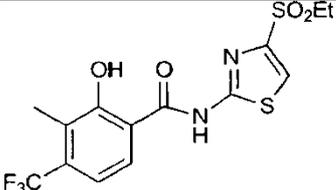
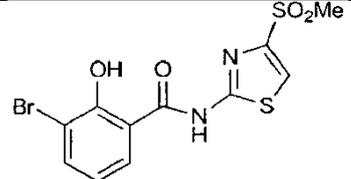
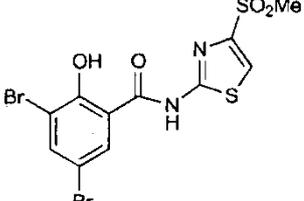
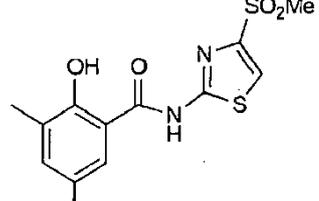
50

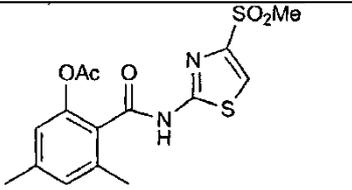
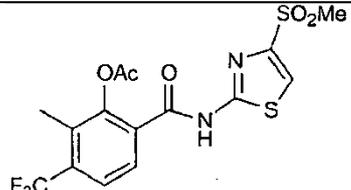
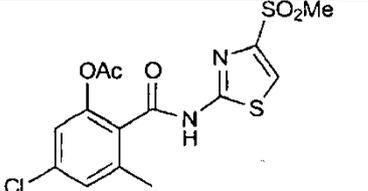
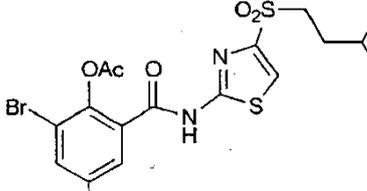
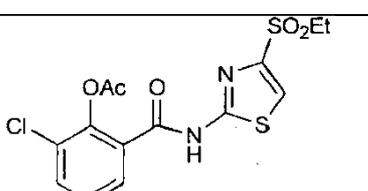
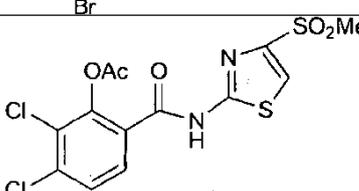
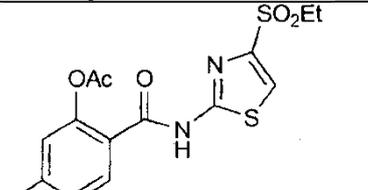
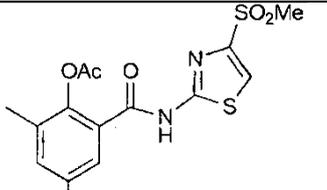
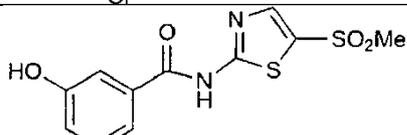
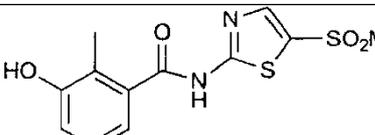
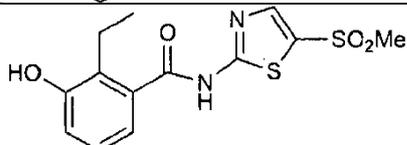
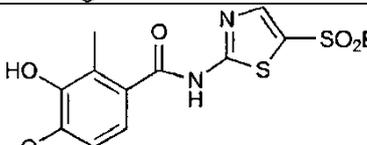
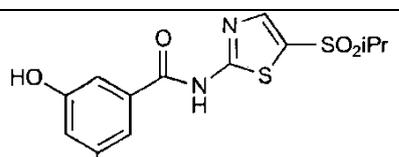
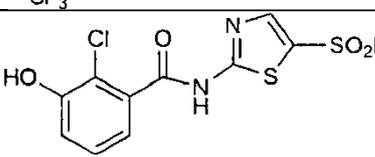
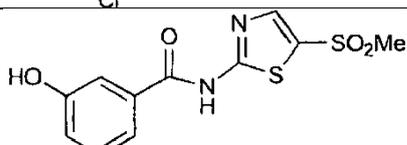
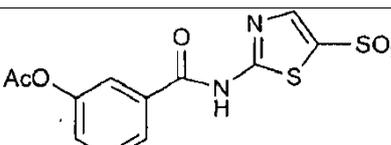
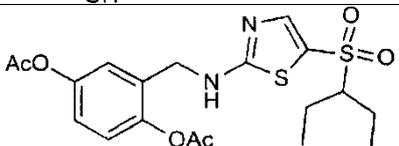
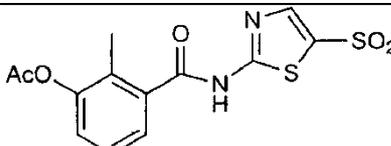
o R₇ y R₈, junto con los átomos a los que están unidos, pueden unirse para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

- 5 en los que R_a a R_e , cada uno independientemente entre sí, se selecciona de entre de H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_4-C_8), heterocicloalquil (C_4-C_8)-alquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo, $(CH_2)_{0-2}$ -fenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo (C_1-C_6), alqueniloxilo (C_2-C_6), alquiniloxilo (C_2-C_6), cicloalcoxilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alcoxilo (C_1-C_4), heterocicloalcoxilo (C_4-C_8), heterocicloalquil (C_4-C_8)-alcoxilo (C_1-C_4), ariloxilo, arilalcoxilo, heteroariloxilo, heteroarilalcoxilo, alquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_2-C_6), alquil (C_2-C_6)-aminoalquilo, cicloalquilamino (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilamino (C_1-C_4), heterocicloalquilamino (C_4-C_8), heterocicloalquil (C_4-C_8)-alquilamino (C_1-C_4), arilamino, arilalquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino y alquenilamino (C_2-C_6), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
- 10 en los que L_1 y L_2 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en un enlace, O, $-N(R_y)-$, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siempre que L_1 y L_2 no sean simultáneamente O;
- 15 en los que R_x y R_y se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_4-C_8) y heterocicloalquil (C_4-C_8)-alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes;
- 20 en los que cualquiera de los R_x y R_y que contienen carbono anteriores pueden presentar desde cero hasta nueve átomos de H reemplazados por F, Cl, Br y/o I,
- 25 en los que inferior significa un grupo que contiene de 1 a e incluyendo 6 átomos de carbono; alquilo significa una cadena hidrocarbonada saturada ramificada, no ramificada o cíclica; alquenilo significa un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica que presenta uno o más dobles enlaces y que contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono; alquinilo significa un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica que presenta uno o más triples enlaces y que contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono; y alcoxilo significa un radical alquil éter, habiéndose definido el término alquilo anteriormente,
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.
- 35 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que uno de R_6 o R_9 es H y el otro es $-SO_2CH_3$, $-SO_2Et$, $-SO_2iPr$ o $-SO_2$ -ciclopropilo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_6 es SO_2CH_3 .
- 40 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_6 es SO_2CH_3 y R_1 y/o R_5 no es un átomo de hidrógeno.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_6 es SO_2CH_3 y R_1 se selecciona de entre H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), fenilo, F, Cl, Br, I, $(CH_2)_{0-2}-OR_a$, un NO_2 , $(CH_2)_{0-2}-COOR_b$, $NH-(CH_2)_{0-2}-CO-R_c$, $(CH_2)_{0-2}-O-CO-R_d$, SR_e y $PO(OH)(OH)_{0-1}$.
- 45 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 a R_5 , cada uno independientemente entre sí, se seleccionan de entre H, alquilo (C_1-C_6), F, Cl, Br, I, $(CH_2)_{0-2}-OR_a$, NO_2 , $COOR_b$, $NH-CO-R_c$, $O-CO-R_d$, SR_e y $PO(OH)(OH)_{0-1}$; en el que R_a a R_e , cada uno independientemente entre sí, se seleccionan de entre H y alquilo (C_1-C_6); y R_6 es SO_2CH_3 .
- 50 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que uno de R_1 a R_5 se selecciona de entre el grupo que consiste en $-(CR_7R_8)_{0-4}-OR_a$ y $-(CR_7R_8)_{0-4}-O-CO-R_d$.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 a R_5 , cada uno independientemente entre sí, se seleccionan de entre H, alquilo (C_1-C_6), F, Cl, Br, I, $(CH_2)_{0-2}-OR_a$, NO_2 , $COOR_b$, $NH-CO-R_c$, $O-CO-R_d$, SR_e y $PO(OH)(OH)_{0-1}$; y en el que R_a a R_e , cada uno independientemente entre sí, se seleccionan de entre H y alquilo (C_1-C_6); y R_6 o R_9 es SO_2CH_3 y el otro de R_6 o R_9 es H.
- 55 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la sal se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicero-fosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietano-sulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.
- 60 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que es seleccionado de entre los compuestos siguientes:

Nº	Estructura	Nº	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
15		16	
17		18	
40		47	
48		49	

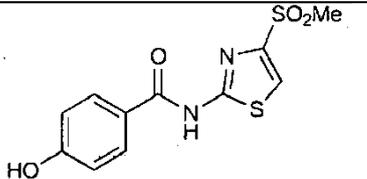
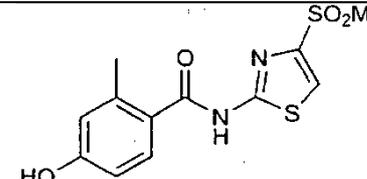
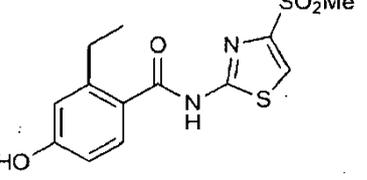
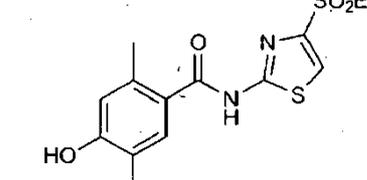
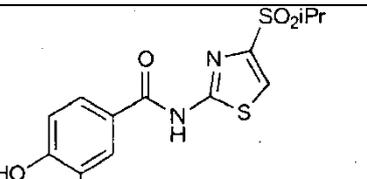
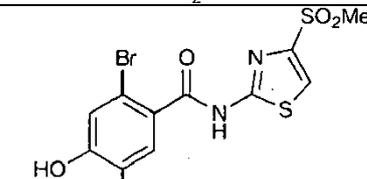
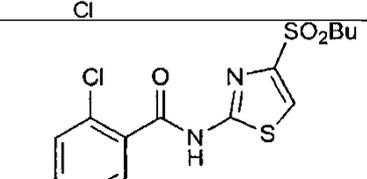
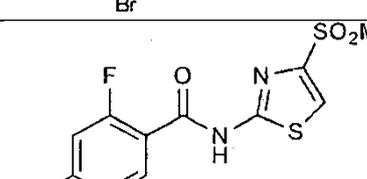
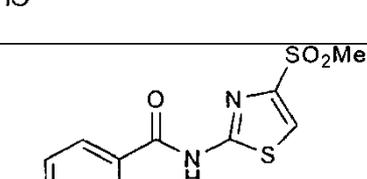
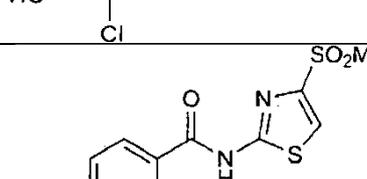
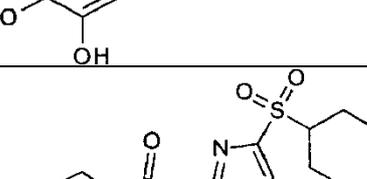
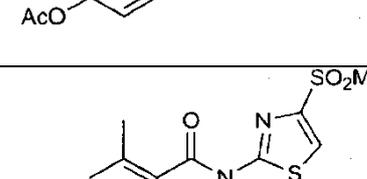
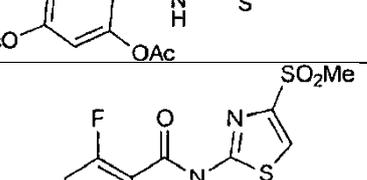
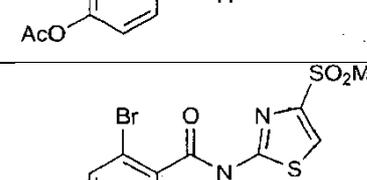
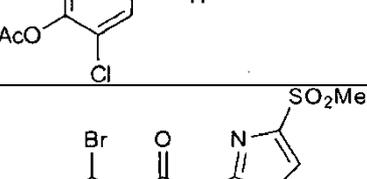
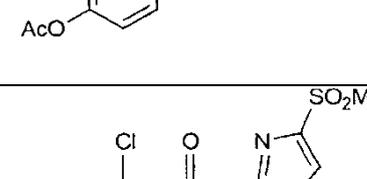
Nº	Estructura	Nº	Estructura
50		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		73	
74		75	
78		79	
80		81	
83		84	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
86		87	
90		91	
93		100	
101		102	
103		105	
108		109	
110		111	
114		117	
118		122	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
123		126	
127		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
140		143	
146		147	
148		149	

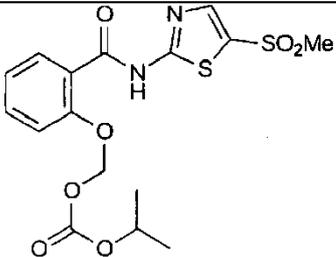
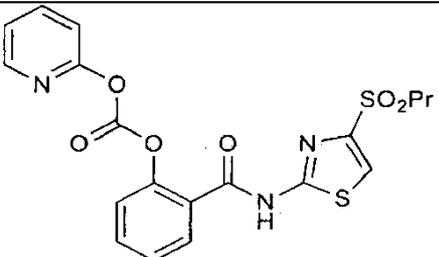
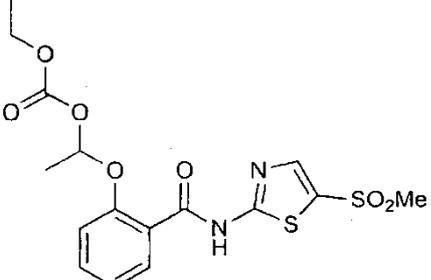
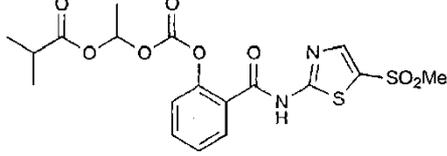
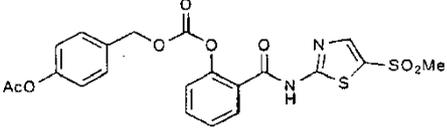
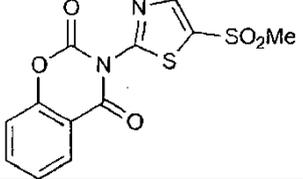
Nº	Estructura	Nº	Estructura
152		155	
156		158	
159		160	
161		162	
164		166	
167		168	
170		171	
172		173	
176		177	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
178		179	
180		182	
183		184	
185		186	
188		191	
194		195	
196		197	
200		203	
204		206	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
207		208	
209		210	
212		214	
215		216	
218		219	
220		221	
224		225	
226		227	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
228		230	
255		256	
257		259	
260		262	
264		265	
266		267	
268		271	
274		275	
276		277	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
278		280	
281		282	
283		286	
288		289	
290		291	
292		293	
295		297	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
299		300	
301		303	
304		306	

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador.

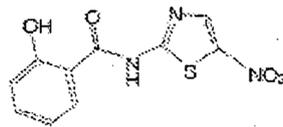
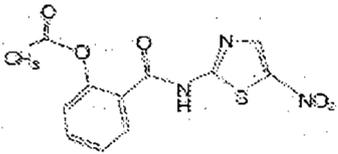
5 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la composición comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) para tratar una infección por virus de la hepatitis C, en un portador farmacéuticamente aceptable.

10 13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización en el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C.

Figura 1

Nitazoxanida

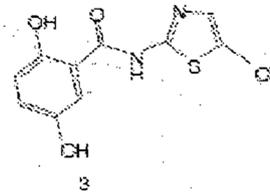
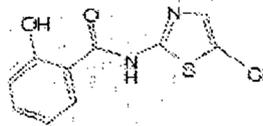
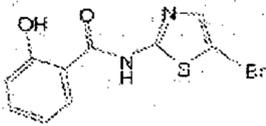
Tizoxanida



RM-4832

RM-4848

RM-4850



RM-4851

RM-4852

RM-4863

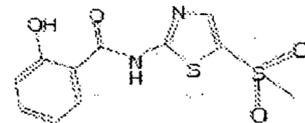
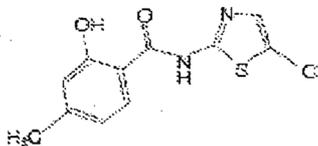
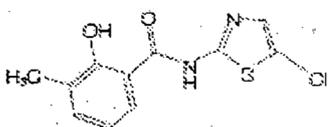


Figura 2

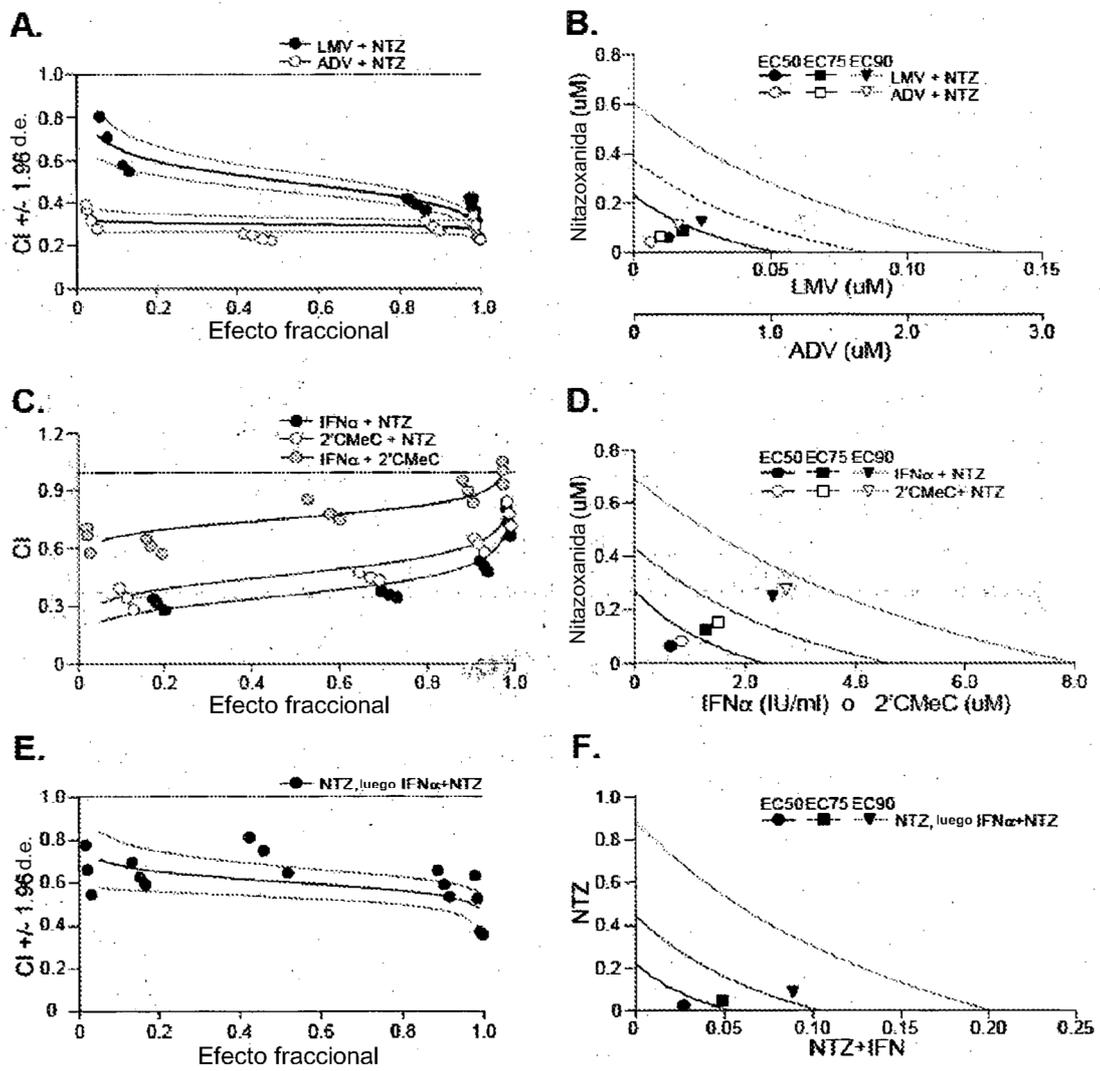


Figura 3

