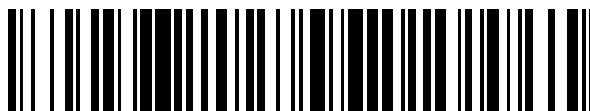


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 849**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/06** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01) **A61K 31/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/CN2012/001511**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13071693**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12849240 (2)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2781512**

54 Título: **Compuesto de oxadiazol y procedimiento para su preparación, composición farmacéutica y su uso**

30 Prioridad:

**14.11.2011 CN 201110359961**  
**08.11.2012 CN 201210442608**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2017**

73 Titular/es:

**SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY (50.0%)**  
**No. 1954 Hua Shan Road**  
**Shanghai 200240, CN y**  
**ZHEJIANG MEDICINE CO., LTD. XINCHANG**  
**PHARMACEUTICAL FACTORY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LUO, XIANJIN y**  
**YE, WEIDONG**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia**

ES 2 641 849 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

**Compuesto de oxadiazol y procedimiento para su preparación, composición farmacéutica y su uso.**

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los campos de la síntesis de un compuesto farmacéutico, en particular, se refiere a un compuesto de oxadiazol, el procedimiento de preparación del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de oxadiazol y uso de la misma

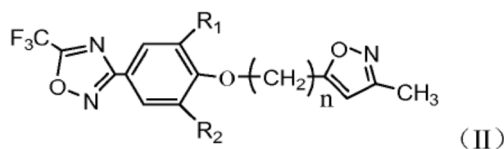
10

**Antecedentes de la invención**

Las enfermedades infecciosas causadas por enterovirus han ocurrido con frecuencia en todo el mundo. Los enterovirus pertenecen a la familia picornaviridae que comprende virus de polio, virus coxsackie, enterovirus humano citopatógeno huérfano (EHCO) y nuevos enterovirus. Cada virus tiene muchos sueros, al menos más de 70 tipos, que pueden violar muchos tipos de tejidos tales como nervios, músculos cardíacos, músculos, pieles y conjuntiva de los ojos, etc. y puede causar muchas enfermedades infecciosas en todo el mundo. El picornavirus puede violar muchos tejidos y sistemas tales como tractos respiratorios, tractos intestinales, pieles, músculos, corazones, hígados, glándulas suprarrenales y sistemas nerviosos centrales. Se presenta en una gran variedad de manifestaciones clínicas. Los síntomas clínicos comunes incluyen infección del tracto respiratorio, herpangina, erupción febril, enfermedad de boca-mano-pie (fiebre aftosa), diarrea de la infancia, síndrome del sistema nervioso central, miocarditis y pericarditis, dolor torácico epidémico o mialgia epidémica, conjuntivitis epidémica, hepatitis vírica, etc. Además, el rinovirus y el virus de la influenza pertenecen a la familia de picornaviridae, cuya naturaleza biológica es similar a la de los enterovirus. Este virus es el principal causante del resfriado.

25

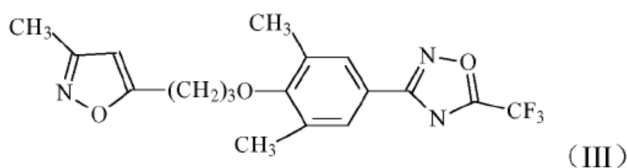
J. Med. Chem., 28: 748-752 (1985); 28:1906-1915(1985); 31:540-544(1988); 35:1002-1005 (1992), 4628-4633(1992); 36: 3240-3250 (1993); 37:2421-2436 (1994); 38:1355-1371(1995) y el documento US4942241 divulgan los compuestos como se muestra en la Fórmula (II) y la actividad anti-rinovirus humano de los mismos.



30

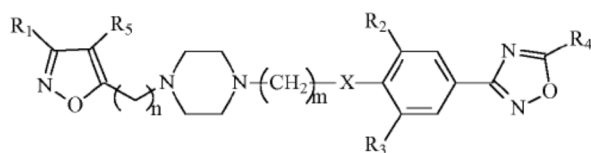
En el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, alquilo o halógeno, respectivamente; n = 1-9; el compuesto de Fórmula (III) es el que presenta la mejor actividad anti-rinovirus humano. No obstante no está disponible comercialmente debido a su elevada toxicidad.

35



El documento CN1687060A divulga el compuesto como se muestra en la siguiente fórmula y la actividad anti-virus de influenza del mismo

40



45

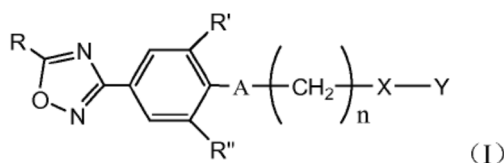
En el que R<sub>1</sub> es alquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, aminoalquilo alquil-sustituido, aminoalquilo dialquil-sustituido, alcoxicarbonilo, carboxilo o nitrilometilo; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son respectivamente e independientemente H, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, triclorometilo o nitrilo; R<sub>4</sub> es alquilo, alcoxi, hidroxilo, halometilo, dihalometilo, trihalometilo, dihaloetilo, cicloalquilo, heterocicilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, ciano,

halógeno, tioalquilo, alquiltioalquilo, alquiltiol, sulfhidrilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (4-metil-fenil)sulfoniloximetilo, amino, amino alquil-sustituido, amino dialquil-sustituido, acilamino o acilamino N-alquil-sustituido; R<sub>5</sub> es H, halógeno o alquilo; X es O o S; n = 0-5; m = 0-5.

- 5 En la actualidad, ningún medicamento se utiliza para el tratamiento de las enfermedades causadas por virus coxsackie. Por lo tanto, es urgente encontrar compuestos con actividad anti-virus coxsackie que tengan mejores efectos de tratamiento, menor toxicidad y mayor seguridad y traten enfermedades causadas por virus coxsackie.

### Sumario de la invención

- 10 El propósito de la presente invención es proporcionar compuestos de oxadiazol que tienen actividad anti-virus coxsackie y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se muestra en la Fórmula (I).



- 15 en el que Y es alquilo C1-C6, cicloalquilo C3~C10 no sustituido, cicloalquilo C3~C10 monosustituido, cicloalquilo disustituido, cicloalquilo C3~C10 polisustituido, tienilo no sustituido, furilo no sustituido, pirrolilo no sustituido, isoxazolilo no sustituido, oxazolilo no sustituido, piridazinilo no sustituido, pirazinilo no sustituido, tiazolilo no sustituido, isotiazolilo no sustituido, triazolilo no sustituido, tetrazolilo no sustituido, tiadiazolilo no sustituido, oxadiazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, pirazolilo no sustituido, piridilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido; tienilo monosustituido, furilo monosustituido, pirrolilo monosustituido, isoxazolilo monosustituido, oxazolilo monosustituido, piridazinilo monosustituido, pirazinilo monosustituido, tiazolilo monosustituido, isotiazolilo monosustituido, triazolilo monosustituido, tetrazolilo monosustituido, tiadiazolilo monosustituido, oxadiazolilo monosustituido, imidazolilo monosustituido, pirazolilo monosustituido, piridilo monosustituido, pirimidinilo monosustituido, tienilo disustituido, furilo disustituido, pirrolilo disustituido, isoxazolilo disustituido, oxazolilo disustituido, piridazinilo disustituido, pirazinilo disustituido, tiazolilo disustituido, isotiazolilo disustituido, triazolilo disustituido, imidazolilo disustituido, pirazolilo disustituido, pirimidinilo disustituido;

- 30 en el que R es CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

R' y R'' son metilo;

A es O o S; n = 2-3; y

- 35 X es O, S o NH;

el alquilo C1-C6 es etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo;

- 40 el cicloalquilo C3~C10 es ciclohexilo o adamantilo;

- el fenilo monosustituido, fenilo disustituido, fenilo polisustituido son, respectivamente e independientemente, fenilo sustituido con alquilo C1-C6, fenilo sustituido con alcoxi C1-C6, fenilo sustituido con halógeno, fenilo sustituido con carboxilo, fenilo sustituido con éster, fenilo sustituido con nitro, fenilo sustituido con ciano o fenilo sustituido con trihalometilo;

- 45 el tienilo monosustituido es tienilo sustituido con alquilo C1-C6; el furilo monosustituido es furilo sustituido con alquilo C1-C6; el pirrolilo monosustituido es pirrolilo sustituido con alquilo C1-C6; el isoxazolilo monosustituido es isoxazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el oxazolilo monosustituido es oxazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el piridazinilo monosustituido es piridazinilo sustituido con alquilo C1-C6 o halógeno; el pirazinilo monosustituido es pirazinilo sustituido con halógeno; el tiazolilo monosustituido es tiazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el isotiazolilo monosustituido es isotiazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el triazolilo monosustituido es triazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el tetrazolilo monosustituido es tetrazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el tiadiazolilo monosustituido es tiadiazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el oxadiazolilo monosustituido es oxadiazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el imidazolilo monosustituido es imidazolilo sustituido con alquilo C1-C6; el pirazolilo monosustituido es pirazolilo sustituido con alquilo C1-C6;

- 50 el piridilo monosustituido es piridilo sustituido con alquilo C1-C6, piridilo sustituido con alcoxi C1-C6, piridilo sustituido con halógeno, piridilo sustituido con carboxilo C1-C6, piridilo sustituido con grupo éster

C1-C6, piridilo sustituido con nitro, piridilo sustituido con ciano o piridilo sustituido con trihalometilo;

el pirimidinilo monosustituido es pirimidinilo sustituido con alquilo C1-C6, pirimidinilo sustituido con halógeno, pirimidinilo sustituido con carboxilo C1-C6, pirimidinilo sustituido con grupo éster C1-C6, pirimidinilo sustituido con hidroxilo, pirimidinilo sustituido con ciano o pirimidinilo sustituido con trihalometilo;

el tienilo disustituido es tienilo disustituido con halógeno; el furilo disustituido es furilo disustituido con halógeno; el pirrolilo disustituido es pirrolilo disustituido con halógeno; el isoxazol disustituido es isoxazol disustituido con halógeno; el oxazolilo disustituido es oxazolilo disustituido con halógeno; el piridazinilo disustituido es piridazinilo disustituido con halógeno; el pirazinilo disustituido es pirazinilo disustituido con halógeno; el tiazolilo disustituido es tiazolilo disustituido con halógeno; el isotiazolilo disustituido es isotiazolilo disustituido con halógeno; el triazolilo disustituido es triazolilo disustituido con halógeno, imidazolilo disustituido, pirazolilo disustituido. En los modos de realización preferentes de la presente invención, el fenilo sustituido con alcoxi C1~C6 es fenilo sustituido con metoxilo, fenilo sustituido con etoxilo o fenilo sustituido con propoxilo, el isoxazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es isoxazolilo sustituido con trifluorometilo, isoxazolilo sustituido con metilo, isoxazolilo sustituido con etilo, isoxazolilo sustituido con propilo o isoxazolilo sustituido con isopropilo; el oxazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es oxazolilo sustituido con metilo; el piridazinilo sustituido con alquilo C1~C6 es piridazinilo sustituido con metilo o piridazinilo sustituido con etilo; el pirazinilo sustituido con halógeno es pirazinilo sustituido con flúor o pirazinilo sustituido con cloro; el tiazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es tiazolilo sustituido con metilo, tiazolilo sustituido con etilo, tiazolilo sustituido con propilo o tiazolilo sustituido con isopropilo; el isotiazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es isotiazolilo sustituido con metilo, isotiazolilo sustituido con etilo, isotiazolilo sustituido con propilo o isotiazolilo sustituido con isopropilo; el triazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es triazolilo sustituido con trifluorometilo, triazolilo sustituido con metilo o triazolilo sustituido con etilo; el tetrazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es tetrazolilo sustituido con metilo; el tiadiazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es tiadiazolilo sustituido con trifluorometilo, tiadiazolilo sustituido con metilo, tiadiazolilo sustituido con etilo o tiadiazolilo sustituido con propilo; el oxadiazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es oxadiazolilo sustituido con trifluorometilo, oxadiazolilo sustituido con metilo, oxadiazolilo sustituido con etilo o oxadiazolilo sustituido con propilo; el imidazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es imidazolilo sustituido con metilo, imidazolilo sustituido con etilo o imidazolilo sustituido con propilo; el pirazolilo sustituido con alquilo C1-C6 es pirazolilo sustituido con trifluorometilo, pirazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con etilo o pirazolilo sustituido con propilo.

En el modo de realización preferente de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido inorgánico, sal de ácido orgánico, sal alcalina inorgánica o sal alcalina orgánica; la sal de ácido inorgánico se selecciona entre cualquiera del grupo que consiste en hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyodato, sulfato, nitrato, fosfato, perclorato o la combinación de los mismos; la sal de ácido orgánico se selecciona entre cualquiera del grupo que consiste en tosilato, mesilato, acetato, trifluoroacetato, propionato, citrato, malonato, succinato, lactato, oxalato, tartrato, benzoato o la combinación de los mismos; la sal alcalina inorgánica es una sal de metal alcalinotérreo; la sal alcalina orgánica es una sal de amina orgánica. Más preferentemente, la sal de metal alcalinotérreo es sal de magnesio o sal de calcio; la sal de amina orgánica es sal de morfolina, sal de piperidina, sal de trialkilamina, sal de piridina, sal de dimetilamina o sal de dietilamina.

En el modo de realización más preferente de la presente invención, el compuesto de oxadiazol y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se muestra en la Fórmula (I) son:

- 1) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 2) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 3) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 4) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]isoxazol-5-carboxilato;
- 5) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 6) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 7) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]isoxazol-5-carboxilato;
- 8) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-metilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 9) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 10) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisotiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 11) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-metilisotiazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 12) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 13) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 14) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 15) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 16) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 17) ácido 5-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

- 18) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-tio)-etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
19) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
20) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
21) 3-[3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
5 22) 5-[3,5-dimetil-4-[(2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol];  
23) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
24) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
10 25) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
26) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-5-trifluorometil-4H-1,2,4-triazol;  
27) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol;  
28) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
15 29) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]propiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
30) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
31) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
20 32) ácido 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxílico;  
33) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
34) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
35) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-ciclohexiloxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
25 36) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-terc-butoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
37) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-adamantanoxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
38) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluorobenzonitrilo;  
39) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
40) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
30 41) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
42) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,6-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
43) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,4-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
44) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
45) 5-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
35 46) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-cianopiridina;  
47) 2-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-metilpiridina;  
48) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-2-hidroxi-3-cianopiridina;  
49) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-piridinacarboxilato;  
40 50) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-cianopiridina;  
51) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-metilpiridina;  
52) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-trifluorometilpiridina;  
53) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-hidroxi-5-fluoropirimidina;  
54) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-metoxi-5-fluoropirimidina;  
45 55) 3-[2-(2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-formamida-6-fluoropirazina);  
56) 3-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-6-metilpiridazina;  
57) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
58) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]isoxazol-5-carboxilato;  
50 59) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
60) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
61) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]isoxazol-5-carboxilato;  
62) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-metilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
63) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
55 64) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisotiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
65) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-metilisotiazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
66) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
67) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metiltiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
68) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metiltiazol-2-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
60 69) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
70) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
71) ácido 5-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
65 72) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
73) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;

- 74) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
75) 3-[3,5-dimetil-4-[(4-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
5 76) 5-[3,5-dimetil-4-[2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
77) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
78) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
79) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
10 80) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-5-trifluorometil-4H-1,2,4-triazol;  
81) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol;  
82) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
83) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]propiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
15 84) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
85) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
86) ácido 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-hidroxil-pirimidina-5-carboxílico;  
20 87) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
88) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltio]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
89) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(ciclohexiloxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
90) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-terc-butoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
25 91) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-adamantanoxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
92) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluorobenzonitrilo;  
93) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
94) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
95) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
30 96) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,6-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
97) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,4-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
98) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
99) 5-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
100) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-cianopiridina;  
35 101) 2-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-metilpiridina;  
102) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-2-hidroxi-3-cianopiridina;  
103) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-piridinacarboxilato;  
104) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-cianopiridina;  
40 105) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-metilpiridina;  
106) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-trifluorometilpiridina;  
107) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-hidroxi-5-fluoropirimidina;  
108) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-metoxi-5-fluoropirimidina;  
109) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-formamida-6-fluoropirazina;  
45 110) 3-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-6-metilpiridazina;  
111) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
112) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
50 113) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;  
114) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;  
55 115) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;  
116) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;  
117) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
60 118) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
119) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;  
120) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;  
65 121) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3-fluoro-5-(5-metil-1,2,4-

oxadiazol-3-il)piridina;

122) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;

123) 3-[4-[2-[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

124) 3-[4-[3-[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

125) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-(5-metil-tiofen-2-oxi)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

126) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-(5-metil-furan-2-oxi)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

127) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-(5-metil-pirrol-2-oxi)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

128) 5-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-1-metil-tetrazol-5-il]fenoxi]propoxi];

129) 3-[4-[3-[3,4-dimetil-ciclohexiloxi]propoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

130) 3-[4-[3-[2,6-dicloro-4-metil-fenoxi]propoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi];

131) 2-ciano-5-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]pirazina;

132) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-ciano-pirimidina;

133) 3-ciano-6-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]piridazina;

134) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-nitropiridina;

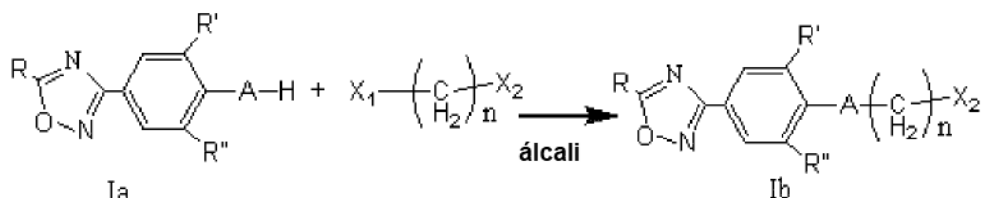
135) 2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]pirazina;

136) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirimidina;

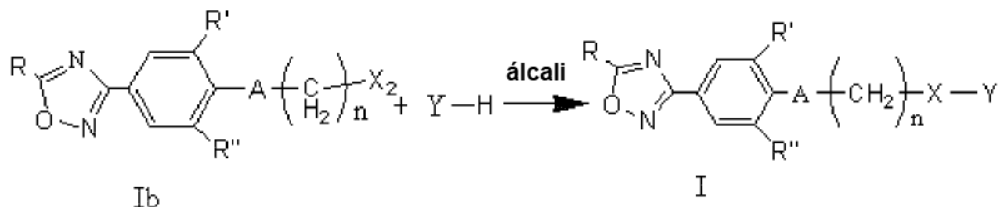
137) 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]piridazina;

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación para el compuesto de oxadiazol y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se muestra en la fórmula (I), que comprende los pasos siguientes:

1) el compuesto de fórmula (Ia) se condensa con haloalcano en presencia de álcali para producir el compuesto de fórmula (Ib), en el que el álcali se selecciona entre cualquiera del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, o la combinación de los mismos.



2) el compuesto de fórmula (Ib) se condensa con un compuesto heterocíclico que comprende un hidroxilo o sulfhidrilo en presencia de álcali para producir el compuesto como se muestra en la Fórmula (I), en el que el álcali se selecciona entre cualquiera del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, o la combinación de los mismos;



en el que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> en el paso 1) o 2) son Cl o Br; la definición de R, R', R'', A, n, X e Y son las mismas que las del compuesto de oxadiazol como se muestra en la Fórmula (I) y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar la composición farmacéutica que tiene actividad anti-virus coxsackie, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de oxadiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables.

En el modo de realización preferente de la presente invención, la composición farmacéutica se puede administrar en el intestino (tal como oral o rectal), localmente o parenteralmente, tal como oral, por inyección, incrustación, tópica, aerosol, inhalación, etc.

5 En el modo de realización preferente de la presente invención, la composición farmacéutica oral se selecciona entre uno cualquiera del grupo que consiste en comprimido (comprimido convencional, pastilla, comprimido sublingual, comprimido bucal, comprimido masticable, comprimido dispersable, comprimido soluble, comprimido efervescente, comprimido vaginal o comprimido efervescente vaginal, comprimido de liberación sostenida, comprimido de liberación controlada, comprimido recubierto entérico, comprimido oral de liberación inmediata, etc.), cápsula (cápsula dura, cápsula blanda, cápsula de liberación sostenida, cápsula de liberación controlada, cápsula oral entérica, etc.), píldora (píldora de gelatina, píldora de azúcar, pellet), preparación líquida oral (jarabe, suspensiones, solución oral, suspensión oral, emulsión oral, jarabes, mezcla, agua medicinal destilada o té medicinal), gránulo (gránulo en suspensión, gránulo efervescente, gránulo entérico, gránulo de liberación sostenida, gránulo de liberación controlada, etc.) y polvo.

10 En el modo de realización preferente de la presente invención, la inyección se selecciona entre uno cualquiera del grupo que consiste en solución parenteral, polvo estéril para inyección o masa estéril para inyección (que comprende procesos tales como el cristalización en disolvente, secado por pulverización o secado por congelación, etc.), transfusión, solución concentrada para inyección.

15 En el modo de realización preferente de la presente invención, la formulación externa se selecciona entre uno cualquiera del grupo que consiste en supositorio, aerosol, inhalación de polvo seco, aerosol, agente formador de película, gel, parche, agente de pegamento, apósito, yeso, ungüento, linimento, loción, linimento y pasta de gel.

20 En el modo de realización preferente de la presente invención, la composición de la presente invención se puede fabricar por técnicas de preparación habituales para los expertos en la técnica.

25 En el modo de realización preferente de la presente invención, la composición farmacéutica es una formulación inclusión o formulación de dispersión.

30 En el modo de realización preferente de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables son excipientes o materiales adyuvantes comunes para los expertos en la técnica para la preparación de la formulación anteriormente mencionada. Los excipientes o materiales adyuvantes comúnmente utilizados en formulaciones orales o formulaciones externas comprenden, pero sin limitación, espesantes o diluyentes, lubricantes o deslizantes o antiadherentes, dispersantes, humectantes, adhesivos, moduladores, solubilizantes, antioxidantes, agentes bacteriostáticos, emulsionantes, etc. Los adhesivos tales como jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, celulosa y sus derivados, mucílago de gelatina, jarabe, suspensión de almidón o polivinilpirrolidona; preferentemente, los derivados de celulosa son celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; espesantes, tales como lactosa, azúcar en polvo, dextrina, almidón y sus derivados, celulosa y sus derivados, sales de calcio inorgánicas, sorbitol o glicina; preferentemente, las sales de calcio inorgánicas son sulfato de calcio, fosfato de calcio, hidrofosfato de calcio o carbonato de calcio precipitado; lubricantes tales como dióxido de silicio, estearato de magnesio, polvos de talco, hidróxido de aluminio, ácido bórico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol; agente disgregador tal como almidón y sus derivados, polivinilpirrolidona o celulosa microcristalina; preferentemente, los derivados de almidón se seleccionan entre cualquiera del grupo que consiste en carboximetilalmidón de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado con amilo, hidroxipropilalmidón o almidón de maíz; humectante tal como dodecilsulfato de sodio, agua o alcohol y similares; preferentemente, los vehículos farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre cualquiera del grupo que consiste en ciclodextrina ( $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina o  $\gamma$ -ciclodextrina), Celldone 102 CG, Polyplasdne XL-10, polvo de talco, estearato de magnesio, etanol, etc.

35 En el modo de realización preferente de la presente invención, los excipientes o materiales adyuvantes comúnmente utilizados en las inyecciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los de antioxidante, tal como tiosulfato de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, ácido dibutil-benzoico, metabisulfito de sodio, etc.; agente bacteriostático tal como 0,5 % en peso de fenol, 0,3 % en peso de cresol, 0,5 % en peso de tricloro-terc-butanol; regulador del valor del pH tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidróxido de potasio (sodio), citrato sódico, agente tampón (tal como dihidrógeno fosfato sódico e hidrógeno fosfato disódico); emulsionante tal como polisorbato-80, oleato de sorbitán, Pluronic F-68, lecitina, fosfolípido de soja; solubilizante tal como Tween-80, glicerina, etc.

40 En el modo de realización preferente de la presente invención, el ingrediente activo también se puede mezclar con vehículos de liberación sostenida/controlada farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el requisito de preparación para producir gránulos, tales como gránulos de liberación sostenida o gránulos de liberación controlada, de acuerdo con procedimiento de preparación de la formulación de liberación sostenida/controlada común para los expertos en la técnica, por ejemplo, después de añadir bloqueante de recubrimiento o de microencapsular los ingredientes activos; los vehículos de liberación sostenida/controlada incluyen pero no se



limitan a dopantes oleaginosos, coloides hidrófilos o bloqueantes de recubrimiento, etc., el dopante oleaginoso se selecciona entre el grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, polisiloxano o dimetilsiloxano; el coloide hidrófilo son derivaciones de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc., o PVP, goma arábica, tragacanto, carbopol, etc.; el bloqueante de recubrimiento se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa (EC), hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), polivinilpirrolidona (PVP), acetato-ftalato de celulosa (CAP), resina acrílica, etc.

En el modo de realización preferente de la presente invención, de acuerdo con el procedimiento de administración necesario, la composición farmacéuticamente aceptable que comprende aproximadamente un 1-99 % en peso de uno cualquiera de los compuestos como se muestra en la fórmula (I), los compuestos 1~137 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la combinación de los mismos, y aproximadamente un 1-99 % en peso de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados.

En el modo de realización preferente de la presente invención, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 5-75 % en peso de uno cualquiera de los compuestos como se muestra en la Fórmula (I), los compuestos 1~137 o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la combinación de los mismos, el residuo es el vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un uso del compuesto de oxadiazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o éster farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica del mismo para la preparación de los medicamentos anti-virus coxsackie.

En el modo de realización preferente de la presente invención, los medicamentos anti-virus coxsackie se utilizan para la profilaxis y el tratamiento de uno cualquiera del grupo que consiste en infección del tracto respiratorio, herpangina, erupción febril, enfermedad de boca-mano-pie (fiebre aftosa), diarrea de la infancia, síndrome del sistema nervioso central, miocarditis, pericarditis, dolor torácico epidémico o mialgia, conjuntivitis epidémica, hepatitis vírica, resfriado y otras enfermedades o la combinación de las mismas.

En el modo de realización preferente de la presente invención, la dosificación de compuesto de oxadiazol o la sal farmacéuticamente aceptable o el éster farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica en la presente invención es de aproximadamente 10-500 mg al día, preferentemente de 20-300 mg al día cuando se utiliza como medicamento anti-virus coxsackie.

Con el fin de expresar claramente el alcance de protección de la presente invención, los siguientes elementos se definen como sigue.

El "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" en la presente invención comprende un alquilo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, hexilo, etc.

El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" en la presente invención comprende metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, terc-pentiloxilo o hexiloxilo, etc.

El "alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>" en la presente invención comprende un alquileo de cadena lineal que tiene 1-12 átomos de carbono, preferentemente un alquileo con 1-6 átomos de carbono, tal como metilideno, etilideno, 1,3-propilideno, 1,4-butilideno, 1,5-pentilideno o 1,6-hexilideno.

El "fenileno, bifenileno, trifenileno", "ciclohexileno, ciclopentileno" en la presente invención se refieren a un grupo sustituido que comprende dos enlaces, tales como fenileno que comprende 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno; ciclohexileno que comprende 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno; ciclopentileno que comprende 1,2-ciclopentileno o 1,3-ciclopentileno.

El "arilo" en la presente invención comprende fenilo, naftilo, etc., y el arilo puede tener uno o más (preferentemente 1-3) grupos sustituidos adecuados, tal como, halógeno, grupo nitrilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo (inferior) mono-(o bi- o tri-)halogenado, etc.

El "heteroarilo" en la presente invención se refiere a un anillo aromático de 5 miembros o un anillo aromático de 6 miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y el anillo tiene un anillo de arilo, anillo de cicloalquilo, anillo de heteroarilo o anillo de alquilo heterocíclico (tal como benzotiofenilo, indolilo) y comprende N-óxido. El heteroarilo puede estar un grupo 1-4 sustituido, el grupo sustituido adecuado es halógeno, grupo nitrilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo (inferior) mono-(o bi- o tri-)halogenado, etc.

El "cicloalquilo" en la presente invención se refiere a un anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, el anillo puede estar sustituido con un grupo sustituido adecuado tal como halógeno, nitrilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo (inferior) mono-(o bi- o tri-)

)halogenado, etc.

El "alquilo heterocíclico" o "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, que comprende 1-2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y puede tener uno o más (preferentemente 1-3) grupos sustituidos adecuados tal como, halógeno, un grupo nitrilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo (inferior) mono-(o bi- o tri-)halogenado, etc.

El anillo heterocíclico o un anillo heteroarilo "que comprende nitrógeno" se refiere a un anillo que comprende al menos un nitrógeno.

Además, si la presente invención se refiere a porcentaje entre líquido y líquido, el porcentaje es porcentaje en volumen/volumen; si la presente invención se refiere al porcentaje entre líquido y sólido, el porcentaje es el porcentaje en volumen/peso; si la presente invención se refiere al porcentaje entre sólido y líquido, el porcentaje es porcentaje en peso/volumen. Los otros son porcentajes en peso/peso.

Los compuestos de oxadiazol de la presente invención tienen una excelente actividad anti-virus coxsackie, menos toxicidad y mayor seguridad, en comparación con la técnica anterior.

### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1a y la figura 1b muestran el diagrama de flujo del procedimiento de preparación del compuesto de oxadiazol o sal farmacéuticamente aceptable o éster farmacéuticamente aceptable como se muestra en la Fórmula (I) de la presente invención.

La figura 2 muestra un espectrograma de <sup>1</sup>H-NMR del compuesto Ia<sub>1</sub> de la presente invención.

La figura 3 muestra un espectrograma de <sup>1</sup>H-NMR del compuesto 1 de la presente invención.

La figura 4 muestra un espectrograma de <sup>1</sup>H-NMR del compuesto 6 de la presente invención.

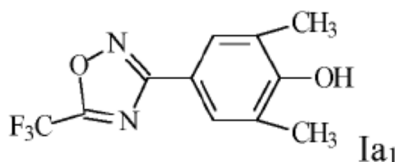
La figura 5 muestra un espectrograma de <sup>1</sup>H-NMR del compuesto 46 de la presente invención.

La figura 6 muestra un espectrograma de <sup>1</sup>H-NMR del compuesto 50 de la presente invención.

### **Descripción detallada de la presente invención y modos de realización preferentes de la misma**

A continuación se describirá la presente invención específicamente con referencia a los ejemplos. Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración de la solución técnica de la presente invención y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la presente invención.

#### **EJEMPLO 1: Síntesis del Intermedio Ia<sub>1</sub> de la presente invención**



Se añaden 50 g de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo y 47 g de hidrocloreuro de hidroxilamina a 1000 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 4 horas y se confirma mediante cromatografía en capa fina si el 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo reacciona por completo; a continuación, se elimina el etanol por destilación, se añaden 1000 ml de tetrahidrofurano y se añaden lentamente 286 g de anhídrido trifluoroacético; a continuación, se calienta a reflujo durante 4 horas y se filtra para obtener 30 g del compuesto Ia<sub>1</sub> de la presente invención, a saber, 2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol; el compuesto es sólido después de enfriarse.

Ia<sub>1</sub> 的 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 3,942 (s, 6H), 7,299 (s, 2H)°  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) de Ia<sub>1</sub> δ: 3,942 (s, 6H), 7,299 (s, 2H).

#### **EJEMPLO 2: Síntesis del Intermedio Ia<sub>2</sub> (2,6-dimetil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol) de la presente invención**

Se preparan 27 g de intermedio Ia<sub>2</sub>, a saber, 2,6-dimetil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol usando el procedimiento de preparación del Ejemplo 1, en el que el anhídrido acético sustituye al anhídrido trifluoroacético.

Ia<sub>2</sub> 的 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 3,942 (s, 6H), 3,845 (s, 3H), 7,299 (s, 2H)°  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) de Ia<sub>2</sub> δ: 3,942 (s, 6H), 3,845 (s, 3H), 7,299 (s, 2H).

#### **EJEMPLO 3: Síntesis del compuesto 1 de la presente invención**

Se añaden 20 g del compuesto la<sub>1</sub>, 102 g de 1,2-dibromoetano y 5,6 g (40,8 mmol) de carbonato de potasio a 500 ml de acetonitrilo y se calienta a reflujo durante la noche; a continuación, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y luego se lava la torta de filtrado con metanol; a continuación, el filtrado se concentra para obtener 22 g de un compuesto sólido blanco de 3-[3,5-dimetil-4-(2-bromoetoxi)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

5 Se añaden 5 g de 3-[3,5-dimetil-4-(2-bromoetoxi)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol, 2,3 g de 3-hidroxi-5-metilisoxazol y 5,5 g de carbonato de potasio a 100 ml de acetonitrilo y, a continuación, se calienta a reflujo y se confirma mediante cromatografía en capa fina si la materia prima desaparece, se enfría a temperatura ambiente y después se filtra; a continuación, el filtrado se concentra para obtener 4,9 g de compuesto sólido blanco 1 de 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol de la presente invención.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 2,320 (s, 9H), 4,176-4,203 (t, 2H), 4,444-4,474 (t, 2H), 6,034 (s, 1H), 7,756 (s, 2H)°

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 2,320 (s, 9H), 4,176-4,203 (t, 2H), 4,444-4,474 (t, 2H), 6,034 (s, 1H), 7,756 (s, 2H).

#### EJEMPLO 4: Síntesis del compuesto 2 de la presente invención

20 Se añaden 20 g de compuesto la<sub>2</sub>, 102 g de 1,2-dibromoetano y 5,6 g (40,8 mmol) de carbonato de potasio a 500 ml de acetonitrilo y, a continuación, se calienta a reflujo durante la noche, se enfría a temperatura ambiente, luego se filtra y se lava la torta de filtrado con metanol; a continuación, el filtrado se concentra para obtener 22 g de un compuesto sólido blanco de 3-[3,5-dimetil-4-(2-bromoetoxi)fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol.

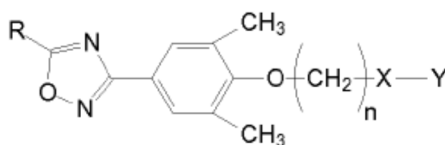
25 Se añaden 5 g de 3-[3,5-dimetil-4-(2-bromoetoxi)fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol, 2,3 g de 3-hidroxi-5-metilisoxazol y 5,5 g de carbonato de potasio en 100 ml de acetonitrilo y, a continuación, se calienta a reflujo y se confirma mediante cromatografía en capa fina si la materia prima desaparece, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra; a continuación, el filtrado se concentra para obtener 4,9 g de compuesto sólido blanco 2 de 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol (2) de la presente invención.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 2,320 (s, 12H), 3,845 (s, 3H), 4,176-4,203 (t, 2H), 4,444 -4,474 (t, 2H), 6,034 (s, 1H), 7,756 (s, 2H)°

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 2,320 (s, 12H), 3,845 (s, 3H), 4,176-4,203 (t, 2H), 4,444 -4,474 (t, 2H), 6,034 (s, 1H), 7,756 (s, 2H).

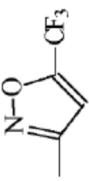
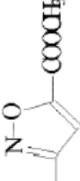
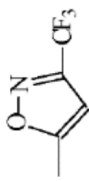
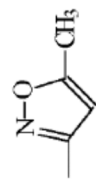
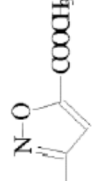
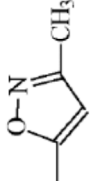
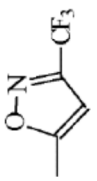
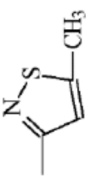
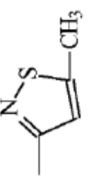
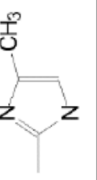
#### 35 EJEMPLOS 5-139: Síntesis de los compuestos 3-137 de la presente invención

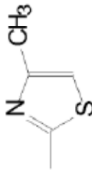
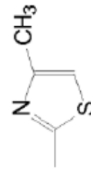
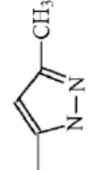
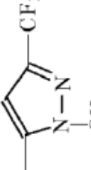
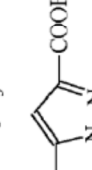
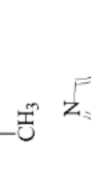
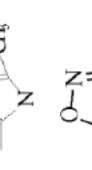
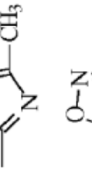
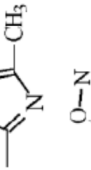
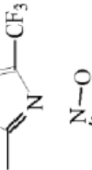
Los compuestos 3-137 de la presente invención se preparan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, y los datos de estructura y <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ de los mismos se enumeran en la Tabla 1.

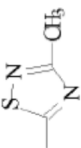
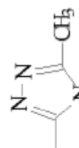
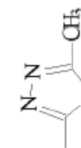
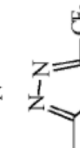
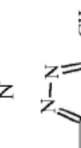
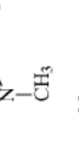
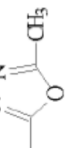
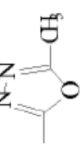
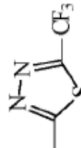
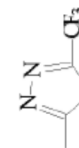


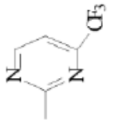
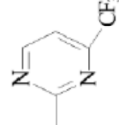
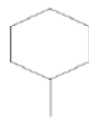
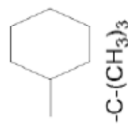
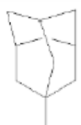
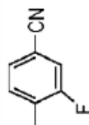
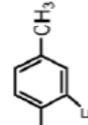
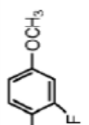
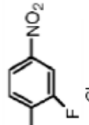
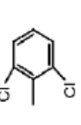
40

Tabla 1

Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
3	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 5,530 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
4	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,854 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,530 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
5	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 5,730 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
6	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 2,462-2,520 (m, 2H), 2,784 (s, 3H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
7	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 2,462-2,520 (m, 2H), 3,984 (s, 3H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
8	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 2,462-2,520 (m, 2H), 2,784 (s, 3H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
9	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 2,462-2,520 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
10	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
11	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 2,562-2,620 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
12	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,275 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,805 (s, 1H), 9,957 (s, 1H)

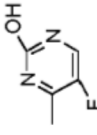
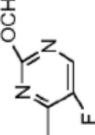
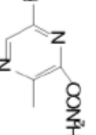
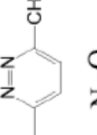
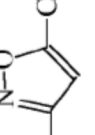
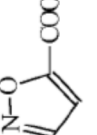
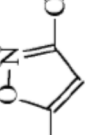
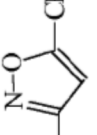
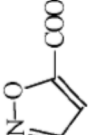
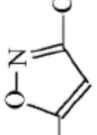
Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
13	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,475 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,155 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
14	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 6H), 2,475 (s, 3H), 3,35-3,45 (t, 2H), 4,340-4,360 (t, 2H), 6,155 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
15	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H), 11,623 (s, 1H)
16	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
17	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
18	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H), 12,054 (s, 1H)
19	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
20	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 2,664-2,670 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
21	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
22	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)

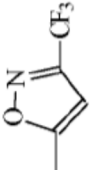
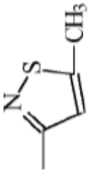
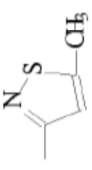
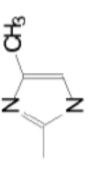
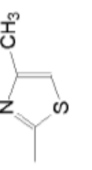
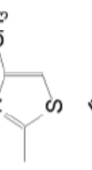
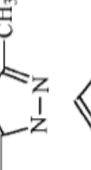
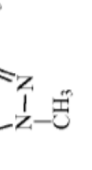
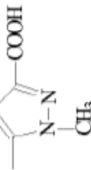
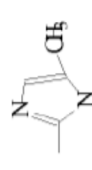
Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
23	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
24	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
25	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 6H), 2,462 (s, 3H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
26	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 6H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
27	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 6H), 2,684 (s, 3H), 3,438 (s, 3H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
28	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 2,684 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
29	CF <sub>3</sub>	3	S		2,112-2,204 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 2,684 (s, 3H), 3,456-3,468 (t, 2H), 4,340-4,360 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
30	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
31	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
32	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,492 (s, 1H)

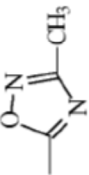
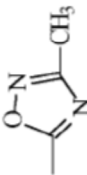
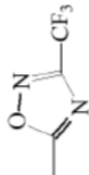
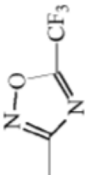
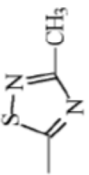
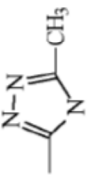
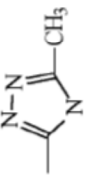
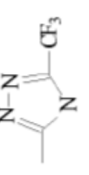
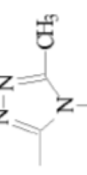
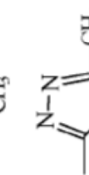
Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
33	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,324-6,402 (d, 1H), 6,587 (s, 2H), 8,492-8,510 (d, 1H)
34	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,845-3,864 (t, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,324-6,402 (d, 1H), 6,587 (s, 2H), 8,492-8,510 (d, 1H)
35	CF <sub>3</sub>	2	O		1,160 (s, 9H), 2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
36	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
37	CF <sub>3</sub>	3	O		1,180-1,678 (m, 15H), 1,887-1,894 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 2,462-2,520 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
38	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,934-6,942 (d, 1H), 7,114 (s, 1H), 7,182-7,186 (d, 1H)
39	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,614 (s, 1H), 6,634-6,642 (d, 1H), 6,982-6,986 (d, 1H)
40	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,734 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,374 (s, 1H), 6,634-6,642 (d, 1H), 6,482-6,486 (d, 1H), 6,587 (s, 2H)
41	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,374 (s, 1H), 6,634-6,642 (d, 1H), 6,482-6,486 (d, 1H), 6,587 (s, 2H)
42	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,582-6,586 (t, 1H), 6,587 (s, 2H), 7,087-7,092 (d, 2H)

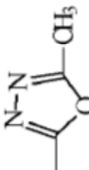
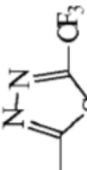
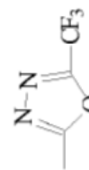
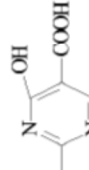
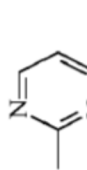
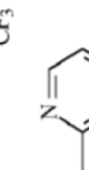
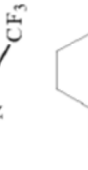

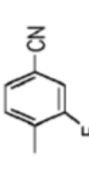
Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
43	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,582-6,586 (d, 1H), 6,587 (s, 2H), 7,087-7,092 (d, 1H), 7,187-7,192 (d, 1H)
44	CF <sub>3</sub>	2	O		1,112-1,124 (t, 3H), 2,350 (s, 6H), 3,578-3,584 (m, 2H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 7,587-7,592 (s, 1H), 7,687-7,692 (d, 1H), 7,987-7,992 (d, 1H), 8,724 (s, 1H)
45	CF <sub>3</sub>	2	O		1,112-1,124 (t, 3H), 2,350 (s, 6H), 3,578-3,584 (m, 2H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,887-6,892 (d, 1H), 7,502 (s, 1H), 8,081 (s, 1H), 8,182-8,192 (d, 2H)
46	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,087 (s, 1H), 8,187 (s, 1H)
47	CF <sub>3</sub>	2	O		2,320 (s, 3H), 2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 7,087 (s, 1H), 7,487 (s, 1H)
48	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,087 (s, 1H)
49	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,882 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,067 (s, 1H), 8,087 (s, 1H)
50	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 7,067-7,084 (d, 1H), 8,387 (s, 1H), 8,472-8,480 (d, 1H)
51	CF <sub>3</sub>	2	O		2,320 (s, 3H), 2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,967-6,984 (d, 1H), 7,687 (s, 1H), 7,772-7,780 (d, 1H)
52	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,767-6,784 (d, 1H), 7,787 (s, 1H), 7,872-7,880 (d, 1H)

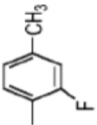
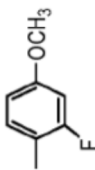
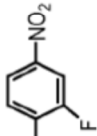
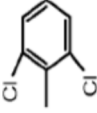
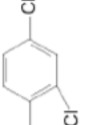
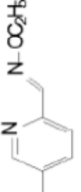
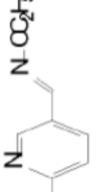
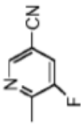
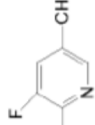
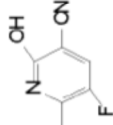


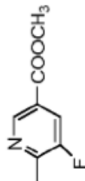
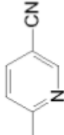
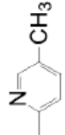
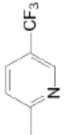
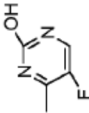
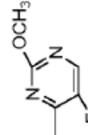
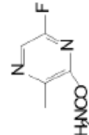
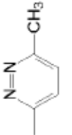
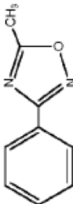
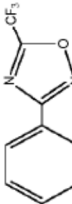
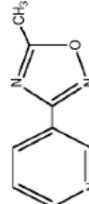
Compuesto	R	n	X	Y	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)} \delta$
53	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,372 (s, 1H)
54	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 3,730 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,272 (s, 1H)
55	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,292 (s, 1H), 9,290-9,332 (m, 2H)
56	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,872-6,892 (d, 1H), 7,290-7,332 (d, 1H)
57	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 5,530 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
58	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,854 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,530 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
59	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 5,730 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
60	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 9H), 2,462-2,520 (m, 2H), 2,784 (s, 3H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
61	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 9H), 2,462-2,520 (m, 2H), 3,984 (s, 3H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
62	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 9H), 2,462-2,520 (m, 2H), 2,784 (s, 3H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)

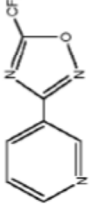
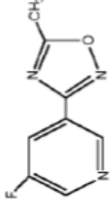
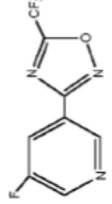
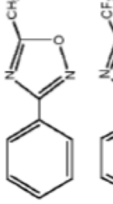
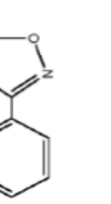
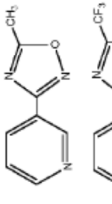
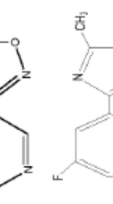
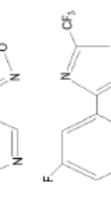

Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
63	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 9H), 2,462-2,520 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 5,830 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
64	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
65	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 2,562-2,620 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
66	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,275 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,805 (s, 1H), 9,957 (s, 1H)
67	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,475 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,155 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
68	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 9H), 2,475 (s, 3H), 3,35-3,45 (t, 2H), 4,340-4,360 (t, 2H), 6,155 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
69	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H), 11,623 (s, 1H)
70	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
71	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H)
72	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,430 (s, 1H), 6,587 (s, 2H), 12,054 (s, 1H)

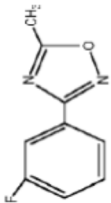
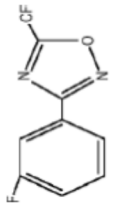
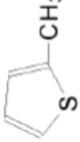
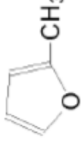
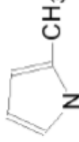
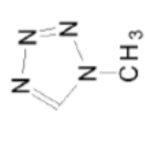
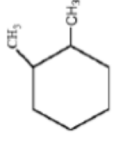
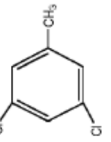
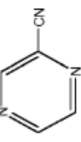
Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
73	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
74	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 2,664-2,670 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
75	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
76	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
77	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
78	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
79	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,462 (s, 3H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
80	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
81	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,684 (s, 3H), 3,438 (s, 3H), 3,864-3,870 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
82	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 2,684 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)

Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
83	CF <sub>3</sub>	3	O		2,112-2,204 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 2,684 (s, 3H), 3,456-3,468 (t, 2H), 4,340-4,360 (t, 2H), 6,587 (s, 2H)
84	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
85	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
86	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,492 (s, 1H)
87	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,324-6,402 (d, H), 6,587 (s, 2H), 8,492-8,510 (d, 1H)
88	CF <sub>3</sub>	2	S		2,350 (s, 9H), 3,845-3,864 (t, 2H), 4,240-4,260 (t, 2H), 6,324-6,402 (d, H), 6,587 (s, 2H), 8,492-8,510 (d, 1H)
89	CF <sub>3</sub>	2	O		1,160 (s, 9H), 2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
90	CF <sub>3</sub>	2	O	-C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
91	CF <sub>3</sub>	3	O		1,180-1,678 (m, 15H), 1,887-1,894 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 2,462-2,520 (m, 2H), 4,240-4,260 (t, 4H), 6,587 (s, 2H)
92	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,934-6,942 (d, 1H), 7,114 (s, 1H), 7,182-7,186 (d, 1H)

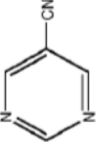
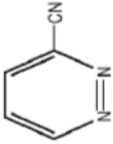
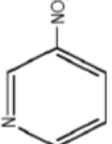
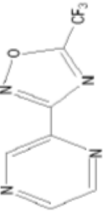
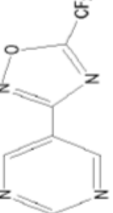
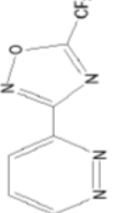
Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
93	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 12H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,614 (s, 1H), 6,634-6,642 (d, 1H), 6,982-6,986 (d, 1H)
94	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,734 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,374 (s, 1H), 6,634-6,642 (d, 1H), 6,482-6,486 (d, 1H), 6,587 (s, 2H)
95	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,374 (s, 1H), 6,634-6,642 (d, 1H), 6,482-6,486 (d, 1H), 6,587 (s, 2H)
96	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,582-6,586 (t, 1H), 6,587 (s, 2H), 7,087-7,092 (d, 2H)
97	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,582-6,586 (d, 1H), 6,587 (s, 2H), 7,087-7,092 (d, 1H), 7,187-7,192 (d, 1H)
98	CF <sub>3</sub>	2	O		1,112-1,124 (t, 3H), 2,350 (s, 9H), 3,578-3,584 (m, 2H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 7,587-7,592 (s, 1H), 7,687-7,692 (d, 1H), 7,987-7,992 (d, 1H), 8,724 (s, 1H)
99	CF <sub>3</sub>	2	O		1,112-1,124 (t, 3H), 2,350 (s, 9H), 3,578-3,584 (m, 2H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,887-6,892 (d, 1H), 7,502 (s, 1H), 8,081 (s, 1H), 8,182-8,192 (d, 2H)
100	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,087 (s, 1H), 8,187 (s, 1H)
101	CF <sub>3</sub>	2	O		2,320 (s, 3H), 2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 7,087 (s, 1H), 7,487 (s, 1H)
102	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,087 (s, 1H)

Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
103	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,882 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,067 (s, 1H), 8,087 (s, 1H)
104	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 7,067-7,084 (d, 1H), 8,387 (s, 1H), 8,472-8,480 (d, 1H)
105	CF <sub>3</sub>	2	O		2,320 (s, 3H), 2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,967-6,984 (d, 1H), 7,687 (s, 1H), 7,772-7,780 (d, 1H)
106	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,767-6,784 (d, 1H), 7,787 (s, 1H), 7,872-7,880 (d, 1H)
107	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,372 (s, 1H)
108	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 3,730 (s, 3H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,272 (s, 1H)
109	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 8,292 (s, 1H), 9,290-9,332 (m, 2H)
110	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 12H), 4,340-4,360 (t, 4H), 6,587 (s, 2H), 6,872-6,892 (d, 1H), 7,290-7,332 (d, 1H)
111	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,830-6,836 (d, 2H), 6,984 (s, 2H), 7,374-7,377 (d, 2H)
112	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,830-6,836 (d, 2H), 6,984 (s, 2H), 7,374-7,377 (d, 2H)
113	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 9H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,914 (s, 1H), 7,974-7,978 (d, 1H)

Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
114	CF <sub>3</sub>	2	0		2,350 (s, 6H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,914 (s, 1H), 7,974-7,978 (d, 1H)
115	CF <sub>3</sub>	2	0		2,350 (s, 9H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,684 (s, 2H)
116	CF <sub>3</sub>	2	0		2,350 (s, 6H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,684 (s, 2H)
117	CF <sub>3</sub>	3	0		2,134-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,830-6,836 (d, 2H), 6,984 (s, 2H), 7,374-7,377 (d, 2H)
118	CF <sub>3</sub>	3	0		2,134-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,830-6,836 (d, 2H), 6,984 (s, 2H), 7,374-7,377 (d, 2H)
119	CF <sub>3</sub>	3	0		2,134-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,914 (s, 1H), 7,974-7,978 (d, 1H)
120	CF <sub>3</sub>	3	0		2,134-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,684 (s, 2H)
121	CF <sub>3</sub>	3	0		2,130-2,138 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,684 (s, 2H)
122	CF <sub>3</sub>	3	0		2,132-2,139 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,684 (s, 2H)

Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
123	CF <sub>3</sub>	2	O		2,350 (s, 6H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,084-7,234 (m, 2H)
124	CF <sub>3</sub>	3	O		2,132-2,139 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 3,860-3,880 (t, 4H), 6,730-6,736 (d, 1H), 6,984 (s, 2H), 7,084 -7,234 (m, 2H)
125	CF <sub>3</sub>	2	O		2,134-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 2,421 (s, 3H), 3,960-3,980 (t, 4H), 5,782-5,788 (d, 1H), 6,174 -6,180 (d, 1H), 6,984 (s, 2H)
126	CF <sub>3</sub>	2	O		2,134-2,140 (m, 2H), 2,182 (s, 3H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 4,782-4,788 (d, 1H), 5,674 -5,680 (d, 1H), 6,984 (s, 2H)
127	CF <sub>3</sub>	2	O		2,134-2,140 (m, 2H), 2,162 (s, 3H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 5,674-5,880 (d, 2H), 6,984 (s, 2H)
128	CF <sub>3</sub>	3	O		2,350 (s, 6H), 3,634 (s, 3H), 4,360-4,380 (t, 4H), 6,984 (s, 2H)
129	CF <sub>3</sub>	3	O		1,062-1,080 (d, 6H), 1,270-1,451 (m, 4H), 1,601-1,712 (m, 4H), 1,884-1,899 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 2,791-2,802 (m, 1H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,984 (s, 2H)
130	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 9H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 6,984 (s, 2H)
131	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 8,284 (s, 2H)



Compuesto	R	n	X	Y	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ
132	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 9,184 (s, 2H)
133	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 7,184-7,190 (d, 1H), 8,110-8,121 (d, 2H)
134	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 6,941-6,950 (d, 1H), 8,610-8,641 (m, 2H)
135	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 8,284 (s, 2H)
136	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 9,184 (s, 2H)
137	CF <sub>3</sub>	3	O		2,131-2,140 (m, 2H), 2,350 (s, 6H), 3,960-3,980 (t, 4H), 6,841 (s, 2H), 7,184-7,190 (d, 1H), 8,110-8,121 (d, 2H)

**EJEMPLO 140: Resultados experimentales de anti-Cox\_B<sub>3</sub> de los compuestos 1-137 de la presente invención**

5 El presente ejemplo verifica los resultados experimentales de anti-Cox\_B<sub>3</sub> de los compuestos 1-137 de la presente invención, Pleconaril, 3-[3,5-dimetil-4-[5-(3-metil-1,2-oxazolil)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol utilizado como control positivo. El procedimiento de prueba es el siguiente: Células Vero se inoculan en placas de cultivo de 96 pocillos y se infectan con el virus Cox\_B<sub>3</sub> después de 24 horas, y luego se adsorben durante 2 horas y se abandona la suspensión de virus; a continuación, se añaden muestras y fármacos de control positivo de acuerdo con la dilución anterior; a continuación, se definen pocillos de control de células y pocillos de control de virus de forma simultánea, se observa el efecto citopático (CPE) de cada grupo cuando el efecto citopático (CPE) del grupo de control de virus alcanza 4+, y se calcula la concentración que produce el 50 % de inhibición (CI<sub>50</sub>) de estas muestras para el virus Cox\_B<sub>3</sub> de acuerdo con el procedimiento de Reed-Muench, respectivamente. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad anti-virus coxsackie y tienen menor toxicidad que el contraste y alta seguridad. Los resultados se enumeran en la Tabla 2.

15

**Tabla 2 - Resultados experimentales de anti-Cox\_B<sub>3</sub> de los compuestos 1-137 de la presente invención**

Compuesto	Cox_B <sub>3</sub>		
	N.º	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	CI <sub>50</sub> (µg/ml)
		50,67	0,022
2		58,78	0,091
3		36,68	0,18
4		35,58	0,26
5		40,12	0,05
6		48,25	0,08
7		36,48	0,24
8		52,38	0,021
9		48,35	0,031
10		46,47	0,042
11		45,87	0,058
12		40,27	0,12
13		38,68	0,15
14		40,58	0,11
15		42,38	0,12
16		41,38	0,09
17		44,39	0,07
18		37,78	0,13
19		35,59	0,15
20		35,58	0,15
21		34,48	0,12
22		40,78	0,08
23		39,78	0,12
24		42,23	0,03
25		40,21	0,09
26		38,35	0,06
27		39,25	0,07
28		32,36	0,11
29		33,25	0,09
30		34,39	0,08
31		36,68	0,12
32		40,28	0,023
33		35,28	0,12
34		33,28	0,11
35		36,78	0,08
36		40,12	0,13

## ES 2 641 849 T3

37	42,55	0,10
38	45,28	0,048
39	44,28	0,056
40	45,39	0,044
41	46,89	0,033
42	36,89	0,033
43	35,66	0,044
44	34,35	0,078
45	32,28	0,10
46	38,58	0,088
47	39,56	0,082
48	42,12	0,15
49	35,36	0,096
50	36,88	0,087
51	40,58	0,078
52	41,28	0,13
53	46,89	0,056
54	43,15	0,067
55	36,66	0,16
56	22,22	0,20
57	36,58	0,13
58	40,67	0,082
59	48,28	0,11
60	37,68	0,16
61	37,58	0,23
62	45,12	0,09
63	47,25	0,14
64	34,48	0,18
65	32,38	0,11
66	40,35	0,081
67	41,47	0,22
68	43,87	0,38
69	38,27	0,12
70	37,68	0,11
71	42,58	0,17
72	48,38	0,19
73	47,38	0,11
74	44,39	0,28
75	38,78	0,16
76	36,59	0,19
77	38,58	0,16
78	39,48	0,17
79	40,78	0,19
80	39,78	0,11
81	40,23	0,08
82	43,21	0,12
83	39,35	0,08
84	39,25	0,10
85	38,36	0,13
86	36,25	0,11
87	36,39	0,08
88	38,68	0,12
89	44,27	0,083

## ES 2 641 849 T3

90	38,28	0,15
91	39,26	0,14
92	43,78	0,18
93	50,12	0,15
94	48,55	0,18
95	49,29	0,08
96	47,28	0,13
97	40,30	0,084
98	42,89	0,093
99	37,81	0,083
100	38,63	0,069
101	37,35	0,078
102	36,28	0,10
103	39,55	0,07
104	37,56	0,082
105	43,18	0,13
106	36,36	0,09
107	33,82	0,085
108	47,58	0,078
109	48,21	0,13
110	36,89	0,28
111	38,21	0,051
112	34,98	0,032
113	35,22	0,036
114	36,32	0,038
115	37,55	0,037
116	39,21	0,034
117	33,28	0,033
118	37,21	0,048
119	36,28	0,042
120	35,34	0,041
121	36,17	0,039
122	34,87	0,041
123	35,88	0,043
124	32,58	0,037
125	35,23	0,038
126	36,12	0,042
127	39,41	0,045
128	28,58	0,028
129	35,46	0,025
130	37,84	0,031
131	36,87	0,035
132	39,23	0,040
133	38,78	0,041
134	40,25	0,045
135	42,18	0,038
136	41,23	0,040
137	41,65	0,039
Pleconaril	17,25	0,04

Explicación: TC50 significa la mitad de la concentración tóxica; CI50 significa una concentración que produce el 50 % de inhibición para los virus.

- 5 Se puede observar de la Tabla 2 que los compuestos 1-137 de la presente invención tienen una excelente actividad anti-virus picornaviridae y tienen menor toxicidad y mayor seguridad, en comparación con la medicación

de control positivo de Pleconaril de 3-[3,5-dimetil-4-[5-(3-metil-1,2-oxazolil)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

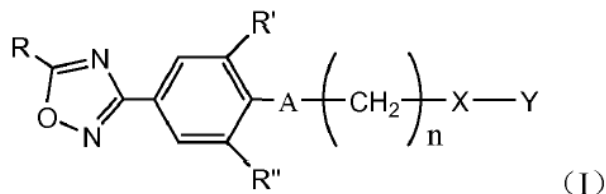
5 Aunque la presente invención ha sido descrita en conexión con los modos de realización anteriores, se debe entender que la presente invención no se limita a tales modos de realización y procedimientos preferentes establecidos anteriormente. Los modos de realización y procedimientos se han elegido y descrito con el fin de explicar mejor los principios de la invención y su aplicación práctica, para permitir así el mejor uso de la invención por parte de los expertos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden existir diversas sustituciones, modificaciones y cambios sin apartarse del alcance de la invención.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de oxadiazol para uso como anti-virus coxsackie como se representa por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



10

15

20

en el que Y es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> monosustituido, cicloalquilo disustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> polisustituido, tienilo no sustituido, furilo no sustituido, pirrolilo no sustituido, isoxazolilo no sustituido, oxazolilo no sustituido, piridazinilo no sustituido, pirazinilo no sustituido, tiazolilo no sustituido, isotiazolilo no sustituido, triazolilo no sustituido, tetrazolilo no sustituido, tiadiazolilo no sustituido, oxadiazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, pirazolilo no sustituido, piridilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido; tienilo monosustituido, furilo monosustituido, pirrolilo monosustituido, isoxazolilo monosustituido, oxazolilo monosustituido, piridazinilo monosustituido, pirazinilo monosustituido, tiazolilo monosustituido, isotiazolilo monosustituido, triazolilo monosustituido, tetrazolilo monosustituido, tiadiazolilo monosustituido, oxadiazolilo monosustituido, imidazolilo monosustituido, pirazolilo monosustituido, piridilo monosustituido, pirimidinilo monosustituido, tienilo disustituido, furilo disustituido, pirrolilo disustituido, isoxazolilo disustituido, oxazolilo disustituido, piridazinilo disustituido, pirazinilo disustituido, tiazolilo disustituido, isotiazolilo disustituido, triazolilo disustituido, imidazolilo disustituido, pirazolilo disustituido, pirimidinilo disustituido;

en el que R es CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

25

R' y R'' son metilo;

A es O o S; n = 2-3; y

X es O, S o NH;

30

el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo;

el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> es ciclohexilo o adamantilo;

35

el fenilo monosustituido, fenilo disustituido, fenilo polisustituido son, respectivamente e independientemente, fenilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo sustituido con halógeno, fenilo sustituido con carboxilo, fenilo sustituido con éster, fenilo sustituido con nitro, fenilo sustituido con ciano o fenilo sustituido con trihalometilo;

40

el tienilo monosustituido es tienilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el furilo monosustituido es furilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el pirrolilo monosustituido es pirrolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el isoxazolilo monosustituido es isoxazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el oxazolilo monosustituido es oxazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el piridazinilo monosustituido es piridazinilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; el pirazinilo monosustituido es pirazinilo sustituido con halógeno; el tiazolilo monosustituido es tiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el isotiazolilo monosustituido es isotiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el triazolilo monosustituido es triazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el tetrazolilo monosustituido es tetrazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el tiadiazolilo monosustituido es tiadiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el oxadiazolilo monosustituido es oxadiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el imidazolilo monosustituido es imidazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el pirazolilo monosustituido es pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

50

el piridilo monosustituido es piridilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo sustituido con halógeno, piridilo sustituido con carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo sustituido con grupo éster C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo sustituido con nitro, piridilo sustituido con ciano o piridilo sustituido con trihalometilo;

55

el pirimidinilo monosustituido es pirimidinilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirimidinilo sustituido con halógeno, pirimidinilo sustituido con carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirimidinilo sustituido con grupo éster C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirimidinilo sustituido con hidroxilo, pirimidinilo sustituido con ciano o pirimidinilo sustituido con trihalometilo;

el tienilo disustituido es tienilo disustituido con halógeno; el furilo disustituido es furilo disustituido con halógeno; el pirrolilo disustituido es pirrolilo disustituido con halógeno; el isoxazol disustituido es isoxazol disustituido con halógeno; el oxazolilo disustituido es oxazolilo disustituido con halógeno; el piridazinilo disustituido es piridazinilo disustituido con halógeno; el pirazinilo disustituido es pirazinilo disustituido con halógeno; el tiazolilo disustituido es tiazolilo disustituido con halógeno; el isotiazolilo disustituido es isotiazolilo disustituido con halógeno; el triazolilo disustituido es triazolilo disustituido con halógeno, imidazolilo disustituido, pirazolilo disustituido.

**2.** Un compuesto de oxadiazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

el fenilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es fenilo sustituido con metoxilo, fenilo sustituido con etoxilo o fenilo sustituido con propoxi;

el isoxazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es isoxazolilo sustituido con trifluorometilo, isoxazolilo sustituido con metilo, isoxazolilo sustituido con etilo, isoxazol sustituido con propilo o isoxazolilo sustituido con isopropilo;

el oxazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es oxazolilo sustituido con metilo;

el piridazinilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es piridazinilo sustituido con metilo o piridazinilo sustituido con etilo;

el pirazinilo sustituido con halógeno es pirazinilo sustituido con flúor o pirazinilo sustituido con cloro;

el tiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es tiazolilo sustituido con metilo, tiazolilo sustituido con etilo, tiazolilo sustituido con propilo o tiazolilo sustituido con isopropilo;

el isotiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es isotiazolilo sustituido con metilo, isotiazolilo sustituido con etilo, isotiazolilo sustituido con propilo o isotiazolilo sustituido con isopropilo;

el triazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es triazolilo sustituido con trifluorometilo, triazolilo sustituido con metilo o triazolilo sustituido con etilo;

el tetrazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es tetrazolilo sustituido con metilo;

el tiadiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es tiadiazolilo sustituido con trifluorometilo, tiadiazolilo sustituido con metilo, tiadiazolilo sustituido con etilo o tiadiazolilo sustituido con propilo;

el oxadiazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es oxadiazol sustituido con trifluorometilo, oxadiazol sustituido con metilo, oxadiazol sustituido con acetato, oxadiazol sustituido con propilo;

el imidazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es imidazolilo sustituido con metilo, imidazolilo sustituido con etilo o imidazolilo sustituido con propilo;

el pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es pirazolilo sustituido con trifluorometilo, pirazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con etilo o pirazolilo sustituido con propilo.

**3.** El compuesto de oxadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido inorgánico, sal de ácido orgánico, sal alcalina inorgánica o sal alcalina orgánica; la sal de ácido inorgánico se selecciona entre cualquiera del grupo que consiste en hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyodato, sulfato, nitrato, fosfato, perclorato o la combinación de los mismos; la sal de ácido orgánico se selecciona entre cualquiera del grupo que consiste en tosilato, mesilato, acetato, trifluoroacetato, propionato, citrato, malonato, succinato, lactato, oxalato, tartrato, benzoato o la combinación de los mismos; la sal alcalina inorgánica es una sal de metal alcalinotérreo; la sal alcalina orgánica es una sal de amina orgánica.

**4.** El compuesto de oxadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la sal de metal alcalinotérreo es sal de magnesio o sal de calcio; la sal de amina orgánica es sal de morfolina, sal de piperidina, sal de trialquilamina, sal de piridina, sal de dimetilamina o sal de dietilamina.

**5.** El compuesto de oxadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto de oxadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable comprende:

- 1) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
2) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
3) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
4) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]isoxazol-5-carboxilato;  
5) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
6) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
7) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]isoxazolil-5-carboxilato;  
8) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-metilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
9) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
10) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisotiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
11) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-metilisotiazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
12) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
13) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metiltiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
14) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metiltiazol-2-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
15) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
16) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
17) ácido 5-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
18) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-tio)-etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
19) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
20) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
21) 3-[3,5-dimetil-4-[(4-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
22) 5-[3,5-dimetil-4-[(2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
23) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
24) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
25) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltilio]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
26) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltilio]-5-trifluorometil-4H-1,2,4-triazol;  
27) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltilio]-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol;  
28) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
29) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]propiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
30) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
31) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etiltilio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
32) ácido 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-hidroxil-pirimidina-5-carboxílico;  
33) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
34) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltilio]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
35) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-ciclohexiloxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
36) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-terc-butoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
37) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-adamantanoxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
38) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluorobenzonitrilo;  
39) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
40) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
41) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
42) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,6-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
43) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,4-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
44) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
45) 5-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
46) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-cianopiridina;  
47) 2-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-metilpiridina;  
48) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-2-hidroxil-3-cianopiridina;  
49) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-piridinacarboxilato;  
50) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-cianopiridina;  
51) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-metilpiridina;  
52) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-trifluorometilpiridina;  
53) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-hidroxil-5-fluoropirimidina;  
54) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-metoxi-5-fluoropirimidina;  
55) 3-[2-(2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-formamida-6-fluoropirazina;  
56) 3-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-6-metilpiridazina;

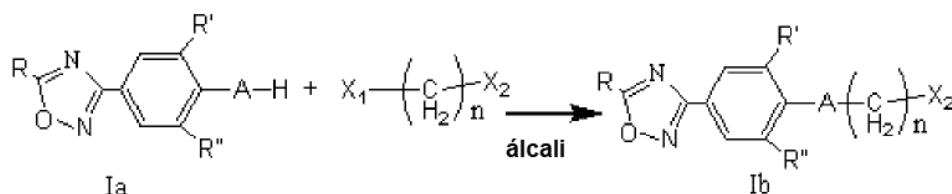


- 57) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
58) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]isoxazol-5-carboxilato;  
59) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
60) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-trifluorometilisoxazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
5 61) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]isoxazol-5-carboxilato;  
62) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-metilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
63) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(3-trifluorometilisoxazol-5-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
64) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metilisotiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
65) 3-[3,5-dimetil-4-[3-(5-metilisotiazol-3-oxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
10 66) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
67) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metiltiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
68) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(4-metiltiazol-2-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
69) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
70) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
15 71) ácido 5-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
72) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
73) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
20 74) 3-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;  
75) 3-[3,5-dimetil-4-[(4-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-2-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
76) 5-[3,5-dimetil-4-[2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-oxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
25 77) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tio)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
78) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
79) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltiltio]-5-metil-4H-1,2,4-triazol;  
80) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltiltio]-5-trifluorometil-4H-1,2,4-triazol;  
30 81) 3-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltiltio]-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol;  
82) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
83) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-oxi]propiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
84) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
35 85) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-oxi]etiltiltio]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
86) ácido 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-hidroxil-pirimidina-5-carboxílico;  
87) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
40 88) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etiltiltio]-4-(trifluorometil)pirimidina;  
89) 3-[3,5-dimetil-4-[2-(ciclohexiloxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
90) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-terc-butoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
91) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-adamantanoxi)propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
92) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluorobenzonitrilo;  
45 93) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
94) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
95) 3-[3,5-dimetil-4-[(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
96) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,6-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
97) 3-[3,5-dimetil-4-[(2,4-diclorofenoxi)etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;  
50 98) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
99) 5-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]piridina-2-oxi-etilcetoxima;  
100) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-cianopiridina;  
101) 2-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-metilpiridina;  
102) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-2-hidroxi-3-cianopiridina;  
55 103) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-fluoro-3-piridinacarboxilato;  
104) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-3-cianopiridina;  
105) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-metilpiridina;  
106) 6-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-5-trifluorometilpiridina;  
60 107) 4-[2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-hidroxi-5-fluoropirimidina;  
108) 4-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-metoxi-5-fluoropirimidina;  
109) 3-[2-(2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-2-formamida-6-fluoropirazina;  
110) 3-[2,6-dimetil-4-[(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]-6-metilpiridazina;  
65 111) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;

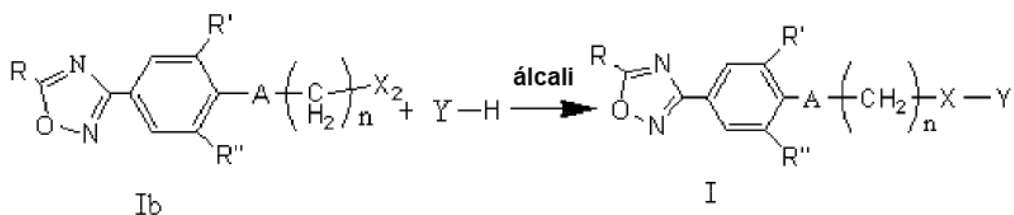
- 112) 3-[3,5-dimetil-4-[2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 113) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;
- 5 114) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;
- 115) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;
- 10 116) 2-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;
- 117) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 118) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 15 119) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;
- 120) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;
- 121) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3-fluoro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;
- 20 122) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina;
- 123) 3-[4-[2-[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol];
- 25 124) 3-[4-[3-[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol];
- 125) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-(5-metiltiofen-2-oxi)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 126) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-(5-metilfuran-2-oxi)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 30 127) 3-[3,5-dimetil-4-[3-[5-(5-metilpirrol-2-oxi)fenoxi]propoxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 128) 5-[2-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]etoxi]-1-metil-tetrazol;
- 129) 3-[4-[3-[3,4-dimetilciclohexiloxi]propoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 130) 3-[4-[3-[2,6-dicloro-4-metilfenoxi]propoxi]-3,5-dimetilfenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 131) 2-ciano-5-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]pirazina;
- 132) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-ciano-pirimidina;
- 35 133) 3-ciano-6-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]piridazina;
- 134) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-nitropiridina;
- 135) 2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]pirazina;
- 40 136) 2-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirimidina;
- 137) 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-[3-[2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]propoxi]piridazina;

6. Un procedimiento de preparación para el compuesto de oxadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se muestra en la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende las siguientes etapas:

1) el compuesto de fórmula (Ia) se condensa con haloalcano en presencia de álcali para producir el compuesto de fórmula (Ib), en el que el álcali es carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de cesio;



2) el compuesto de fórmula (Ib) se condensa con un compuesto heterocíclico que comprende un hidroxilo o sulfhidrido en presencia de álcali para producir compuestos como se muestra en la Fórmula (I), en el que el álcali es carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de cesio;



5 en el que  $X_1$  y  $X_2$  en el paso 1) o 2) son Cl o Br; la definición de R, R', R'', A, X e Y son las mismas que las del compuesto de oxadiazol como se muestra en la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **7.** Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de oxadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 **8.** La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la composición farmacéutica comprende un 1-99 % en peso, preferentemente un 5-75 % en peso, del compuesto de oxadiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un 1-99 % en peso de vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 **9.** La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden antioxidante, agente bacteriostático, agente regulador del pH, agente tampón, agente emulsionante, solubilizante; en el que el antioxidante es tiosulfato de sodio, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, bisulfito de sodio, ácido dibutil-benzoico y metabisulfito de sodio; el agente bacteriostático es 0,5 % en peso de fenol, 0,3 % en peso de cresol o 0,5 % en peso de tricloro-terc-butanol; el agente regulador del pH es ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o citrato sódico; el agente tampón es dihidrógeno fosfato sódico o hidrógeno fosfato disódico; el agente emulsionante es polisorbato-80, oleato de sorbitán, Pluronic F-68, lecitina o lecitina de soja; el solubilizante es Tween-80 o glicerol.

25 **10.** La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es de 10-500 mg al día, preferentemente de 20-300 mg al día.

30 **11.** Un uso de compuestos para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y composición farmacéutica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 7-10 para preparar medicación para el tratamiento de enfermedades causadas por virus coxsackie.

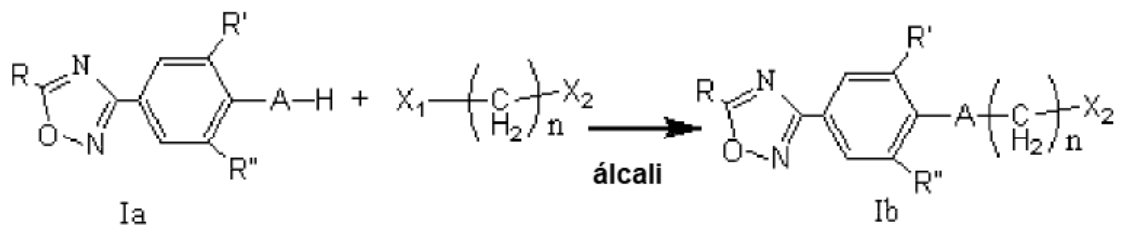


FIG. 1a

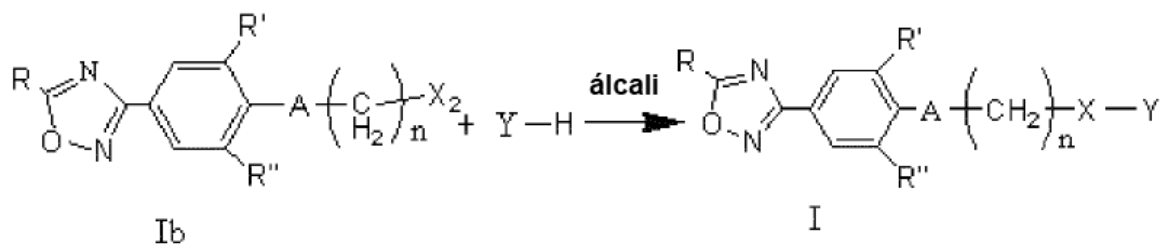


FIG. 1b

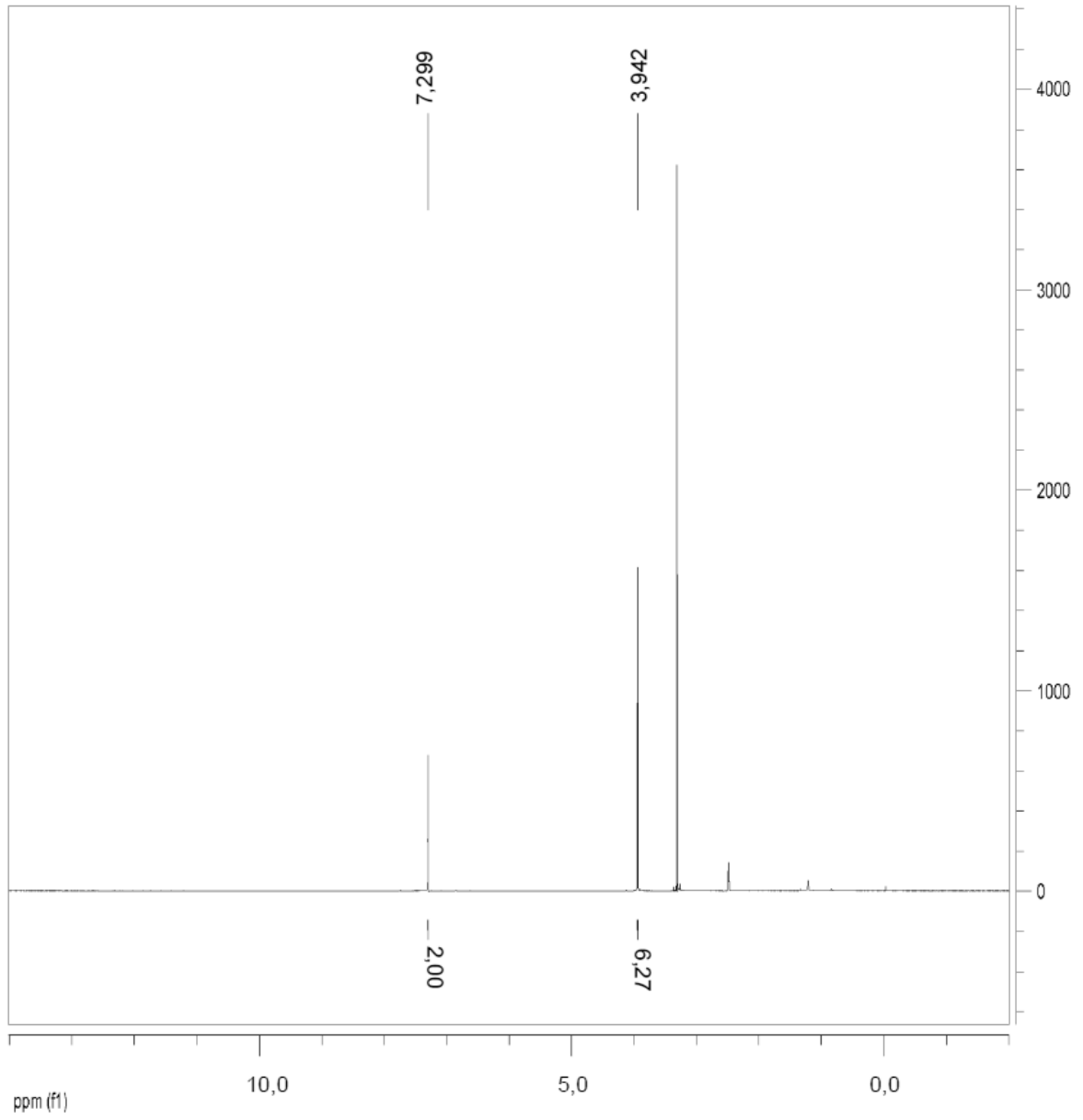


Figura 2

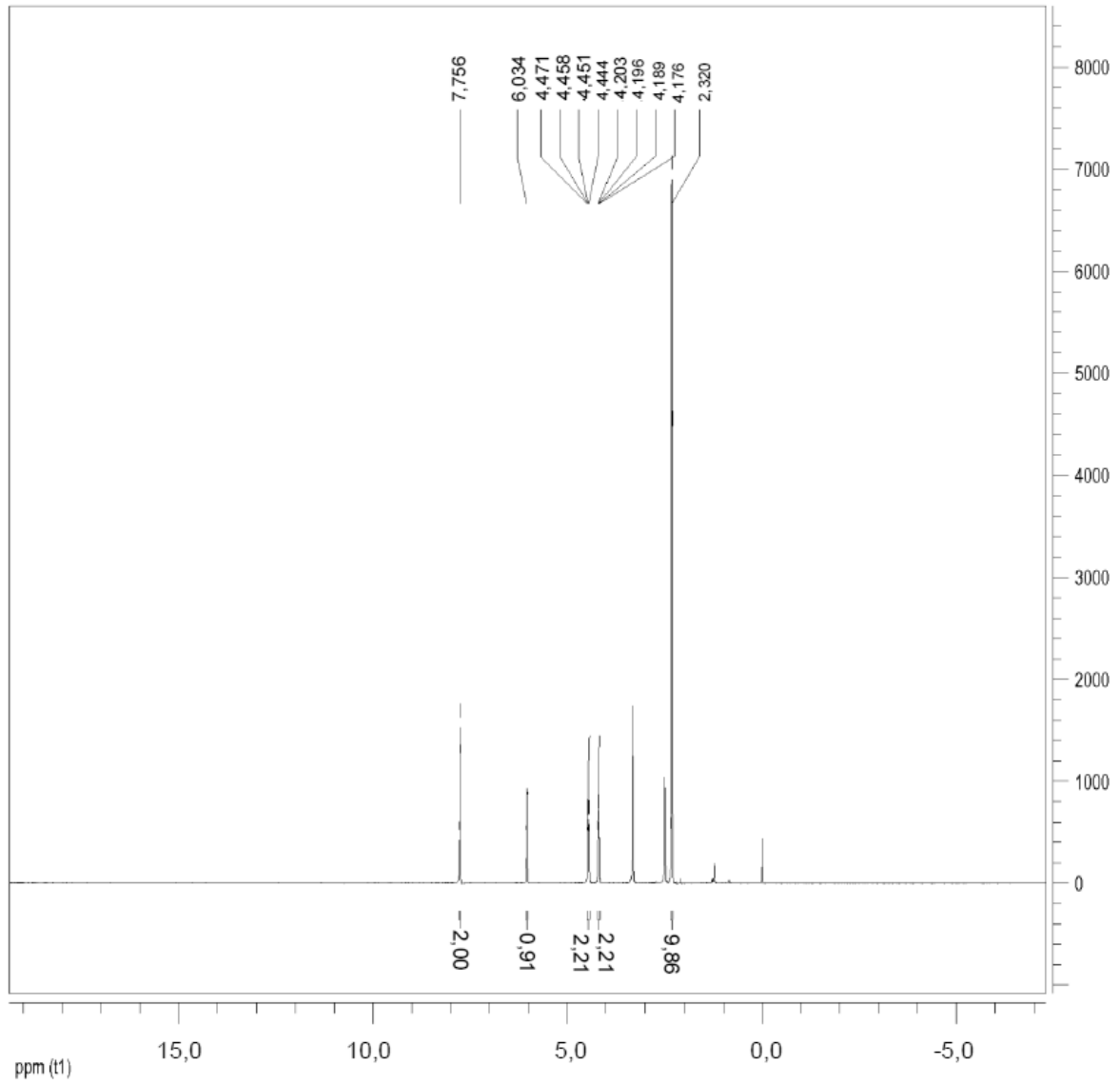


Figura 3

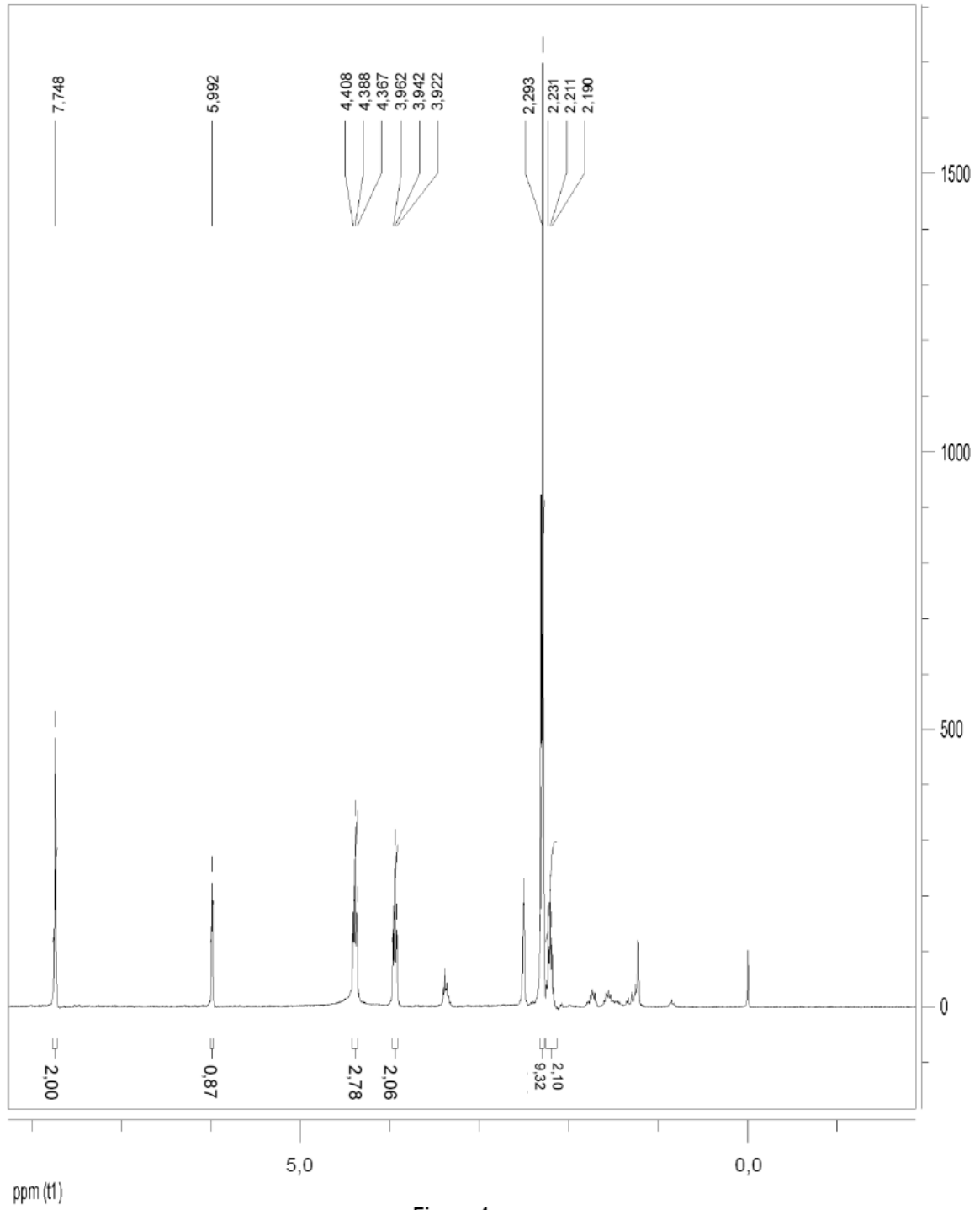


Figura 4

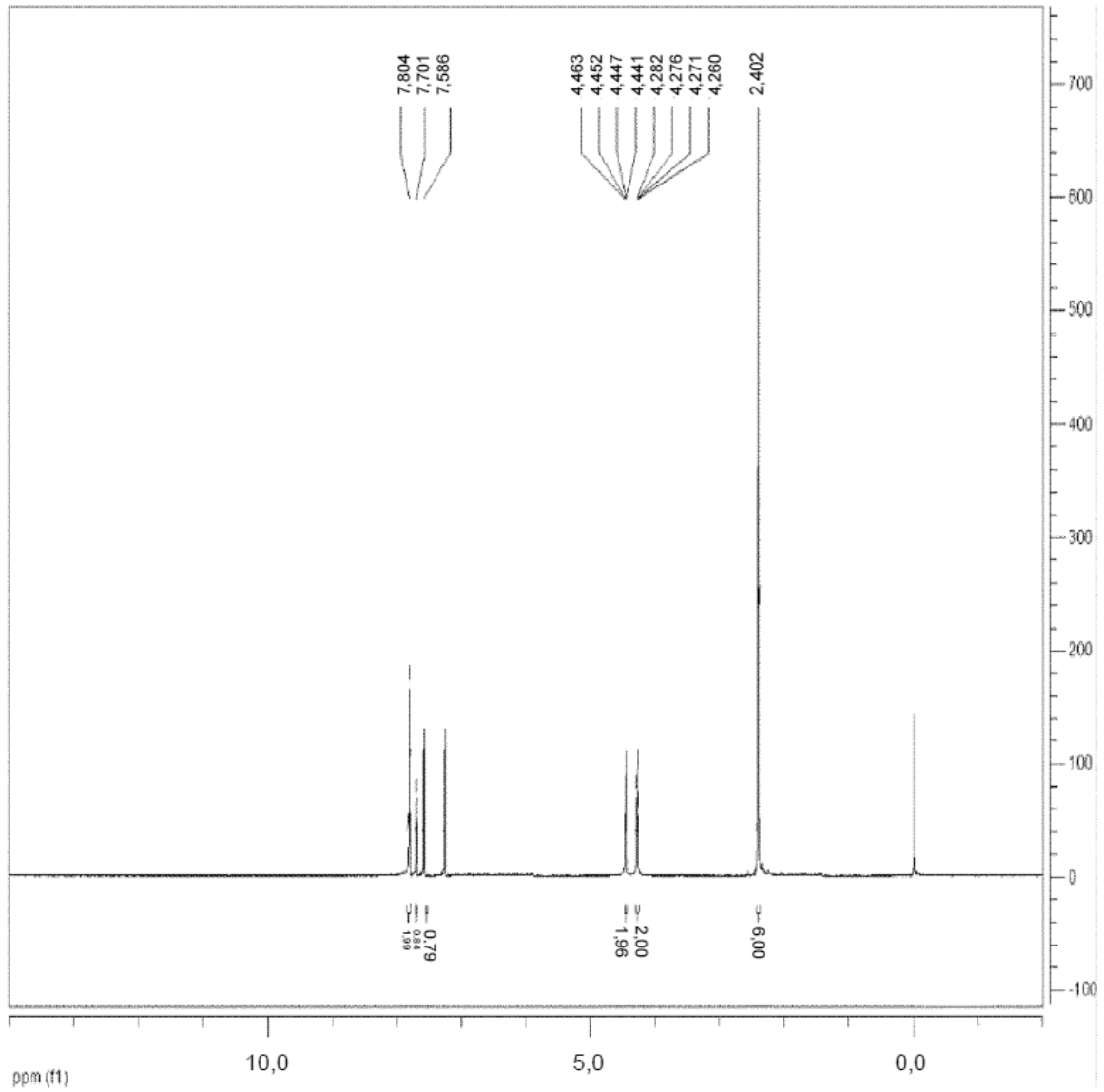


Figura 5



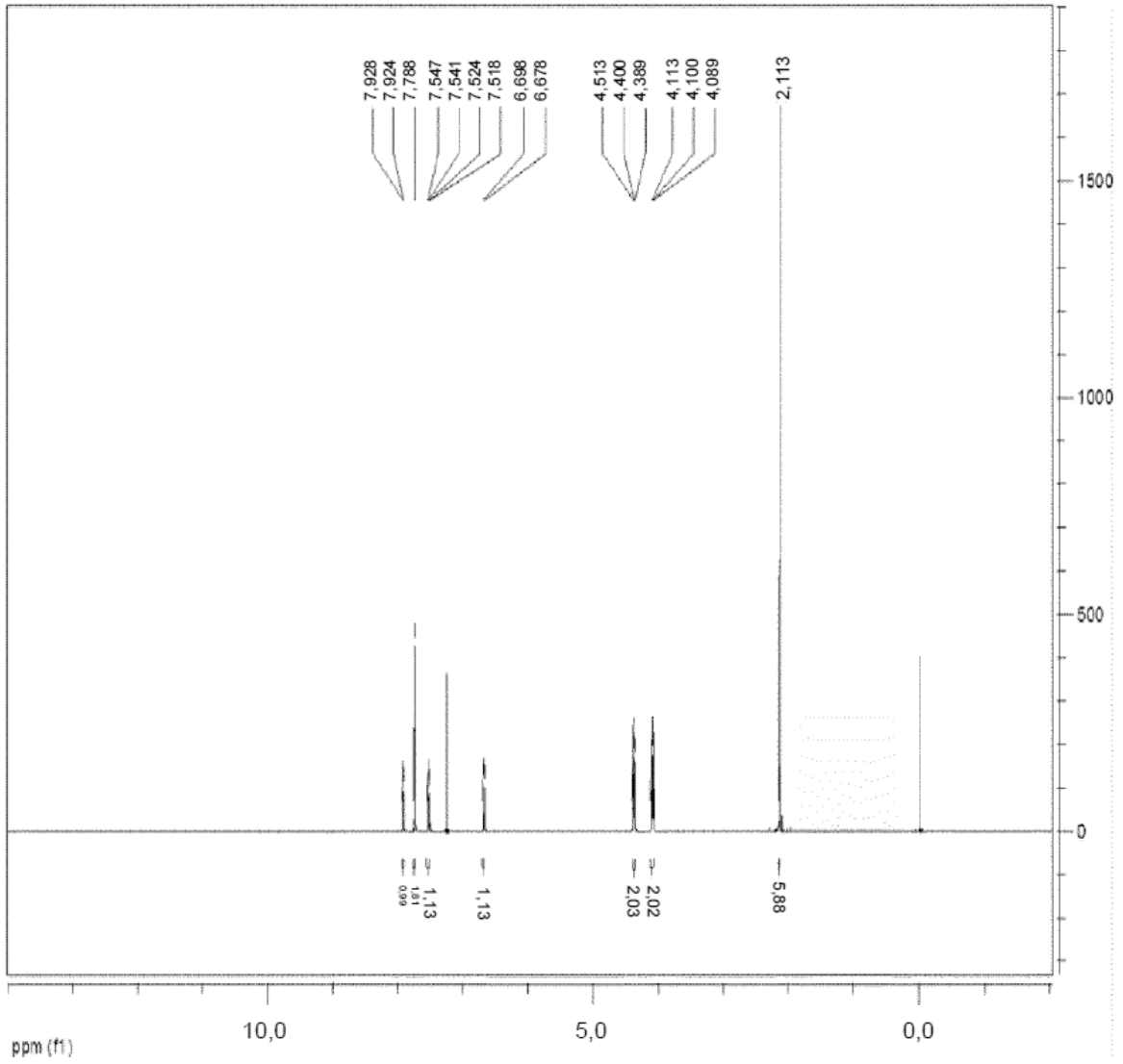


Figura 6