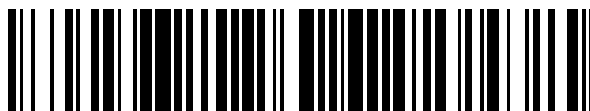


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 915**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/4188** (2006.01)

**A61K 31/424** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07815246 .9**

96 Fecha de presentación: **26.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2069353**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Agentes policíclicos para el tratamiento de infecciones respiratorias por virus sincial**

30 Prioridad:  
**28.09.2006 US 848073 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.03.2012**

73 Titular/es:  
**BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT PTY. LTD.  
UNIT 10, 585 BLACKBURN ROAD  
NOTTING HILL VIC 3168, AU**

72 Inventor/es:  
**MITCHELL, Jeffrey Peter;  
DRAFFAN, Alistair George;  
SANFORD, Vanessa Anne;  
BOND, Silas;  
LIM, Chin Yu y  
MAYES, Penelope Anne**

74 Agente/Representante:  
**Trullois Durán, María del Carmen**

**ES 2 376 915 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

Agentes policíclicos para el tratamiento de infecciones respiratorias por virus sincicial

5

## Campo de la invención

10

La presente invención se refiere a compuestos antivíricos, procedimientos para su preparación y composiciones que comprenden los mismos, y a la utilización de los compuestos y la composición en el tratamiento de infecciones víricas. En particular, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula I para el tratamiento de la infección por virus respiratorio sincicial.

## Técnica anterior

15

20

25

30

35

El virus respiratorio sincicial (RSV) constituye la principal causa de infección de las vías respiratorias bajas en adultos, niños y lactantes. Los datos disponibles indican que en los países occidentales aproximadamente el 95% de los niños han sido infectados por RSV a la edad de dos años y el 100% de los niños han sido expuestos al alcanzar la edad adulta (véase Black, C.P. 2003, *Resp. Care* 45: 209-31 para una revisión reciente de la biología y el tratamiento del RSV). En la mayoría de los casos, las infecciones por RSV provocan únicamente una enfermedad en las vías respiratorias altas de poca gravedad, con unos síntomas similares a la del resfriado común. Sin embargo, una infección grave provocada por el virus puede ocasionar bronquiolitis o neumonía, lo que puede tener como resultado la hospitalización o la muerte. En un año determinado, se hospitalizan aproximadamente 91.000 niños con infección por RSV en los Estados Unidos. Los recién nacidos prematuros que presentan una enfermedad pulmonar preexistente tienen un riesgo elevado de infección grave y de complicaciones. Dichas infecciones son responsables del 40 al 50% de las hospitalizaciones por bronquiolitis infantil y del 25% de las hospitalizaciones por neumonía infantil. Debido a que la respuesta inmunitaria a la infección por RSV no es protectora, se vuelven a producir infecciones por RSV durante la edad adulta. En los adultos y en los niños mayores, la infección por RSV se ha asociado a la infección de las vías respiratorias altas, traqueobronquitis y otitis media. Sin embargo, el RSV en los ancianos internados puede ser más grave y se caracteriza por una neumonía grave y unos índices de mortalidad que alcanzan entre el 20 y el 78%, respectivamente. Los adultos con un historial previo de enfermedades cardíacas o pulmonares presentan un riesgo elevado de infección por RSV. La infección se ha relacionado con el empeoramiento de los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Se ha observado un nivel significativo de mortalidad en pacientes inmunodeficientes, en particular en los sometidos a trasplante de médula ósea. (Evans, A.S., ed., 1989, *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*, 3ª ed., Plenum Medical Book, Nueva York en las páginas 525 - 544; Falsey, A. R., 1991, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 12: 602-608; y Garvie et al., 1980, *Br. Med. J.* 281: 1253-1254; Hertz et al., 1989, *Medicine* 68: 269-281).

40

45

El virus respiratorio sincicial (RSV) pertenece al orden de *Mononegavirales*, que consiste en virus de ARN con cadena negativa no segmentada de las familias de los *Paramixoviridae*, *Rhabdoviridae* y *Filoviridae*. El RSV de los seres humanos (a menudo denominado RSV o HRSV) pertenece al género *Pneumovirus* de la subfamilia de los *Pneumoviridae* dentro de la familia de los *Paramixoviridae*. Basándose en las variaciones genéticas y antigénicas de las proteínas estructurales, el RSV se clasifica en dos subgrupos, A y B (Mufson, M. et al., *J. Gen. Virol.* 66: 2111-2124). Otros miembros del género *Pneumovirus* comprenden virus tales como el RSV bovino (BRSV), el RSV ovino (ORSV) y el virus de la neumonía murina (MPV), entre otros. La subfamilia *Pneumovirinae* comprende asimismo el género *Metapneumovirus* que contiene el metaneumovirus (hMPV), un patógeno humano importante identificado recientemente.

50

55

El hMPV provoca una enfermedad respiratoria con un cuadro clínico que varía desde síntomas leves de las vías respiratorias altas hasta una enfermedad grave de las vías respiratorias bajas tal como la bronquiolitis y la neumonía (van den Hoogen, B et al., 2001, *Nat. Med.* 7: 719-724). En función de la población de pacientes incluidos en la muestra, entre el 5 y el 15% de las infecciones respiratorias en los niños pequeños se pueden atribuir a la infección por hMPV (van den Hoogen, B. et al., 2003, *J. Infect. Dis.* 188: 1571-1577). El hMPV se asocia asimismo con del 12 al 50% de casos de otitis media en niños (van den Hoogen, et al., 2004, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: S25-S32). En Holanda, el 55% de las personas analizadas resultaron seropositivas con respecto al hMPV a los 2 años de edad y casi todas las personas mayores de 5 años resultaron seropositivas (van den Hoogen, et al., *Virology* 295: 119-132).

60

65

Además de los aspectos del genoma descritos anteriormente, las características de la familia comprenden una envoltura lipídica que contienen una o más especies de glucoproteínas que se considera que están relacionadas con la unión y la entrada en la célula anfitriona. Se considera que la entrada requiere un proceso mediante el que la envoltura vírica se fusiona con la membrana de la célula anfitriona. La fusión de células infectadas, por ejemplo, las células circundantes, puede provocar asimismo la formación de células multinucleadas fusionadas conocidos en algunos casos como sincicios. Se considera que en el proceso de fusión intervienen glucoproteínas y es una característica compartida con diversos virus con envoltura de otros grupos taxonómicos. En el caso de los *Paramixoviridae*, los virus de todos los géneros expresan característicamente una glucoproteína de fusión (F) que interviene en la fusión de las membranas.

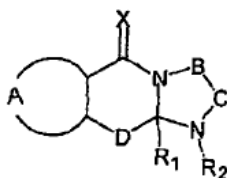
Aunque todavía no existe una vacuna autorizada contra el RSV, se han obtenido algunos éxitos en el ámbito de la prevención en lactantes con alto riesgo de enfermedades graves de las vías respiratorias bajas provocadas por el RSV, así como una reducción de LRI. En particular, existen dos tratamientos autorizados basados en las inmunoglobulinas para proteger los lactantes de alto riesgo de LRI graves: RSV-IGIV (inmunoglobulina intravenosa RSV, conocida asimismo como RespiGam™) y palivizumab (SYNAGIS®). La Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (Food and Drug Administration) autorizó la RSV-IGIV (RespiGam, Massachusetts Public Health Biological Laboratories and MedImmune Inc, Gaithersburg, MD) en enero de 1996 para la prevención de la enfermedad grave en las vías respiratorias bajas por RSV en lactantes y niños menores de 24 meses con CLD (neumopatía crónica) o antecedentes de parto prematuro ( $\leq 35$  semanas de gestación). En junio de 1998, la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos autorizó el palivizumab (MedImmune, Gaithersburg, MD) para su administración como inyección intramuscular mensual para la prevención de enfermedades respiratorias graves causadas por el RSV en lactantes y niños con antecedentes de parto prematuro (35 semanas  $\leq$  de gestación) o CLD.

El único fármaco autorizado actualmente para el tratamiento del RSV grave es el medicamento antivírico, el Virazole, conocido también como ribavirina, en la actualidad con autorización para el tratamiento de la neumonía y la bronquiolitis por RSV (Hall *et al.*, 1983, *N. Engl. J. Med.*, 308: 1443; Hall *et al.*, 1985, *JAMA*, 254: 3047). Esta sustancia presenta un amplio espectro antivírico con efectos viroestáticos y actúa mediante la inhibición de la multiplicación del RSV. Desafortunadamente, la sustancia es tóxica, por lo que su administración se limita al ámbito hospitalario (Black, C.P. 2003, *Resp. Care* 48(3): 209-31). Su administración se complica aún más por la necesidad de seguir un proceso procedimental estricto cuando se administra a fin de minimizar el riesgo de ciertos efectos adversos. La sustancia presenta una serie de efectos adversos, entre ellos el deterioro súbito de la función respiratoria (espasmo bronquial). La eficacia del Virazole continúa siendo discutible y, por lo tanto, existe una necesidad real de encontrar un producto alternativo para el tratamiento de la infección por RSV.

El documento WO 2005/061513 describe una clase de compuestos tricíclicos que contienen un anillo central de pirrolina con 5 elementos y su utilización en el tratamiento de las infecciones por el RSV.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos útiles para la prevención y/o tratamiento de la infección y la enfermedad por RSV, de fórmula I y las sales de los mismos



**Fórmula I**

en la que:

R<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

R<sub>2</sub> se selecciona de entre los grupos H, O, -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(=Y)R<sub>3</sub>, -C(=Y)O<sub>3</sub>, -C(=Y)N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>SR<sub>3</sub> y -S(O)<sub>w</sub>R<sub>5</sub>, en los que R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; y cuando R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -C(=Y)R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> se selecciona asimismo de -S-R<sub>5</sub> y -O-R<sub>5</sub>, m está comprendido entre 0 y 6; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2,6</sub>, alquinilo C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, bencilo, arilo o heterociclilo; w es 0, 1 o 2, y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

X e Y se seleccionan independientemente de entre O, S y NR<sub>6</sub>, seleccionándose R<sub>6</sub> independientemente de entre hidrógeno y los grupos alquilo inferiores, hidroxilo y alcoxi inferiores,

A, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo aromático opcionalmente sustituido;

el enlace B-C, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que presenta entre 5 y 8 átomos en el anillo;

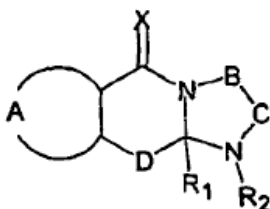
5 D representa  $-CR^{III}R^{IV}$ , en la que  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $-(CH_2)_nC_{3-7}$ , cicloalqueno  $-(CH_2)_nC_{4-7}$ , arilo  $-(CH_2)_n$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquilo  $C_{1-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alqueno  $C_{2-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquino  $C_{2-12}$ , y heterociclilo  $-(CH_2)_n$ ; o  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  entre sí con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico con entre 3 y 8 elementos; m está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

10 y siempre que cuando A junto con los átomos a los que está enlazado forma un anillo fenilo sin sustituir, X es O, D es  $-CH_2-$ , B-C representa  $-CH_2CH_2-$  y  $R_1$  es fenilo sin sustituir,  $R_2$  no es H.

La presente invención proporciona asimismo la utilización de compuestos y sus sales, en la realización de medicamentos para la prevención y/o tratamiento de infecciones por el RSV.

15 Aunque la presente invención se ha descrito haciendo referencia al tratamiento del RSV y, en particular, el RSV humano, se podrá apreciar que la presente invención puede ser asimismo útil en el tratamiento de otros virus de la subfamilia *Pneumovirinae*, en particular, los géneros *Pneumovirus* y *Metapneumovirus*, más particularmente las cepas animales y humanas del RSV y del metaneumovirus.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona asimismo la utilización de compuestos de fórmula la y las sales de los mismos



25 **Fórmula la**

en la que:

30  $R_1$  se selecciona de entre el grupo alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $-(CH_2)_nC_{3-7}$ , cicloalqueno  $-(CH_2)_nC_{4-7}$ , arilo  $-(CH_2)_n$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquilo  $C_{1-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alqueno  $C_{2-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquino  $C_{2-12}$ , y heterociclilo  $-(CH_2)_n$ ; n está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

35  $R_2$  se selecciona de entre los grupos H, O,  $-CH_2R_3$ ,  $-C(=Y)R_3$ ,  $-C(=Y)O_3$ ,  $-C(=Y)N(R_4)R_3$ ,  $-C(=Y)CH_2N(R_4)R_3$ ,  $-C(=Y)CH_2SR_3$  y  $-S(O)_wR_5$ , en los que  $R_3$  se selecciona de entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $-(CH_2)_mC_{3-7}$ , cicloalqueno  $-(CH_2)_mC_{4-7}$ , arilo  $-(CH_2)_m$ , arilo  $-(CH_2)_m$  alquilo  $C_{1-12}$ , arilo  $-(CH_2)_m$  alqueno  $C_{2-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquino  $C_{2-12}$ , y heterociclilo  $-(CH_2)_n$ ; y cuando  $R_2$  es  $-CH_2R_3$ , o  $-C(=Y)R_3$ ,  $R_3$  se selecciona asimismo de  $-S-R_5$  y  $-O-R_5$ , m está comprendido entre 0 y 6;  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R_5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{4-7}$ , bencilo, arilo o heterociclilo; w es 0, 1 o 2, y los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

X e Y se seleccionan independientemente de entre O, S y  $NR_6$ , seleccionándose  $R_6$  independientemente de entre hidrógeno y los grupos alquilo inferiores, hidroxi y alcoxi inferiores,

45 A, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo aromático opcionalmente sustituido;

el enlace B-C, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que presenta entre 5 y 8 átomos en el anillo;

50 D representa  $-CR^{III}R^{IV}$ , en la que  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $-(CH_2)_nC_{3-7}$ , cicloalqueno  $-(CH_2)_nC_{4-7}$ , arilo  $-(CH_2)_n$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquilo  $C_{1-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alqueno  $C_{2-12}$ , arilo  $-(CH_2)_n$  alquino  $C_{2-12}$ , y heterociclilo  $-(CH_2)_n$ ; o  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  entre sí con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico con entre 3 y 8 elementos; m está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

Para utilizar en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por el RSV.

Un procedimiento de tratamiento de una infección por RSV en un paciente que necesita el mismo comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho paciente.

## 5 Descripción de las formas de realización preferidas

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "aromático" se refiere a los anillos o sistemas de anillos de arilo y anillos o sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos, que se conocen como anillos heteroarilos o heteroaromáticos.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria el término "arilo" se refiere a anillos o sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos (no heterocíclicos). Los anillos aromáticos pueden ser sistemas de anillos mono- o bi-cíclicos. Los anillos o sistemas de anillos aromáticos comprenden generalmente entre 5 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo aptos comprenden, pero sin limitarse a los mismos, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

Los grupos arilo preferidos comprenden fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluoreno o antraceno.

20 El término "heterocíclico" o "heterociclo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a anillos o sistemas de anillos mono- o bi-cíclicos que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, S y O. Los anillos o sistemas de anillos comprenden generalmente entre 1 y 9 átomos de carbono, además de heteroátomo(s) y pueden ser saturados, insaturados o aromáticos (comprendiendo los pseudoaromáticos). El término "pseudoaromático" se refiere a un sistema de anillos que no es estrictamente aromático, pero que se estabiliza mediante la deslocalización de electrones y se comporta de un modo similar a los anillos aromáticos. Aromáticos comprende los sistemas de anillos pseudoaromáticos, tales como los anillos furilo, tienilo y pirrolilo.

30 Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de 5 elementos comprenden furilo, tienilo, pirrolilo, H-pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, (comprendiendo los 1,2,3- y 1,2,4- oxadiazolilos), tiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, triazolilo (comprendiendo los 1,2,3- y 1,3,4-triazolilos), tetrazolilo, tiadiazolilo, (comprendiendo los 1,2,3- y 1,3,4- tiadiazolilos). Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de 6 elementos comprenden piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piranilo, pirazinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditiano, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo y triazinilo. Los heterociclos se pueden encontrar opcionalmente sustituidos con una amplia gama de sustituyentes y preferentemente con los grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halo, hidroxilo, mercapto, trifluorometilo, amino, ciano o mono- o di- (alquilo C<sub>1-6</sub>) amino.

El heterociclo se puede fusionar con un anillo carbocíclico tal como fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluoreno y antraceno.

40 Los ejemplos de heterociclos bicíclicos con 8, 9 y 10 elementos comprenden 1H-tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[2,3-b]furilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, uridinilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzotriazinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares. Dichos heterociclos se pueden sustituir opcionalmente, por ejemplo con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halo, hidroxilo, mercapto, trifluorometilo, amino, ciano o mono- o di- (alquilo C<sub>2-6</sub>) amino.

50 En una forma de realización los radicales heterocíclicos preferidos comprenden (opcionalmente sustituidos) isoxazoles, isotiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-tiadiazoles, 1,2,4-oxadiazoles, 1,2,4-tiadiazoles, oxazoles, tiazoles, piridinas, piridazinas, pirimidinas, pirazinas, 1,2,4-triazinas, 1,3,5-triazinas, benzoxazoles, benzotiazoles, benzisoxazoles, benzisotiazoles, quinolinas y quinoxalinas. Dichos heterociclos se pueden sustituir opcionalmente, por ejemplo con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halo, hidroxilo, mercapto, trifluorometilo, amino, ciano o mono- o di- (alquilo C<sub>1-6</sub>) amino.

55 En una forma de realización adicional los radicales heterocíclicos comprenden furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo y benzoisoxazolilo.

60 Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 5 elementos insaturados comprenden oxazol, tiazol, imidazol, 1,2,3-triazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, furano, tiofeno y pirrol. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 6 elementos insaturados comprenden piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y 1,2,4-triazina.

65 En una forma de realización, el anillo heterocíclico es un anillo aromático. Heteroarilo y heteroaromático se utilizan en la presente memoria para referirse a dicho subconjunto de anillos heterocíclicos. Los anillos heteroarilo comprenden furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ona, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1H tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[2,3-b]furilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, tetrazolilo, uridinilo y citosinilo.

5 En una forma de realización adicional, los heteroarilos o heteroaromáticos se seleccionan de entre isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirazolilo, piridazinilo, tienilo y arilo fusionados con anillos heteroaromático tales como benzofuranilo, benzotiofenilo y benzoisoxazolilo.

10 En otra forma de realización, el anillo heterocíclico es un anillo no aromático seleccionado de entre el grupo que consiste en pirrolidina, imidazolona, 2-imidazolidona, pirrolin-2-ona, 2-pirrolidona, tetrahydrofurano, 1,3 dioxolano, piperidina, tetrahidropirano, oxazolona, 1,3-dioxano, 1,4-piperazina, morfolina y tiomorfolina.

15 El anillo heterocíclico que contiene el grupo de enlace B-C se puede seleccionar de entre los anillos heterocíclicos descritos anteriormente siempre que el anillo satisfaga el requisito de contener por lo menos dos átomos de nitrógeno y excluya sistemas de anillos aromáticos.

20 Excepto cuando se indique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria, significa que un grupo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $-(CH_2)_pC_{3-7}$ , cicloalqueno  $-(CH_2)_pC_{4-7}$ , arilo  $-(CH_2)_p$ , heterociclilo  $-(CH_2)_p$ , alquilo  $-C_6H_4S(O)_tC_{1-6}$ ,  $-C(Ph)_3$ ,  $-(CH_2)_pZ$ ,  $-COZ$ ,  $CN$ ,  $-OR$ ,  $-O-(CH_2)_{1-6}R$ ,  $-O-(CH_2)_{1-6}OR$ ,  $-OCOR$ ,  $-COR$ ,  $-COOR$ ,  $-OCOR'R$ ,  $-NR'R$ ,  $-NRCOR'$ ,  $-NRCONR'R$ ,  $-NRC(=S)NR'R$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-NRCOOR'$ ,  $-C(=NR)NR'R$ ,  $-CRNOR'$ ,  $-C(=NOH)NR'R$ ,  $-CONR'R$ ,  $-C(=NCN)NR'R$ ,  $-C(=NR)NR'R$ ,  $-C(=NR')SR$ ,  $-NR'C(=NCN)SR$ ,  $-CONRSO_2R'$ ,  $-C(=S)NR'R$ ,  $-S(O)_tR$ ,  $-SO_2NR'R$ ,  $-SO_2NRCOR'$ ,  $-OS(O)_2R$ ,  $-PO(OR)_2$  y  $-NO_2$ , en el que p está comprendido entre 0 y 6, t está comprendido entre 0 y 2, es un aminoácido enlazado en el extremo N seleccionado de entre el grupo que consiste en alanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido piperídico, ácido  $\alpha$ -aminobutírico, ácido  $\alpha$ -aminopropanoico y ácido iminodiacético, enlazándose Z mediante un átomo de nitrógeno enlazado a un aminoácido enlazado en el extremo N al átomo de carbono, y seleccionándose cada R, R' y R" independientemente de entre H, los grupos alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{4-7}$ , arilo, heterociclilo, alquilarilo  $C_{1-6}$  y alquilheterociclilo  $C_{1-6}$ , en los que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, alquilarilo  $C_{1-6}$  o alquilheterociclilo  $C_{1-6}$ , pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a seis de los mismos o distintos grupos halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior,  $-CO_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ , fenilo,  $NH_2$  o  $-NO_2$ ; o cuando R y R" se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden, junto con el átomo al que se encuentran unidos, constituir un anillo heterocíclico que comprende nitrógeno de 5 a 7 elementos.

35 Cuando el sustituyente opcional es, o comprende, un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo o heterociclilo, el grupo puede por sí mismo estar opcionalmente sustituido con de uno a seis de los mismos o distintos átomos halógenos, grupos hidroxilo, alquilo inferiores, alcoxi inferiores, haloalquilo  $C_{1-6}$  (comprendiendo  $-CF_3$ ), fenilo, bencilo,  $-CN$ , alquilo  $-C(=O)C_{1-6}$ , mercapto,  $-NH_2$ , mono- o di-(alquilo inferior) amino o  $-NO_2$ .

40 En relación con los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno, excepto cuando se indique lo contrario, los opcionalmente sustituidos comprenden sales de piridinio y la forma la forma N-óxido de nitrógenos de anillo aptos.

45 En relación con los compuestos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos, excepto cuando se indique lo contrario, dichos compuestos se pueden sustituir opcionalmente asimismo con uno o dos grupos = O, en vez de, o además de, los sustituyentes opcionales descritos anteriormente.

50 Los ejemplos de sustituyentes opcionales comprenden halógenos, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ , fenilo,  $-NH_2$ , alquilo  $-NHC_{1-4}$ ,  $-N(C_{1-4})_2$ ,  $-CN$ , mercapto, alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y alcoxycarbonilo  $C_{1-4}$ .

55 Tal como se utiliza en la presente memoria el término "alquilo  $C_{1-12}$ " se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que presenta entre 1 y 12 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos alquilo comprenden metilo, etilo,  $n$ -propilo, isopropilo,  $n$ -butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. De un modo similar "alquilo  $C_{1-6}$ " o "alquilo inferior" se refiere a dichos grupos presentando entre 1 y 6 átomos de carbono.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria el término "cicloalquilo  $C_{3-7}$ " se refiere a grupos cíclicos saturados no aromáticos que presentan entre 3 y 7 átomos de carbono. Los ejemplos comprenden ciclopropilo y ciclohexilo.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado enlazado covalentemente mediante un enlace O y los términos "alcoxi  $C_{1-6}$ " y "alcoxi inferior" se refieren a dichos grupos comprendiendo entre uno y seis átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "alqueno  $C_{2-12}$ " se refiere a los grupos formados a partir de hidrocarburos  $C_{2-12}$  no cíclicos de cadena lineal o ramificados que contienen uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de alqueno  $C_{2-12}$  comprenden alilo, 1-metilvinilo, butenilo, isobutenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo, 1,3-butadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo y 1,3,5-hexatrienilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "cicloalqueno  $C_{4-7}$ " se refiere a los carbociclos no aromáticos que presentan entre 4 y 7 átomos de carbono y que presentan uno o más carbonos con dobles enlaces. Los ejemplos comprenden ciclopentenilo, 1-metilciclopentenilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo y 1,4-ciclohexadienilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "alquino  $C_{2-12}$ " se refiere a hidrocarburos  $C_{2-12}$  no cíclicos lineales o ramificados que contienen uno o más triples enlaces, preferentemente uno o dos triples enlaces. Los ejemplos comprenden 2-propinilo y 2- o 3-butinilo.

El término "alquilarilo  $C_{1-12}$ " se refiere a los anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos tal como se han descrito anteriormente y sustituidos por un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , asimismo según se han descrito anteriormente. Del mismo modo, los términos "alquenilarilo  $C_{2-12}$ " y "alquinarilo  $C_{2-12}$ " se refieren a anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos tal como se han descrito anteriormente y sustituidos por un grupo alqueno  $C_{2-12}$  o alquino  $C_{2-12}$ , tal como se han descrito anteriormente.

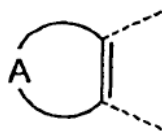
El grupo arilo y el grupo alquilo, alqueno o alquino pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferentemente, el grupo arilo no está opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización el grupo alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido y más preferentemente con un sustituyente seleccionado de entre halógenos, -CN, -NR'R", -COR, -COOR, o -CONR'R". R, R' y R" se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

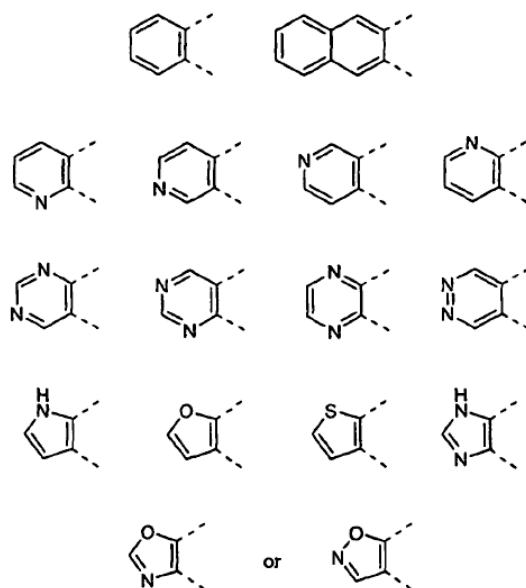
Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" se refiere a los grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un grupo "haloalquilo" presenta uno o más de los átomos de hidrógeno en un grupo alquilo sustituido con halógenos. Un ejemplo comprende -CF<sub>3</sub>.

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención comprenden los compuestos en los que A es un enlace bivalente de 3 o 4 átomos seleccionados de entre C, N, O y S. En esta disposición, A y los átomos a los que se enlazan entre sí constituyen un anillo aromático que presenta un anillo con cinco o seis átomos. Cuando los átomos que se enlazan son todos ellos carbono, el anillo formado es un anillo o sistema de anillos aromático carbocíclico. Cuando los átomos que se enlazan comprenden uno o más de entre N, O o S, el anillo formado es un anillo heterocíclico aromático. Los ejemplos comprenden en la subestructura



es: -



5 En otra forma de realización, el anillo A es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un anillo fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y en una forma de realización adicional se selecciona de entre un anillo fenilo o piridilo. Los sustituyentes opcionales comprenden N-óxidos de los átomos de nitrógeno del anillo.

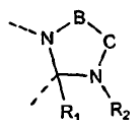
10 Los anillos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por no más de 3 sustituyentes. En una forma de realización, los anillos aromáticos presentan entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de entre los grupos halo, alquilo inferior, formas halogenadas de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, carboxi, carboxamido, fenilo y bencilo. Se prevén asimismo las formas N-óxido de los átomos de nitrógeno de los anillos que contienen nitrógeno. Cuando A es un anillo piridilo, el nitrógeno del anillo puede encontrarse en forma de N-óxido o el anillo puede encontrarse en forma de una sal de piridinio.

15 En una forma de realización el anillo A es un anillo fenilo sin sustituir.

En una forma de realización adicional el anillo A es un anillo piridilo sin sustituir.

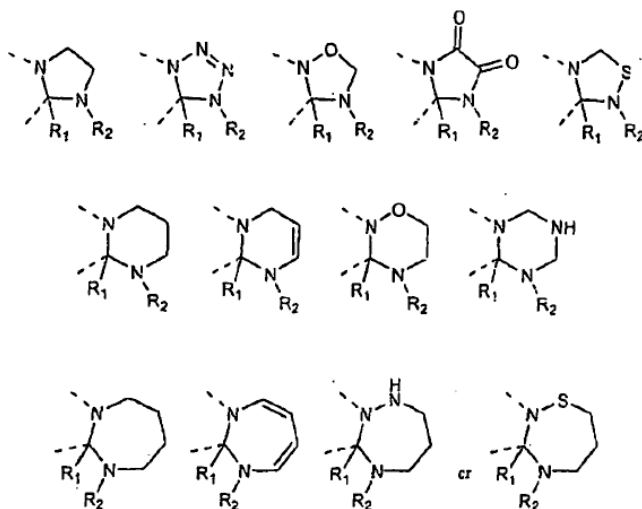
20 En relación con el anillo heterocíclico formado por B-C, se ha de comprender que dicho anillo no se puede seleccionar de entre todos los anillos heterocíclicos descritos anteriormente con respecto al significado del término, debido a los átomos a los que se enlazan B-C. Dicho anillo se limita a los anillos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos que comprenden por lo menos dos átomos de nitrógeno. El anillo puede comprender heteroátomos adicionales y pueden estar parcialmente insaturados.

25 En otra forma de realización B-C representa un enlace bivalente de 1 a 3 átomos. El enlace B-C, junto con los átomos a los que está unido, constituye un anillo heterocíclico no aromático. Los ejemplos comprenden aquellos en los que subestructura: -



30 es:





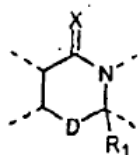
En una forma de realización adicional, B-C representa  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_z-$ , estando z comprendido entre 1 y 4, tal como 1, 2 o 3. En otra forma de realización z es 1 o 2.

5 Los átomos que constituyen el enlace B-C pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por no más de 3 sustituyentes. Es posible una amplia gama de sustituyentes y comprenden los grupos halo, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, fenilo y bencilo.

10 En otra forma de realización B-C representa  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

En una forma de realización, el anillo fusionado A y el anillo que contiene el enlace bivalente B-C están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . En una forma de realización adicional, el anillo fusionado A y el anillo que contiene el enlace bivalente B-C no se sustituyen.

15 El grupo D de enlace bivalente junto con los átomos a los que se enlaza formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 elementos con una parte  $-\text{C}(=\text{X})-\text{N}-$  representada por la subestructura siguiente:



20 Específicamente, en la estructura  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-12}$ , alqueno  $\text{C}_{2-12}$ , alquino  $\text{C}_{2-12}$ , cicloalquilo  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$ , cicloalqueno  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{4-7}$ , arilo  $-(\text{CH}_2)_n$ , arilo  $-(\text{CH}_2)_n$ , alquilo  $\text{C}_{1-12}$ , arilo  $-(\text{CH}_2)_n$ , alqueno  $\text{C}_{2-12}$ , alquino  $\text{C}_{2-12}$ , y heterociclilo  $-(\text{CH}_2)_n$ , o  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  entre sí con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico con entre 3 y 8 elementos; m está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos.

En una forma de realización adicional D representa  $-\text{CR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}-$ , en la que:

30 (i) por lo menos uno de entre  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  representa hidrógeno y el otro se puede seleccionar de entre los grupos halógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-12}$  opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;  
 (ii)  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  son iguales y representan alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; o  
 (iii)  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  junto con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos.

35 En una forma de realización adicional D representa  $-\text{CR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}-$ , en la que:

40 (i)  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  son ambos H;  
 (ii)  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  son ambos  $\text{CH}_3$ ; o  
 (iii)  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  junto con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo de 3 elementos o un anillo heterocíclico simétrico de 6 elementos.

En otra forma de realización, X en los compuestos de fórmula I y la es O.

En una forma de realización de la presente invención, el anillo fusionado A, el anillo que contiene el enlace bivalente B-C y el grupo de enlace bivalente D están sin sustituir.

- 5 R<sub>1</sub> puede ser un grupo arilo, alquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R<sub>1</sub> es un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo o piridilo. R<sub>1</sub> puede ser asimismo un grupo alquilfenilo -C<sub>1-6</sub>. Los anillos de R<sub>1</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos halo, hidroxilo, nitro, -NR'R'' (seleccionándose R' y R'' independientemente de entre los grupos hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)R, siendo R un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heterociclilo), alquilo C<sub>1-12</sub>, fenilo y -O-R<sub>a</sub>, en el que R<sub>a</sub> es un alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo -C<sub>1-12</sub> cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo o alquilfenilo C<sub>1-12</sub>; y el grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, fenilo o el grupo R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con grupos halo, -CN, -NR'R'', -CO<sub>2</sub>R o -CONR'R'', en los que R, R' y R'' se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. Preferentemente, el anillo es fenilo y está opcionalmente sustituido en la posición para o 4-.
- 10
- 15 R<sub>1</sub> puede ser -fenilo sustituido con la cadena alquilo C<sub>1-10</sub>, sustituyéndose la cadena alquilo con halo, -CN, -NR'R'', -CO<sub>2</sub>R o -CONR'R'', seleccionándose R, R' y R'' independientemente de entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. Preferentemente la cadena alquilo se encuentra en la posición 4 del anillo fenilo y los sustituyentes están enlazados al carbono del extremo libre del grupo alquilo.
- 20 R<sub>1</sub> puede ser fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los grupos halo, alquilo -C<sub>1-6</sub>, alquilhalo -C<sub>1-6</sub>, alquilo CN C<sub>1-6</sub>, alquilo -OC<sub>1-6</sub>, alquilhalo -OC<sub>1-6</sub>, alquilo CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> -OC<sub>1-6</sub>, alquilo CN C<sub>1-6</sub>, alquilo -O C<sub>1-6</sub> cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> -OC<sub>1-6</sub>, alquilo OCH<sub>3</sub> -OC<sub>1-6</sub>, -OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, halo -OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NR'R'' (seleccionándose R y R'' independientemente de entre los grupos hidrógeno, alquilo -C(O)C<sub>1-6</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)CH=CHCO<sub>2</sub>H, alquilo CO<sub>2</sub>H -C(O)C<sub>1-6</sub>, alquilo CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -C(O)C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> -C(O)C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> -C(O)C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> -C(O)C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>halo -C(O)C<sub>1-6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, alquilo -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, -OH, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, alquilo -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>1-6</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>halo y alquilo -OC(O)C<sub>1-6</sub>.
- 25

En una forma de realización adicional R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de entre halo, hidroxilo o alcoxi; cicloalquilo; o piridilo opcionalmente sustituido o un N-óxido del mismo, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de halo.

30

En una forma de realización adicional R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de entre cloro, hidroxilo o metoxi; cicloalquilo inferior; o piridilo opcionalmente sustituido o un N-óxido del mismo, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de cloro.

35

En otra forma de realización adicional R<sub>1</sub> es fenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, 5-cloro-2-piridilo, 4-piridilo o N-óxido de 4-piridilo.

40 En otra forma de realización R<sub>1</sub> es fenilo o halofenilo. En otra forma de realización R<sub>1</sub> es 4-clorofenilo.

En otra forma de realización, R<sub>2</sub> no es hidrógeno.

45 En otra forma de realización, los compuestos se representan mediante la fórmula Ia.

En otra forma de realización, cuando R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> es arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, en los que m se encuentra comprendido entre 0 y 3. R<sub>3</sub> puede ser bencilo (m = 1). Los átomos del anillo se pueden sustituir opcionalmente con una amplia gama de sustituyentes. Se prefieren los sustituyentes seleccionados de entre los grupos halo, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior y fenilo.

50

En otra forma de realización, cuando R<sub>2</sub> es -C(=Y)CH<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub> o C(=Y)CH<sub>2</sub>SR<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> es arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en los que m se encuentra comprendido entre 0 y 3. El propio heterociclilo se puede sustituir con un grupo oxo, hidroxilo o alquilo inferior.

55 En otra forma de realización, cuando R<sub>2</sub> es -CON(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o heteroarilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>. En otra forma de realización m está comprendido entre 0 y 2, y preferentemente entre 0 y 1. Los átomos del anillo arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con una amplia gama de sustituyentes. En la forma de realización anterior, los sustituyentes pueden comprender halo, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior y fenilo.

60 En otra forma de realización R<sub>2</sub> es -C(=Y)-R<sub>3</sub>, cuando Y es O. En otra forma de realización R<sub>3</sub> es arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o heteroarilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, cuando m se encuentra comprendida entre 0 y 3. En otra forma de realización R<sub>3</sub> es un arilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido (m = 0), y más preferentemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido o un heterociclo bicíclico de 9 o 10 elementos opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

65

5 En las formas de realización anteriores  $R_3$  puede ser fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, H-pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, (comprendiendo 1,2,3- y 1,2,4-oxadiazolilos) tiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, triazolilo (comprendiendo 1,2,3- y 1,3,4-triazolilos), tetrazolilo, tiadiazolilo, (comprendiendo 1,2,3- y 1,3,4-tiadiazolilos), piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piranilo, pirazinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3,5-tritiano, triazinilo, 1H tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[2,3-b]furilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, uridinilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzotriazinilo, naftiridinilo o pteridinilo.

10 El anillo heterocíclico se puede fusionar con un anillo carbocíclico tal como fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, azuleno y antraceno.

15 El anillo o heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con una amplia gama de sustituyentes, y preferentemente con alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halo, hidroxilo, mercapto, trifluorometilo, amino, nitro, ciano y mono- o di-(alquilo  $C_{1-6}$ ) amino. Los sustituyentes comprenden asimismo fenilo, bencilo y heterocíclico.

20 En una forma de realización,  $R_3$  se selecciona de entre fenilo, furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo y benzoisoxazolilo (que puede estar opcionalmente sustituido).

25 En una forma de realización  $R_2$  es  $-CH_2R_3$ ,  $-C(=O)R_3$ ,  $-C(=O)N(R_4)R_5$  o  $-SO_2R_5$ ; en la que  
 a.  $R_3$  es alquilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre  $-COOH$ , arilo  $-SCH_2CONH$ , arilo  $-NHSO_2$ , heteroarilo y arilo, cada uno de los mismos sustituido independientemente opcionalmente con halo o alcoxi; fenilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre halo; heteroarilo con 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo o haloalquilo; o alqueno opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de heteroarilo;  
 b.  $R_4$  es H; y  
 30 c.  $R_5$  es cicloalquilo, heteroalquilo, alquilo, aralquilo o heteroarilo.

35 En una forma de realización adicional,  $R_2$  es  $-CH_2R_3$ ,  $-C(=O)R_3$ ,  $-C(=O)N(R_4)R_5$  o  $-SO_2R_5$ , en la que  
 a.  $R_3$  es metilo, etilo o propilo opcionalmente sustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre  $-COOH$ ,  $-SCH_2CONH$ -3,4-dimetoxifenilo,  $NHSO_2$ -4-fluorofenilo, piridiloxi, benzisoxazolilo, piridilo, furilo, 4-fluorofenilo o 4-metoxifenilo; fenilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre metoxi, F y Cl; tiazolilo, piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre piridiloxi, ciclopropilo, Me,  $CF_3$ , fenilo, tienilo, piridilo, F, Cl, Br, 5- $CF_3$ -3-metil-1-pirazolilo o 2-furiletén-1-ilo;  
 b.  $R_4$  es H; y  
 40 c.  $R_5$  es 2-fenet-1-ilo, bencilo, ciclohexilo, 2-furilmetil, metilo o 4-metilbencilo o piridilo.

45 En otra forma de realización de la presente invención  $R_2$  es  $-COR_3$ , el anillo fusionado A es un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo piridilo opcionalmente sustituido (comprendiendo los N-óxidos y las sales de piridinio de los mismos).

50 En otra forma de realización adicional, cuando la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o de fórmula la de por sí,  $R_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido, X es O, A junto con los átomos a los que se enlaza forma un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo de piridilo opcionalmente sustituido (comprendiendo los N-óxidos y las sales de piridinio de los mismos), B-C es  $-CH_2CH_2-$ , D es  $-CH_2-$  y  $R_2$  es arilo  $-C(O)$  opcionalmente sustituido o heterocíclico  $-C(O)$  opcionalmente sustituido.

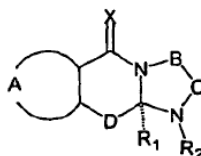
55 Se podrá apreciar que los compuestos de fórmulas I y la y algunos derivados de los mismos pueden presentar por lo menos un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir en más de una forma estereoisómera. La presente invención comprende cada una de dichas formas individuales y las mezclas de las mismas, entre ellas los racematos. Los isómeros se pueden separar de un modo convencional mediante procedimientos cromatográficos o utilizando un agente de separación. Alternativamente, los isómeros individuales se pueden preparar mediante síntesis asimétrica utilizando productos intermedios quirales

60 Por ejemplo, se podrá apreciar que los compuestos de la presente invención serán quirales gracias a la pauta sustituyente no equivalente alrededor del átomo de C que presenta el sustituyente  $R_1$ . Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mezclas enriquecidas enantioméricamente o mezclas racémicas. Preferentemente, sin embargo, los compuestos de la presente invención son "enantioméricamente puros".

65 Tal como se usa en la presente memoria con referencia a un enantiómero, el término "enantioméricamente puro" significa que el enantiómero sustancialmente no presenta su par enantiomérico. La pureza enantiomérica se expresa

generalmente en términos de exceso enantiomérico o % e.e. En el caso de un par de enantiómeros [(+) y (-)] en los que la mezcla de los dos se proporciona como fracciones en moles o en peso  $F_{(+)}$  y  $F_{(-)}$  (siendo  $F_{(+)} + F_{(-)} = 1$ ) y el exceso enantiomérico se define como  $|F_{(+)} - F_{(-)}|$ . Por consiguiente, el porcentaje e.e., se expresa como  $100 \times |F_{(+)} - F_{(-)}|$ . Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "enantioméricamente puro" se refiere a un enantiómero que presenta un % e.e. superior al 70%. Preferentemente, el enantiómero enantioméricamente puro presenta un % e.e. superior al 80%, más preferentemente superior al 90%, y aún más preferentemente superior al 95%.

El estereoisómero preferido de los compuestos de fórmula I que contiene un centro estereogénico en el punto de enlace de  $R_1$  se representa mediante la estructura siguiente.



Los expertos en la materia podrán apreciar que la indicación de la configuración absoluta (R o S) depende de la secuencia de prioridad de cada grupo enlazado con el centro estereogénico según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog.

Cuando el compuesto presenta por lo menos un doble enlace carbono-carbono, se puede presentar en las formas Z- y E/ y todas las formas isoméricas de los compuestos se encuentran comprendidas en la presente invención.

Las sales del compuesto de fórmulas I y la son preferentemente farmacéuticamente aceptables, pero se podrá apreciar que las sales no farmacéuticamente aceptables entran asimismo en el ámbito de aplicación de la presente invención, ya que éstas resultan útiles como productos intermedios en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables.

Se podrá apreciar que los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas I y la, y las sales de los mismos, entran asimismo en el ámbito de aplicación y en el espíritu de la presente invención. Dichos derivados comprenden ésteres, profármacos, solvatos e hidratos de los compuestos o sus sales. Los derivados farmacéuticamente aceptables pueden comprender cualquier sal, solvato, hidrato o cualquier otro compuesto o profármaco que, cuando se administra a un paciente, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o un metabolito o residuo del mismo con actividad antivírica.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de adición ácidas, sales de adición básicas, sales de ésteres farmacéuticamente aceptables y las sales de aminas cuaternarias y piridínicas. Las sales de adición ácidas se forman a partir de un compuesto de la presente invención y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable comprendiendo, pero sin limitarse a los mismos, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, acético, propiónico, ascórbico, cítrico, malónico, fumárico, maleico, láctico, salicílico, sulfámico o tartárico. El contraión de las aminas cuaternarias y piridínicas comprenden cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, citrato, acetato, malonato, fumarato, sulfamato y tartrato. Las sales de adición básicas comprenden, pero sin limitarse a las mismas, sales tales como el sodio, potasio, calcio, litio, magnesio, amonio y alquilamonio. Asimismo, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos dialquilo tales como el sulfato de dimetil y de dietilo; entre otros. Las sales se pueden realizar de un modo conocido, por ejemplo, tratando el compuesto con un ácido o base aptos la presencia de un disolvente apto.

Los compuestos de la presente invención se pueden encontrar en forma cristalina o como solvatos (por ejemplo hidratos) y se pretende que ambas formas se encuentren dentro del ámbito de la presente invención. Los procedimientos de solvatación resultan generalmente conocidos en la técnica.

El término "solvato" es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de la presente invención) y un disolvente. Dichos disolventes no interfieren preferentemente con la actividad biológica del soluto. Los disolventes pueden ser, a título de ejemplo, agua, etanol o ácido acético. Los procedimientos de solvatación resultan generalmente conocidos en la técnica.

El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y comprende aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia podrían fácilmente prever dichos derivados y comprenden, por ejemplo, los compuestos en los que un grupo hidroxilo libre se convierte en un derivado éster o un átomo de nitrógeno del anillo se convierte en un N-óxido. Los ejemplos de derivados de ésteres comprenden ésteres de alquilo, ésteres fosfóricos y los formados a partir de aminoácidos, preferentemente valina. Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de la presente invención se encuentra dentro del

alcance y el espíritu de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la preparación de profármacos aptos según la presente invención se describen en los libros de texto, tal como en "Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

5 El término "éster farmacéuticamente aceptable" comprende ésteres biológicamente aceptables del compuesto de la presente invención tales como derivados de los ácidos sulfónico, fosfónico y carboxílico.

De este modo, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un profármaco o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o la.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos anti-RSV de fórmula I mencionados anteriormente, entre ellos los derivados farmacéuticos de los mismos y, opcionalmente, un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

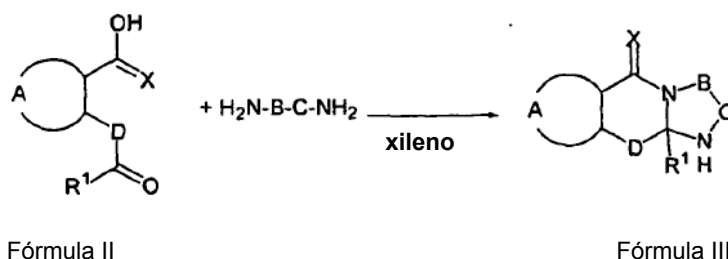
15 Excepto cuando se especifique lo contrario los términos "tratamiento" o "tratar", en el contexto de un procedimiento o utilización de la presente invención, comprende tanto los tratamientos terapéuticos como los preventivos.

20 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, sus sales o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas para utilizar en el tratamiento (terapéutico o preventivo) de las infecciones por RSV.

Sin pretender limitarse a la teoría, se considera que los compuestos de la presente invención presentan una actividad anti-RSV favorable al inhibir el proceso de fusión del virus RSV.

25 En una forma de realización adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmulas I y la. Dichos compuestos se pueden preparar utilizando el procedimiento descrito en los métodos siguientes.

30 El esquema 1 representa un proceso general para la realización de los compuestos de fórmula III. Los compuestos de fórmula III se encuentran dentro del alcance de los compuestos de fórmula la en los que R<sub>2</sub> es H y sirven como productos intermedios sintéticos útiles. Los compuestos de fórmula III se pueden preparar a través de materiales iniciales apropiados de fórmula II.



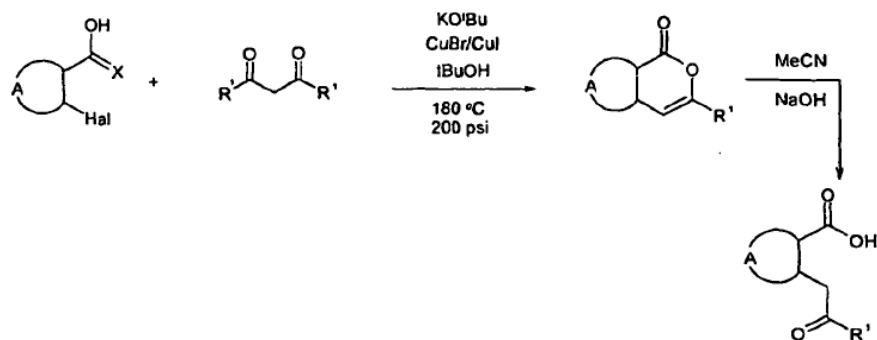
### Esquema 1

40 En general, un equivalente de un cetoácido de fórmula II apropiado se hace reaccionar con aproximadamente 3 equivalentes de una diamina apropiada de fórmula general H<sub>2</sub>N-B-C-NH<sub>2</sub>. La mezcla se calienta en reflujo de tolueno en un disolvente inerte, tal como 1,2-dicloroetano tolueno o xileno, en un matraz que se puede ajustar con un aparato de Dean-Stark durante un período comprendido entre 3 y 24 h. Se puede utilizar un catalizador, tal como un tosilato ácido. A continuación se deja enfriar la reacción y el producto se filtra y recristaliza en un disolvente apropiado. Si no se forma precipitado, el disolvente se evapora al vacío y el residuo se recristaliza o purifica mediante cromatografía flash o HPLC preparativa.

50 Los procedimientos para la preparación de ácidos 2-(2'-oxo-2'-aril)benzoico de fórmula II se han descrito por Guion T.S. *et al.*, 1996, *Synthetic Communications*, 26: 1753-1762, por Epsztajn, J. *et al.*, *Synth. Communications*, 1992, 22: 1239-1247, por Bruggink A. *et al.*, *Tetrahedron*, 1975, 31: 2607-2619 y por Ames, D.E. *et al.*, 1976, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1073-1078.

55 En otro aspecto adicional de la presente invención, se han desarrollado nuevos procedimientos para la preparación de determinados compuestos de fórmula II y se describen en la presente memoria. El esquema 2 ilustra un ejemplo de secuencia que es útil en la realización de cetoácidos de fórmula II (en la que X = O y D e -CH<sub>2</sub>-). Por lo general, se suspende un ácido aromático o halocarboxílico apropiado en terc-butanol u otro disolvente apto con aproximadamente 1,5 equivalentes de una β-dicetona apta. A dicha mezcla se añaden aproximadamente 0,25 equivalentes de cobre, bromuro de cobre (I) o yoduro de cobre (I) o ambos. La suspensión se trata a continuación

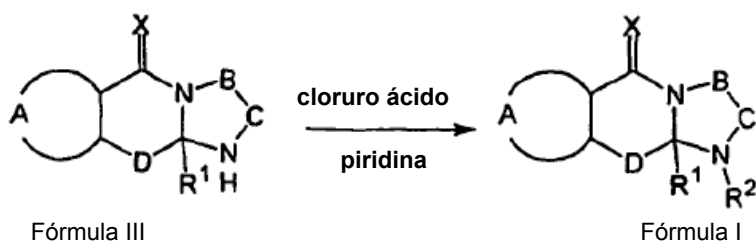
con aproximadamente 1,6 equivalentes de terc-butóxido potásico o etóxido sódico, se cierra herméticamente en un recipiente resistente a la presión y se calienta en un reactor de microondas con agitación en aproximadamente 180 °C durante aproximadamente 1 hora. Alternativamente, se puede utilizar un disolvente con un punto de ebullición suficientemente elevado (tal como la *N,N*-dimetilacetamida) y la mezcla se calienta a reflujo en un recipiente abierto hasta que el sustrato se ha convertido sustancialmente. La mezcla resultante se diluye con agua, se neutraliza con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con un disolvente orgánico apto. Los extractos orgánicos se secan y se concentran, y el residuo se puede purificar mediante cromatografía flash. El intermedio lactona se hidroliza a continuación mediante un tratamiento con una disolución acuosa diluida de hidróxido utilizando acetonitrilo como un codisolvente.



### Esquema 2

Se pueden preparar otros compuestos de fórmula II mediante la sustitución de un α-metileno cetona. Un cetoácido apto de fórmula II (en la que X = O y D es  $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$ ) y una cantidad catalítica de 18-corona-6 se suspende en THF y se enfría a -78 °C. Se añaden el haluro o dihaluro de alquilo seleccionado (aproximadamente 3 equivalentes) y a continuación t-butoxido potásico. La mezcla se agita y se deja calentar a temperatura ambiente. Cuando se ha completado la reacción, la mezcla se enfría de nuevo y se congela con una disolución saturada de cloruro de amonio y se diluye con una pequeña cantidad de agua. Se separa la capa orgánica y se lava con salmuera, se seca en MgSO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se puede purificar por recristalización o por cromatografía flash. Este procedimiento es una adaptación de los procedimientos descritos en *J. Org. Chem.* 1991, 56: 7188-7190.

Otros compuestos de fórmula I se pueden obtener mediante la acilación de los compuestos de fórmula III, tal como se ilustra en el Esquema 3.

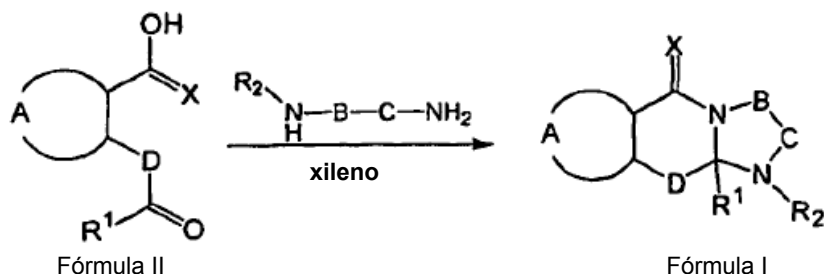


### Esquema 3

En un procedimiento, se añadieron dos equivalentes de diisopropiltilamina o trietilamina a un equivalente de un compuesto de fórmula III en THF a 0 °C. Un cloruro ácido u otro agente de acilación se añadió a la mezcla y se controló la reacción controlada mediante HPLC. Cuando la reacción se hubo completado la reacción, se congeló con agua y se extrajo el producto en un disolvente orgánico adecuado y se trabajó según los procedimientos estándar. Se puede realizar una acilación similar haciendo reaccionar un equivalente del compuesto de fórmula III con un equivalente de cloruro ácido apto en xileno a 120 °C durante un período comprendido entre 1 y 24 horas. A continuación se dejó enfriar la reacción. La reacción se deja enfriar y se aisló el producto. Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden tratar con aproximadamente 2,2 equivalentes de un cloruro ácido apto o un anhídrido en piridina a aproximadamente -5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y tras agitar durante un período comprendido entre 2 y 24 h se aisló el producto mediante métodos estándar. Se puede realizar asimismo la acilación tratando el compuesto apropiado de fórmula III con el ácido carboxílico apropiado (3 equivalentes), TFFH (3,3 equivalentes) y DIEA (3,3 equivalentes) en DMF y calentando a 45 °C durante aproximadamente 14 días. Tras dicho período se aísla el producto mediante procedimientos estándar.

Los compuestos *N*-alquilados y *N*-sulfonilados de fórmula I se obtienen mejor utilizando diaminas *N*-sustituidas aptas. Estas se pueden preparar mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, los descritos por Knise L.I., *et al.*, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 781-789. Se dispone el cetoácido apto (2 equivalentes) y una diamina *N*-sustituida (1

equivalente) en clorobenceno, tolueno o xileno en un matraz provisto de un agitador y un separador de agua Dean-Stark y se calienta a reflujo hasta que no se observa más agua a separar (1 - 8 h) (Esquema 4). A continuación se retira el disolvente y se puede purificar el residuo utilizando procedimientos estándar.



Esquema 4

Para preparar los compuestos de fórmula I en los que R<sub>2</sub> es una urea o tiourea, un equivalente del compuesto apropiado de fórmula III se hace reaccionar con un equivalente de isocianato o isotiocianato apropiado en un disolvente inerte tal como THF o xileno, a una temperatura comprendida entre 20 y 120 °C durante un período comprendido entre 1 y 24 h. A continuación se deja enfriar la reacción y el producto se filtra, se lava y o bien se recristaliza en un disolvente apropiado o se purifica mediante cromatografía.

Otros compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante la adición, eliminación o modificación de los sustituyentes existentes. Ello se podría realizar utilizando técnicas estándar para la interconversión del grupo funcional, muy conocidas en la industria, tales como los descritos en *Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations* por Larock R.C., Nueva York, VCH Publisher, Inc. 1989.

Los ejemplos de interconversiones de grupo funcional son: -C(O)R'NR'' a partir de -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> calentando con o sin cianuro de un metal catalítico, por ejemplo, NaCN y HNR'R'' en CH<sub>3</sub>OH; -OC(O)R a partir de -OH con, por ejemplo, ClC(O)R en piridina; -NC(S)NR'R'' a partir de -NHR con un alquilisotiocianato o ácido tiocianico; -NRC(O)OR' a partir de -NHR con clorofornato de alquilo; -NRC(O)NR'R'' a partir de -NHR mediante el tratamiento con un isocianato, por ejemplo, HN=C=O o RN=C=O; -NRC(O)R' a partir de -NHR mediante el tratamiento con ClC(O)R' en piridina; -C(=NR)NR'R'' a partir de -C(NR'R'')SR con H<sub>3</sub>NR'OAc por calentamiento en alcohol; -C(NR'R'')SR a partir de -C(S)NR'R'' con R-I en un disolvente inerte, por ejemplo, acetona; -C(S)NR'R'' (en el que R' o R'' no es hidrógeno) a partir de -C(S)NH<sub>2</sub> con HNR'R''; -C(=NCN)-NR'R'' a partir de -C(=NR'R'')-SR con NH<sub>2</sub>CN calentando en alcohol anhidro, alternativamente a partir de -C(=NH)-NR'R'' mediante el tratamiento con BrCN y NaOEt en EtOH; -NR-C(=NCN)SR a partir de -NHR' mediante el tratamiento con (RS)<sub>2</sub>C=NCN; -NR''SO<sub>2</sub>R a partir de NHR' mediante el tratamiento con ClSO<sub>2</sub>R por calentamiento en piridina; -NR'C(S)R a partir de -NR'C(O)R mediante el tratamiento con el reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro]; -NRSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> a partir de -NHR con anhídrido triflico y una base; -CH(NH<sub>2</sub>)CHO a partir de -CH(NH<sub>2</sub>)C(O)OR' con Na(Hg) y HCl/EtOH; -CH<sub>2</sub>C(O)OH a partir de -C(O)OH mediante el tratamiento con SOCl<sub>2</sub>, a continuación CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, a continuación H<sub>2</sub>O/Ag<sub>2</sub>O; -C(O)OH a partir de -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub> mediante el tratamiento con PhMgX/HX, a continuación anhídrido acético, a continuación CrO<sub>3</sub>; R-OC(O)R' a partir de RC(O)R' mediante R''HCO<sub>3</sub>; -CCH<sub>2</sub>OH a partir de -C(O)OR' con Na/R'OH; -CHCH<sub>2</sub> a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH mediante la reacción de Chugaev; -NH<sub>2</sub> a partir de -C(O)OH mediante la reacción de Curtius; -NH<sub>2</sub> a partir de -C(O)NHOH con TsCl/base, a continuación H<sub>2</sub>O; -CHC(O)CHR a partir de -CHCHOHCHR utilizando el reactivo de periodinano de Dess-Martin o CrO<sub>3</sub>/aqH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/acetona; -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHO a partir de -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> con CrO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; -CHO a partir de -CN con SnCl<sub>2</sub>/HCl; -CN a partir de -C(O)NHR con PCl<sub>5</sub>; -CH<sub>2</sub>R a partir de -C(O)R con N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>/KOH.

Durante las reacciones se puede tener que proteger diversas partes. Los grupos protectores adecuados resultan muy conocidos en la industria y se han descrito en muchas referencias tales como *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Wiley-Interscience, New York, 1999 o *Protecting Groups*, Kocienski, P. J., Thieme, Stuttgart, 1994.

Las abreviaturas que se pueden utilizar en la presente memoria, comprendiendo los esquemas 1 a 4 y la sección experimental son los siguientes excepto cuando se indique lo contrario:

DCM:	diclorometano
DIEA:	diisopropiletilamina
DMF:	dimetilformamida
Et:	etilo
EtOAc:	acetato de etilo
Me:	metilo
MeOH:	alcohol metílico
MS:	espectrometría de masas

NMR:	resonancia magnética nuclear
Ph:	fenilo
HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
TEA:	triethylamina
5 TFA:	ácido trifluoroacético
TFFH:	fluoro-N,N,N",N"-tetrametilformamidinio hexafluorofosfato
THF:	tetrahidrofurano
TsCl:	cloruro de tosilo
10 TsOH:	ácido toluenosulfónico

La presente invención se refiere asimismo a composiciones terapéuticas para la prevención y/o el tratamiento del RSV, que contienen por lo menos un compuesto de fórmula I o la comprendiendo sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

15 Se contempla que las composiciones de la presente invención pueden contener o administrarse además uno con uno o más otros compuestos con actividad antivírica con relación al RSV, tal como el Virazole<sup>®</sup>, u otros agentes, tales como RespiGam<sup>™</sup> o Synagis<sup>®</sup>.

20 Se prevé que las composiciones de la presente invención puedan además contener o administrarse en combinación con otros medicamentos para tratar los síntomas de la enfermedad, tales como antiinflamatorios, tales como diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina.

25 Se prevé que las composiciones de la presente invención puedan además contener o administrarse en combinación con otros medicamentos para tratar los síntomas de la enfermedad, tales como por ejemplo, esteroides β-agonistas de actuación corta: albuterol, levalbuterol, bitolterol, pirbuterol, terbutalina, bromuro de ipratropio, prednisona, prednisolona y metilprednisolona; β-agonistas de actuación larga, tales como el salmeterol o el formoterol; modificadores de los leucotrienos, tales como monoleukast, zafirlukast y zileuton; teofilinas; nedocromilol y cromolinds.

30 El término "composición" pretende comprender la formulación de un principio activo con vehículos y excipientes convencionales, y asimismo con materiales de encapsulación como vehículo, para proporcionar una cápsula en la que el principio activo (con o sin otros vehículos) se encuentre rodeado por el vehículo de encapsulación.

35 Tal como podrán apreciar fácilmente los expertos en la materia, la vía de administración y la naturaleza del vehículo farmacéuticamente aceptable dependerán de la naturaleza del estado y del animal a tratar. Se considera que la elección de un vehículo o sistema de suministro particular, y la vía de administración las puede determinar fácilmente por un experto en la materia. En la preparación de cualquier formulación que contenga los compuestos se ha de tener cuidado para garantizar que la actividad del compuesto no se destruye en el proceso y que el compuesto puede llegar a su zona de acción sin destruirse. En algunas circunstancias puede resultar necesario proteger el compuesto con medios conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, la microencapsulación. De un modo similar, la vía de administración elegida ha de ser tal que el compuesto alcance su zona de acción.

45 Las composiciones o formulaciones farmacéuticas comprenden aquellas aptas para la administración oral, rectal, intranasal, tópica (comprendiendo la bucal y la sublingual), vaginal o parenteral (comprendiendo la intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma apta para la administración por inhalación o insuflación. Se prevé que las composiciones se proporcionen siempre en una forma adecuada para la administración oral o intranasal, o por inhalación o insuflación.

50 Los compuestos de la presente invención, junto con un aditivo, vehículo o diluyente convencional, se puedan presentar de este modo en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y de tal forma que se puedan emplear en forma sólida, como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas llenas de la misma, todas ellas para uso oral, en forma de supositorios para la administración rectal; o en forma de soluciones estériles inyectables por vía parenteral (comprendiendo la subcutánea).

55 Dichas composiciones farmacéuticas y las presentaciones unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas presentaciones unitarias pueden contener cualquier cantidad apta efectiva del principio activo correspondiente al intervalo de dosis diarias a utilizar. Las formulaciones que contienen diez (10) miligramos de principio activo o, de un modo más general, entre 0,1 y cien (100) miligramos, por comprimido, resultan por consiguiente aptas como presentaciones unitarias.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de presentaciones orales y parenterales. Resultará evidente para los expertos en la materia que las siguientes presentaciones pueden



comprender, como principio activo, tanto un compuesto de la presente invención como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención.

5 Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida comprenden polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispensables. Un vehículo sólido puede comprender una o más sustancias que puedan actuar asimismo como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes dispersantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

10 Por ejemplo, en los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se encuentra en una mezcla con el principio activo finamente dividido.

15 Por ejemplo, en los comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que presenta la capacidad aglutinante necesaria en unas proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño pretendidos.

20 Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente desde el cinco o el diez hasta aproximadamente el setenta por ciento del principio activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera con un punto de fusión bajo, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende comprender la formulación del principio activo con material de encapsulación como vehículo proporcionando una cápsula en la que el principio activo, con o sin vehículos, se encuentra rodeado por un vehículo, que, por lo tanto, se encuentra asociado al mismo. De un modo similar, se comprenden los sellos y las pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden utilizar como formas sólidas aptas para la administración oral.

25 Para la preparación de supositorios, una cera con un punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se derrite en primer lugar y se dispersa homogéneamente el principio activo en la misma, mientras se agita. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar y de este modo se solidifica.

30 Las formulaciones aptas para la administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del principio activo, aquellos vehículos que en la técnica se consideran como apropiados.

35 Las preparaciones en forma líquida comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o de agua y propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyecciones parenterales se pueden formular como soluciones en una disolución acuosa de polietilenglicol.

40 Las composiciones estériles en forma líquida comprenden soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires estériles. El principio activo se puede disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos.

45 Las composiciones según la presente invención se pueden formular de este modo para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa o venoclisis continua) y se puede presentar en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, venoclisis de pequeño volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo se puede presentar forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o por liofilización de la solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su utilización.

50 Las formas farmacéuticas aptas para utilizar como inyectables comprenden soluciones o dispersiones inyectables estériles y polvos estériles para usar sin preparación en soluciones inyectables estériles. Han de ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se pueden conservar contra la oxidación y la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias u hongos.

55 Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las formulaciones apropiadas para los compuestos de la presente invención, utilizando procedimientos convencionales. La identificación de los intervalos preferidos de pH y de los excipientes adecuados, por ejemplo, antioxidantes, se realiza de un modo sistemático en la técnica. Se utilizan habitualmente sistemas amortiguadores para proporcionar unos valores de pH dentro un intervalo pretendido y comprenden amortiguadores de ácidos carboxílicos, por ejemplo acetato, citrato, lactato y succinato. Se dispone de diversos antioxidantes para dichas formulaciones, entre ellos compuestos fenólicos tales como el BHT o la vitamina E, agentes reductores, tales como la metionina o el sulfito, y quelantes de metales tales como el ácido edético.

65

El disolvente o medio de dispersión para la solución o dispersión inyectable puede contener cualquiera de los disolventes sistemas de vehículos convencionales para los compuestos, y puede contener, por ejemplo, agua, etanol, polioles (por ejemplo, glicerina, propilenglicol y macrogol líquido y similares), las mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, utilizando revestimiento tal como la lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y utilizando tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede realizar cuando sea necesario mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, a los parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, el timerosal y similares. En muchos casos, se preferirá incorporar agentes para ajustar la osmolalidad, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. Preferentemente, la formulación inyectable será isotónica con respecto a la sangre. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar utilizando en las composiciones agentes retrardantes de la absorción, por ejemplo, el monoestearato de aluminio y la gelatina. Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable se pueden administrar por cualquier vía apropiada, comprendiendo la intravenosa, intramuscular, intracerebral, intratecal, epidural o la venoclisis.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los principios activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos, tales como los especificados anteriormente, según proceda, seguido por la esterilización por filtrado. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de aquellos especificados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío o la liofilización de una solución esterilizada previamente por filtración del principio activo, además de los ingredientes adicionales pretendidos.

Cuando los principios activos están adecuadamente protegidos, se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con vehículo comestible asimilable, o se pueden introducir en una cápsula de gelatina dura o blanda, o se pueden comprimir en forma de comprimidos, o se pueden incorporar directamente con los alimentos de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el principio activo se puede incorporar a los excipientes y utilizar en forma de comprimidos ingeridos, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, pastillas y similares. Dichas composiciones y preparaciones comprenden preferentemente por lo menos un 1% en peso del principio activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones, por supuesto, puede variar y puede ser convenientemente que se encuentre entre el 5 y el 80% del peso de la unidad. La cantidad de principio activo en las composiciones terapéuticamente útiles ha de ser suficiente para obtener una dosificación adecuada.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener asimismo los componentes que se especifican a continuación: un aglutinante tal como la goma, la goma arábiga, el almidón de maíz o la gelatina; excipientes tales como el fosfato dicálcico, un agente de desintegración, tal como el almidón de maíz, el almidón de patata, el ácido alginico y similares; un lubricante como el estearato magnésico; y se puede añadir un edulcorante tal como la sacarosa, la lactosa o la sacarina o un aromatizante como la menta, el aceite de pirola o aromatizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido.

Se pueden utilizar otros materiales diversos como revestimientos o modificar de algún otro modo la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, se pueden revestir comprimidos, píldoras o cápsulas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el principio activo, sacarosa como edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante, tal como el aroma de cerezo o de naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosis unitaria ha de ser farmacéuticamente pura y sustancialmente atóxica en las cantidades empleadas. Además, el(los) principio(s) activo(s) se puede(n) incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación prolongada, comprendiendo aquellas que permiten la administración específica del péptido activo a regiones específicas del intestino.

Las soluciones acuosas aptas para uso oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes y espesantes, si se pretende de este modo.

Las suspensiones acuosas aptas para uso oral se pueden realizar dispersando el principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carmelosa sódica u otros agentes de suspensión conocidos.

Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables comprenden todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retrardantes de la absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para los principios farmacéuticamente activos resulta muy conocida en la técnica. Excepto cuando un medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su utilización en las composiciones terapéuticas. Se pueden incorporar asimismo principios activos complementarios a las composiciones.

Se encuentran comprendidas asimismo las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas

comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones. Dichas preparaciones pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, amortiguadores del pH, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

5 Para la administración tópica en la epidermis, los compuestos según la presente invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de espesantes y/o gelificantes aptos. Las Lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y, en general, comprenden asimismo uno o más emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes.

10 Las formulaciones aptas para la administración tópica en la boca comprenden pastillas para chupar con el principio activo en una base aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que contienen el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que contienen el principio activo en un vehículo líquido apto.

15 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma única o multidosis. En este último caso de un gotero o una pipeta, ello lo puede realizar el paciente administrando un volumen apropiado predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un aerosol, ello se puede realizar, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización con dosímetro. Para mejorar la administración por vía intranasal y la retención, los compuestos según la presente invención se pueden encapsular en ciclodextrinas o formular con otros agentes de los que se espera que mejoren la administración y retención en la mucosa nasal.

20 La administración en las vías respiratorias se puede realizar asimismo mediante una formulación de aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un compuesto clorofluorocarbonado (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apto. El aerosol puede comprender asimismo convenientemente un tensioactivo tal como la lecitina. La dosis de medicamento se puede controlar proporcionando una válvula dosificadora.

25 Alternativamente, los principios activos se pueden proporcionar en forma de polvo seco, por ejemplo, una mezcla pulverulenta del compuesto en una base de polvo apta, tal como lactosa, almidón, derivados del almidón tales como la hipromelosa y la povidona (PVP). Convenientemente, el vehículo pulverulento formará un gel en las fosas nasales. La composición de polvo se puede presentar en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en envases alveolados desde los que el polvo se puede administrar mediante un inhalador.

30 En las formulaciones destinadas a la administración en las vías respiratorias, entre ellas las formulaciones intranasales, el compuesto presentará generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, aproximadamente comprendido entre 5 y 10 micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula se pueden obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.

Cuando se pretenda de este modo, se pueden utilizar formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación prolongada del principio activo.

35 Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del principio activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, comprendiendo el envase unas cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla para chupar en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de los mismos en forma envasada.

40 Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma farmacéutica unitaria para facilitar su administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas aptas como dosis unitarias para los pacientes a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico pretendido junto con vehículo farmacéutico requerido. Los requisitos para las nuevas formas farmacéuticas unitarias vienen determinadas y dependen directamente de (a) las características únicas del principio activo y el efecto terapéutico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de la formación de compuestos tales como un principio activo para el tratamiento de la enfermedad en pacientes vivos que presentan un proceso patológico en el que se deteriora la salud del organismo.

La presente invención comprende asimismo los compuestos de fórmula I, la, II, sin vehículo encontrándose los compuestos como forma farmacéutica unitaria.

65 La cantidad administrada del compuesto de fórmula I se puede encontrar comprendida aproximadamente entre 10 mg y 2.000 mg por día, dependiendo de la actividad del compuesto y de la enfermedad a tratar.

Los líquidos o polvos para la administración intranasal, los comprimidos o cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa constituyen las composiciones preferidas.

5 Los expertos en la materia podrán apreciar que la presente invención descrita en la presente memoria es susceptible de variaciones y modificaciones distintas a las descritas específicamente. Se ha de comprender que la presente invención comprende todas las variaciones y modificaciones que entran dentro de su espíritu y alcance. La presente invención comprende asimismo todas las etapas, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o se indican en la presente memoria, individual o colectivamente, y cualquiera de las combinaciones de  
10 dos o más de dichas etapas o características.

No se consideran, ni se han de considerar, las referencias en la presente memoria a cualquier publicación anterior (o información que se pueda derivar de la misma), o a cualquier tema conocido como reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que la publicación anterior (o información que se pueda derivar de la misma) o tema conocido forma parte del conocimiento general común en el campo de la actividad a la que se refiere la presente memoria.  
15

A lo largo de la presente memoria y de las reivindicaciones adjuntas, excepto cuando el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "comprendiendo", se ha de entender que implican la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.  
20

#### Datos experimentales

##### Procedimientos de síntesis

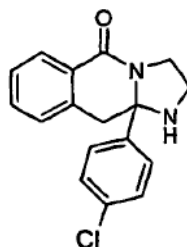
Los espectros  $^1\text{H}$  NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400, AC 200 o AM 300. Los espectros se registraron en  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6$ -acetona,  $\text{CD}_3\text{OD}$  o  $d_6$ -DMSO utilizando el pico de disolvente residual como referencia. Los desplazamientos químicos se indican en la escala  $\delta$  en partes por millón (ppm) utilizando los siguientes criterios para asignar la multiplicidad: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y el prefijo b (amplio). Los espectros de masas (ESI) se registraron en un espectrómetro Finnigan LCQ Advantage. La cromatografía flash se realizó en gel de sílice 60 de 40 a 63  $\mu\text{m}$  (Merck n.º 9385). La HPLC preparativa se realizó utilizando una bomba Gilson 322 con un controlador de líquidos Gilson 215 y un detector HP1100 PDA. Excepto cuando se especifique lo contrario, los sistemas de HPLC emplearon columnas Phenomenex C8(2) utilizando tanto agua conteniendo un 0.1% de TFA como acetonitrilo o acetonitrilo conteniendo un 0,06% de TFA.  
30  
35

#### **Método A**

Un equivalente de un cetoácido apropiado de fórmula II o su análogo éster se hace reaccionar con aproximadamente 3 equivalentes de una diamina apropiada de fórmula general  $\text{H}_2\text{N-B-C-NH}_2$ . La mezcla se calienta a reflujo en un disolvente inerte, tal como 1,2-dicloroetano tolueno o xileno, en un matraz provisto de un aparato de Dean-Stark durante un período comprendido entre 1 y 24 h o hasta que no se puede capturar más agua. Se puede utilizar un catalizador, tal como un tosilato ácido. Tras dicho período, se deja enfriar la reacción y el producto se filtra y recristaliza en un disolvente apropiado. Si no se forma precipitado, el disolvente se evapora al vacío y el residuo se recristaliza o purifica mediante cromatografía flash o HPLC preparativa.  
40  
45

Los métodos para la formación de los compuestos de fórmula III se basan en los descritos en la patente US n.º 4.058.529, Sulkowski, T. S., *et al.*, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 2180-2184 y Houlihan, W. J., *et al.*, *J. Med. Chem.* 1975, 18, 182-185.  
50

10 bis-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona

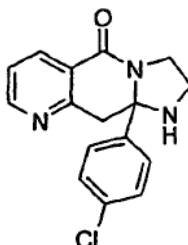


55 El derivado de la isoquinolinona anterior se preparó según el método A utilizando etilendiamina y ácido 2-(benzoilmetil)benzoico.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -acetona)  $\delta$  2,58-2,70 (m, 1H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,46 (d, 1H,  $J$  15,4 Hz), 3,53 (d, 1H,  $J$  15,3 Hz), 3,68-3,79 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,24 (d, 2H,  $J$  8,8 Hz), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, 2H,  $J$  8,8 Hz), 7,93-7,97 (m, 1H).

5 ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 299,0; encontrado: 298,9.

9a-(4-clorofenil)-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-1,3a,8-triazaciclopenta[b]naftalen-4-ona



10 El derivado de la poliazatetrahidronaftalenona anterior se preparó según el método A con etilendiamina y ácido 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-nicotínico.

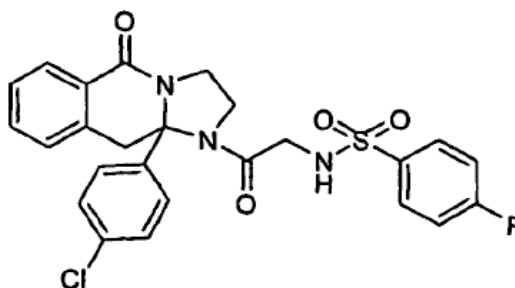
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -acetona)  $\delta$  3,33-3,79 (m, 6H), 7,26-7,36 (m, 5H), 8,21 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H).

15 ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 300,0; encontrado: 299,9.

#### Método B

20 Dos equivalentes de diisopropiletilamina o trietilamina se añaden a un equivalente del compuesto de fórmula III en THF u otro disolvente inerte apto a 0 °C. Un isocianato, isotiocianato cloruro ácido, u otro agente de acilación, se añade a la mezcla y la reacción se controla mediante HPLC. Cuando la reacción se ha completado, la reacción se extingue con agua y el producto se extrae en EtOAc. El EtOAc se lava posteriormente con una disolución 1:1 de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat./ agua y 1:1  $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$  sat./ agua y  $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$  sat. El EtOAc se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$ ), el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se cristalizó o purificó por cromatografía flash o mediante HPLC preparativa.

N-{2-[10a-(4-clorofenil)-5-oxo-2,3,10,10a-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-1-il]-2-oxoetil}-4-fluorobencenosulfonamida



30 La amida anterior se preparó según el método B utilizando cloruro de 4-(fluorobencenosulfonilamino)acetilo y trietilamina en diclorometano y se purificó mediante cromatografía flash.

35  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,39 (d, 1H,  $J$  15 Hz), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,66-3,89 (m, 4H), 4,44 (d, 1H,  $J$  16 Hz), 4,44-4,53 (m, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 7,13-7,33 (m, 8H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H,  $J$  7,5 Hz, 1,3 Hz).

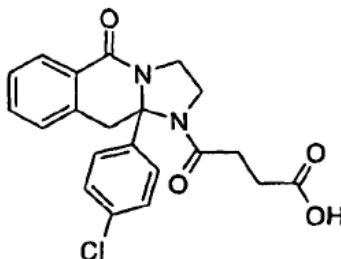
40 ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 514,0; encontrado: 514,0.

#### Método C

45 Un equivalente del compuesto apropiado de fórmula III se deja reaccionar con un equivalente de cloruro ácido apropiado o un agente alternativo de acilación en un disolvente adecuado inerte, tal como tolueno, en presencia de una base no nucleófila, tal como trietilamina, a una temperatura elevada hasta que la reacción se ha completado sustancialmente. Se puede añadir asimismo un reactivo de transferencia de acilo, tal como *N,N*-dimetil-4-

aminopiridina, a la mezcla de reacción. A continuación se deja enfriar la mezcla y se filtra y se recristaliza el producto con un disolvente apropiado. Si no se forma precipitado la reacción se purifica mediante cromatografía flash o HPLC preparativa.

5 Ácido 4-[10a-(4-clorofenil)-5-oxo-2,3,10,10a-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-1-il]-4-oxobutírico



La amida anterior se preparó según el método C con anhídrido succínico y trietilamina con *N,N*-dimetil-4-aminopiridina en tolueno a reflujo durante 3 días y se purificó mediante cromatografía flash.

10  $^1\text{H}$  MNR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,57-2,60 (m, 2H), 2,64-2,67 (m, 2H), 3,55 (d, 1H,  $J$  16 Hz), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,60 (d, 1H,  $J$  16 Hz), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,28-7,40 (m, 4H), 7,96 (dd, 1H,  $J$  7,6 Hz, 1,2 Hz).

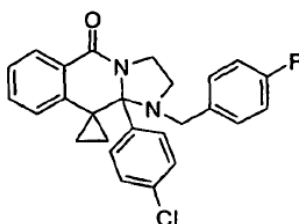
15 ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 399,0; encontrado: 399,0.

**Método D**

20 Las diaminas *N*-sustituídas se pueden preparar según procedimientos muy conocidos por los expertos en la materia. Uno de dichos procedimientos se describe en Kruse L. I., *et al.*, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 781-789.

25 Un compuesto apropiado de fórmula II (2 equivalentes) y una diamina *N*-sustituída de fórmula  $\text{H}_2\text{N-B-C-NHR}^3$  (1 equivalente) en tolueno, xileno u otro disolvente inerte apropiado se disponen en un matraz equipado con un agitador y un aparato de Dean-Stark. La mezcla se calienta a reflujo hasta que no se separa más agua (generalmente entre 1 y 24 h). A continuación se destila el disolvente y se enfría el residuo. El residuo se purifica utilizando cromatografía flash o HPLC preparativa.

30 10a'-(4'-clorofenil)-1-(4'-fluorobencil)-2',3',10',10a'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-(1,10-imidazo[1,2-b]isoquinolin[5]ona)]



35 La amida anterior se preparó según el método D con *N*-(4-fluorobencil)etilendiamina en xileno a reflujo durante 21 horas y se purificó mediante cromatografía flash.

$^1\text{H}$  MNR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,42-0,49 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,36 (d, 1H,  $J$  14 Hz), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,71 (d, 1H,  $J$ -14 Hz), 3,83-3,93 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 5H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H,  $J$  7,6 Hz, 1,3 Hz).

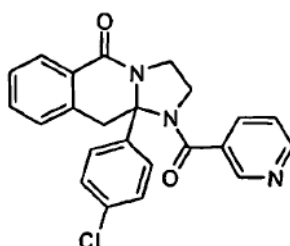
40 ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 433,0; encontrado: 433,1.

**Método E**

45 Un equivalente del compuesto apropiado de fórmula III se hace reaccionar con un equivalente de isocianato o isotiocianato apropiado en THF o xileno a una temperatura comprendida entre 20 y 120 °C durante un período comprendido entre 1 y 48 h. La reacción se deja enfriar a continuación y el producto se filtra, se lava y se recristaliza en un disolvente apropiado. Si no se forma precipitado, la reacción se purifica mediante cromatografía flash o HPLC preparativa.

**Método F**

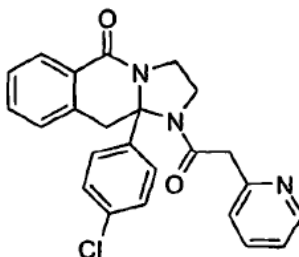
El isocianato, isotiocianato, cloruro de sulfonilo, cloruro ácido, anhídrido o agente alternativo de acilación apropiados (2,2 eq) se añaden directamente para líquidos o disolución en piridina (~1 M) para sólidos a una disolución del compuesto apropiado de fórmula III (0,1 mmol) en piridina (500 µl) a -5 °C. La reacción se agita y se deja calentar a temperatura ambiente durante un período comprendido entre 2 y 24 h. A continuación se diluye la reacción con agua y se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o un disolvente orgánico apto. Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaOH 1 N (3x) y el HCl al 10% (3x). En el caso de los productos básicos se omite el lavado con ácido y en el caso de los productos ácidos se omite el lavado básico. En el caso de los productos neutros o básicos se puede mejorar la pureza bruta agitando el extracto combinado de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de una base soportada por polímeros (tal como la resina de carbonato MP, Argonaut Technologies Inc.) durante un período comprendido entre 0,5 y 12 h. Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secan (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evapora al vacío. Los productos brutos se purifican posteriormente mediante cromatografía flash.

10a-(4-clorofenil)-1-(piridina-3-carbonilo)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona

El derivado de la isoquinolinona acilada anterior se preparó según el método F utilizando cloruro de nicotinoilo y 10a-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona.

<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ 3,78 a 3,88 (m, 3H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 4,72 (d, 1H, J 16,0 Hz), 7,29 (d, 2H, J 8,9 Hz), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,58 (d, 2H, J 8,9 Hz), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,92 (ddd, 1H, J 1,7 Hz, J 2,2 Hz, J 7,9 Hz), 8,67 (dd, 1H, J 1,7 Hz, J 4,9 Hz), 8,73 (dd, 1H, J 0,9 Hz, J 2,2 Hz).

ESI-MS m/z calculado [M + H]<sup>+</sup>: 404,0; encontrado: 404,1.

10a-(4-clorofenil)-1-(2-piridin-2-il-acetil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona

El derivado de la isoquinolinona acilada anterior se prepararon según el método F. Se activó previamente ácido piridin-2-ilacético mediante el tratamiento con un equivalente de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato en una disolución de DMF/piridina. Tras 10 minutos, dicha disolución se añadió a 10a-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona.

<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, el CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 3,57 (d, 1H, J 16,0 Hz), 3,73-3,96 (m, 4H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,63 (d, 1H, J 16,0 Hz), 7,16 a 7,46 (m, 9H), 7,68 (ddd, 1H, J 7,7 Hz, 7,7 Hz, 1,8 Hz), 7,92 (dd, 1H, J 7,7 Hz, 1,8 Hz), 8,52 (d, 1H, J 4,9 Hz).

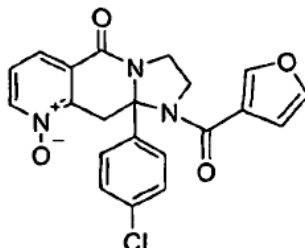
ESI-MS m/z calculado [M + H]<sup>+</sup>: 418,0; encontrado: 418,0.

**Método G**

Este método es una adaptación del método descrito por Copéret, C. *et al.*, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1740-1741. Se añade peróxido de hidrógeno al 30% (10 eq) a una disolución de un compuesto apropiado de fórmula I o de fórmula III (1 eq) y trioxorrenio al 2,5% mol de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x volumen de la disolución de peróxido de hidrógeno) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche y a continuación se diluye la mezcla con agua y se agita durante 30 minutos. Tras este período, se separa el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se continúa extrayendo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Los

extractos combinados se secan y se evapora el disolvente al vacío para producir el producto pretendido, que se puede purificar por cristalización o cromatografía según sea necesario.

9a-(4-clorofenil)-1-(furan-3-carbonil)-8-oxi-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-1,3a,8-triazaciclopenta[b]naftalen-4-ona



El derivado oxigenado anterior se preparó según el método G a partir de 10a-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona.

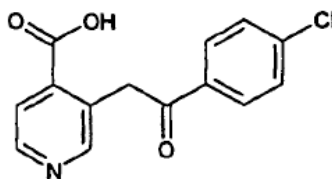
$^1\text{H}$  MNR (300 MHz,  $d_6$ -acetona)  $\delta$  3,38 (d, 1H,  $J$  17,8 Hz), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,24 a 4,35 (m, 2H), 4,37-4,56 (m, 1H), 5,46 (d, 1H,  $J$  17,8 Hz), 6,76-6,77 (m, 1H), 7,26 (d, 2H,  $J$  8,7 Hz), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,41 (d, 2H,  $J$  8,7 Hz), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,64 (d, 1H,  $J$  7,9 Hz), 8,07-8,08 (m, 1H), 8,33 (d, 1H,  $J$  6,5 Hz).

ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 410,0; encontrado: 410,0.

#### Método H

Se suspendió un ácido aromático o halocarboxílico apropiado en *tert*-butanol u otro disolvente apto con aproximadamente 1,5 equivalentes de una  $\beta$ -dicetona apta. Se añadieron a esta mezcla aproximadamente 0,25 equivalentes de cobre, bromuro de cobre (I) o yoduro de cobre (I). A continuación se trató la suspensión con aproximadamente 1,6 equivalentes de *tert*-butóxido potásico o etóxido sódico, se cerró herméticamente en un recipiente resistente a la presión y se calentó en un reactor de microondas con agitación a aproximadamente 180 °C durante aproximadamente 1 hora. Alternativamente, se puede utilizar un disolvente con un punto de ebullición suficientemente alto (tal como la *N,N*-dimetilacetamida) y la mezcla se calienta a reflujo en un recipiente abierto hasta que el sustrato se ha convertido sustancialmente. La mezcla resultante se diluye con agua, se neutraliza con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con un disolvente orgánico apto. Los extractos orgánicos se secan y se concentran y el residuo se purifica mediante cromatografía flash. La lactona intermedia se hidroliza a continuación mediante el tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido diluida utilizando acetonitrilo como un codisolvente.

Ácido 3-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-isonicotínico



Se preparó el ácido 3-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-isonicotínico (anterior) según el método H utilizando ácido 3-cloro-isonicotínico y 1,3-bis-(4-clorofenil)-propano-1,3-diona.

$^1\text{H}$  MNR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4,74 (s, 2H), 7,62 (d, 2H,  $J$  8,7 Hz), 7,72 (d, 1H,  $J$  5,0 Hz), 8,06 (d, 2H,  $J$  8,7 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,57 (d, 1H,  $J$  5,0 Hz).

ESI-MS  $m/z$  calculado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 276,0; encontrado: 276,1

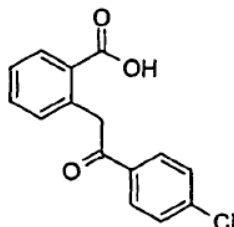
#### Método I

Se trata un derivado apto de un ácido carboxílico aromático con cloruro de aluminio (1 a 3 equivalentes) y un exceso de un nucleófilo aromático apto. La mezcla se enfría o se calienta (habitualmente entre 0 y 90 °C) si es necesario y se deja reaccionar hasta que se consume sustancialmente el derivado del ácido carboxílico. La mezcla de la reacción se vierte en hielo y HCl diluido. Si precipita un sólido, se puede filtrar y lavar. Si no se precipitan sólidos, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra. Se puede continuar purificando el producto por recristalización en un disolvente apto o mediante cromatografía. En algunos casos el



producto se cicla para formar una lactona, que se puede hidrolizar mediante el tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido utilizando acetonitrilo como codisolvente.

5 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-benzoico



10 Se preparó 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-benzoico (anterior) según el método I utilizando anhídrido homoftálico y clorobenceno. En este caso, se descubrió que resultaba ventajoso calentar la reacción a 85 °C durante 4 horas. El producto se aisló mediante cromatografía flash.

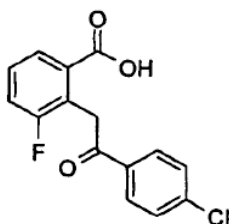
<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,66 (s, 2H), 7,26 (d, 1H, J 7,1 Hz), 7,41 (dd, 1H, J 7,6 Hz, J 7,6 Hz), 7,45 (d, 2H, J 8,5 Hz), 7,55 (dd, 1H, J 7,4 Hz, J 7,5 Hz), 7,96 (d, 2H, J 8,5 Hz), 8,12 (d, 2H, J 7,8 Hz)

15 **Método J**

Una mezcla de un ácido 2-metilcarboxílico aromático en THF se trata con aproximadamente entre 2 y 4 equivalentes de diisopropilamida de litio a una temperatura comprendida entre -78 °C y 0 °C. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora al mismo tiempo que se aumenta la temperatura a 0 °C. La mezcla se enfría a continuación a -78 °C y se añade una disolución de aproximadamente 1,2 equivalentes de un éster apto, amida, amida de Weinreb o electrófilo alternativo apto. La reacción se deja calentar hasta 0 °C con agitación durante 2 a 4 horas y a continuación se deja calentar a temperatura ambiente antes de verter la misma en HCl acuoso diluido. El producto bruto se recoge por filtración y se purifica por recristalización o cromatografía flash. Si no se forma precipitado, la disolución se extrae con un disolvente orgánico apto y los extractos orgánicos se secan y se concentran. El residuo se purifica mediante recristalización o cromatografía flash.

El método es una adaptación de los procedimientos descritos en Guion, T. S., *et al.*, 1996, *Synth. Communications*, 26: 1753-1762 y Epsztajn, J., *et al.*, 1992, *Synth. Communications*, 22: 1239-1247.

30 Ácido 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-3-fluorobenzoico



35 El cetoácido anterior se preparó según el método J utilizando ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico y 4-clorobenzoato de metilo.

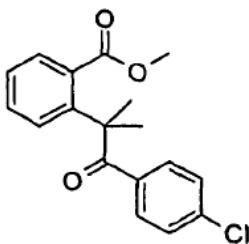
<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ 4,76 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (d, 2H, J 8,5 Hz), 7,93 (d, 1H, J 7,7 Hz), 7,98 (d, 2H, J 8,5 Hz).

40 **Método K**

45 Un compuesto de fórmula II (en la que X = O y D es -[CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-) y una cantidad catalítica de 18-corona-6 se suspenden en THF y se enfrían a -78 °C. Se añade el haluro o dihaluro de alquilo seleccionado (aproximadamente 3 equivalentes) y a continuación *t*-butóxido potásico. La mezcla se agita y se deja calentar a temperatura ambiente. Cuando se completa la reacción, la mezcla se enfría de nuevo y se extingue con una disolución saturada de cloruro de amonio y se diluye con una pequeña cantidad de agua. La capa orgánica se separó y se lava con salmuera, se seca en MgSO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante recristalización o cromatografía flash.

Este procedimiento es una adaptación de los procedimientos descritos en *J. Org. Chem.* 1991, 56: 7188-7190.

50

Éster metílico del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-benzoico

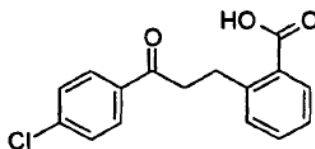
- 5 El cetoéster anterior se preparó según el método K a partir de 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-benzoico y 3,1 equivalentes de yoduro de metilo.

ESI-MS m/z calculado  $[M + H]^+$ : 317,0; encontrado: 317,0

10 **Método L**

Un ácido 2-formilcarboxílico sustituido aromático y una cetona de  $\alpha$ -metileno apta se disuelven o se suspenden en etanol. La mezcla se enfría a 0 °C y la temperatura se mantiene inferior a 5 °C al mismo tiempo que se añade gota a gota una disolución acuosa que contiene aproximadamente 1,2 equivalentes de hidróxido sódico 1 M. La disolución agitada se deja calentar a temperatura ambiente. La solución se acidifica con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se calienta a 60 °C durante 30 minutos y a continuación se filtra. La cetolactona obtenida de este modo se suspende en etanol y se hidroliza utilizando hidróxido sódico acuoso. La disolución de enona bruta se trata con hidrógeno en presencia de paladio en carbón vegetal hasta que se ha completado la reducción del alqueno. La mezcla de reacción se acidifica, se extrae en acetato de etilo, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra.

20

Ácido 2-[3-(4-clorofenil)-3-oxopropil]-benzoico

- 25 El cetoácido anterior se preparó según el método L a partir de ácido 2-formilbenzoico y 1-(4-clorofenil)-etanona.

<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,15-3,50 (m, 4H), 7,15-7,62 (m, 5H, CHCl<sub>3</sub> superpuesto), 7,74-7,83 (m, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H)

- 30 ESI-MS m/z calculado para  $[M + H]^+$ : 289,0; encontrado: 288,9

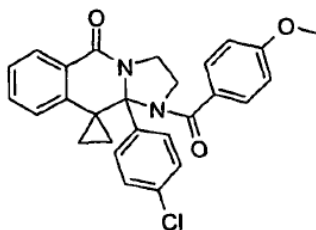
**Método M**

35 Un compuesto apropiado de fórmula I que contiene un grupo alqueno oxidable se disuelve o se suspende en diclorometano y se trata con permanganato potásico (5 equivalentes) y una cantidad catalítica de 18-corona-6 en diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Tras dejar un tiempo para reaccionar (habitualmente entre 2 y 48 horas), se lava la mezcla con un volumen equivalente de agua aproximadamente seis veces. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía flash. Alternativamente, el sustrato se disuelve o se suspende en ácido acético y se trata con óxido de cromo (VI). Tras dejar un tiempo para reaccionar (generalmente entre 2 y 48 horas), la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava varias veces con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash.

40

10a'-(4'-clorofenil)-1-(4'-metoxibenzoil)-2,3',10',10a'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-(1,10'-imidazo[1,2-b]isoquinolin[5]ona)]

45

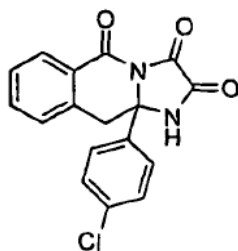


El derivado de la isoquinolinona anterior se preparó según el método M a partir de 10a'-(4'-clorofenil)-1-(4'-metoxibencil)-2,3,10,10a'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-(1,10'-imidazo[1,2-b]isoquinolin[5]ona)] utilizando permanganato potásico en diclorometano y se purificó mediante cromatografía flash.

<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, d6-acetona) δ 0,62 (ddd, 1H, J 10,1, 7,4, 4,5 Hz), 1,61 (ddd, 1H, J 10,1, 6,6, 4,5 Hz), 2,10-2,19 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,94-4,14 (m, 3H), 4,36-4,41 (m, 1H), 6,97 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,15 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,26 (td, 1H, J 7,7, 1,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J 7,7 Hz), 7,41 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,53 (t, 1H, J 7,7 Hz), 7,59 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,77 (dd, 1H, J 7,7, 1,1 Hz).

ESI-MS m/z calculado [M + H]<sup>+</sup>: 459,0; encontrado: 459,0

10a-(4-clorofenil)-10,10a-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolina-2,3,5-triona



El derivado de la isoquinolinona anterior se preparó según el método M a partir de 10a-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona utilizando óxido de cromo (VI) en ácido acético.

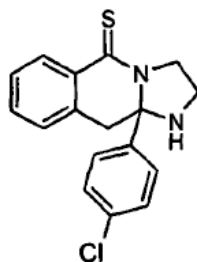
<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, d6-acetona) δ 4,04 (d, 1H, J 15,7 Hz), 4,31 (d, 1H, J 15,7 Hz), 7,37 (d, 2H, J 8,9 Hz), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,51 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,60 (ddd, 1H, J 7,5 Hz, 7,4 Hz, 1,1 Hz), 7,98 (dd, 1H, J 7,8, 1,1 Hz).

ESI-MS m/z calculado [M + H]<sup>+</sup>: 327,0; encontrado: 326,9

#### Método N

Un compuesto carbonílico seleccionado se disuelve en tolueno o un disolvente inerte apto y se trata con el reactivo de Lawesson (aproximadamente 1,1 equivalentes). La mezcla se calienta a reflujo durante 24 a 72 h. La mezcla enfriada se lava a continuación varias veces con agua y la fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. El residuo se puede purificar mediante cromatografía flash.

10a-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolina-5-tiona



La tioamida anterior se preparó según el método N a partir de 10a-(4-clorofenil)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-b]isoquinolin-5-ona

## ES 2 376 915 T3

<sup>1</sup>H MNR (300 MHz, d6-acetona) δ 2,68-2,75 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,55 (br s, 2H), 3,71 (br s, 1H), 3,87 (dd, 1H, J 13,5, 7,7 Hz), 4,05 (ddd, 1H, J 13,5, 9,7, 8,3 Hz), 7,04 (d, 1H, J 7,1 Hz), 7,22-7,33 (m, 6H), 8,42 (d, 1H, J 7,5 Hz).

5 ESI-MS m/z calculado [M + H]<sup>+</sup>: 315,0; encontrado: 315,0

### Método O

10 Los compuestos seleccionados de la presente invención se pueden separar en estereoisómeros simples mediante HPLC utilizando columnas de cromatografía con una fase quiral estacionaria. Por ejemplo, los compuestos racémicos siguientes se separaron en enantiómeros en las condiciones que se detallan a continuación.

Columna: Chiralcel OD-H Columna 250 x 4,6 mm

15 Detector de longitud de onda: 254 nm

#### Separación de los compuestos 1-019

20 Fase móvil A: Etanol  
Caudal: 0,7 ml/min  
Elución isocrática: 100% fase móvil A  
Duración: 30 minutos  
Temperatura de la columna: 30 °C.  
25 Volumen de inyección: 20 µl

#### Separación de los compuestos 1-008, 1-036 y 1-043

Fase móvil A: Hexano  
Fase móvil B: Etanol  
30 Caudal: 0,7 ml/min  
Duración: 42 min  
Duración tras el pase: 5 min  
Temperatura de la columna: 30 °C.  
Volumen de inyección: 20 µl

35 Cronograma de gradientes:

Tiempo (min)	% Fase móvil B
0	2
30	98
40	98
42	2

#### Separación de los compuestos 1-006, 1-005, 1-029, 1-031, 1-032, 2-02 y 2-06

40 Fase móvil A: Hexano  
Fase móvil B: Etanol  
Caudal: 0,7 ml/min  
Elución isocrática: 70% fase móvil A, 30% fase móvil B  
45 Duración: 33 min  
Temperatura de la columna: 30 °C.  
Volumen de inyección: 20 µl

**Tabla 1:** Separación de los enantiómeros utilizando la columna Chiralcel OD-H (condiciones de elución descritas anteriormente)

Número de compuesto	Tiempo de retención del Enantiómero A (min)	Tiempo de retención del Enantiómero B (min)
1-019	9.3	12.66
1-008	30.4	34.5
1-006	15.7	18.0
1-005	13.4	17.9
2-02	8.2	13.4
1-029	13.0	19.7
1-031	20.6	23.9
1-032	13.2	15.4
1-036	24.9	28.0

5

(continuación)

Número de compuesto	Tiempo de retención del Enantiómero A (min)	Tiempo de retención del Enantiómero A (min)
1-043	22.6	25.3
2-06	7.1	10.3

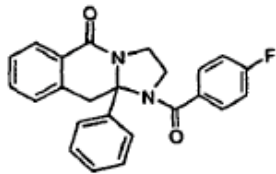
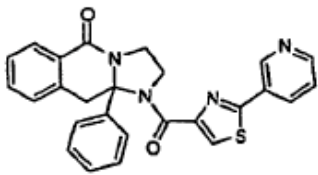
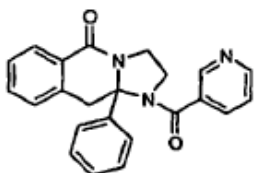
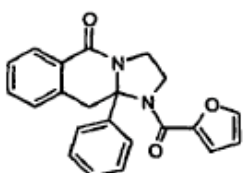
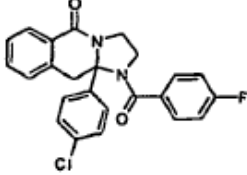
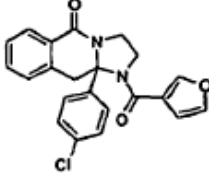
10

Se podrá comprender que los compuestos de Fórmula I que se obtienen mediante los procedimientos anteriores, cuando proceda, se podrán elaborar en compuestos adicionales de Fórmula I utilizando métodos conocidos en la técnica.

15

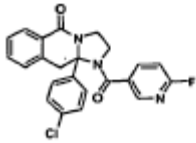
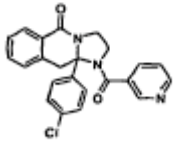
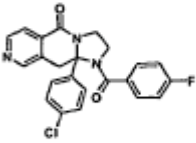
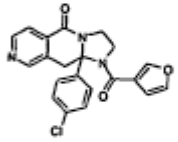
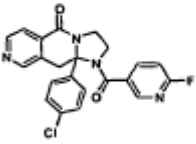
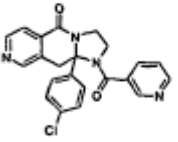
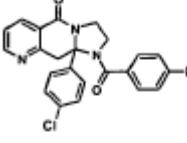
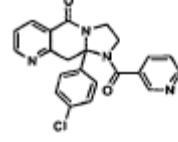
Los métodos descritos anteriormente se utilizaron para realizar los compuestos de las siguientes tablas 2 y 3. Se han preparado todos los compuestos que se representan. Los compuestos se han caracterizado por espectrometría de masas y el ión molecular observado para cada uno de los mismos se indica en las tablas.

Tabla 2: Compuestos preparados de fórmula I

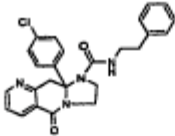
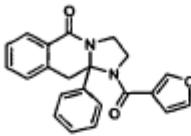
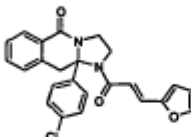
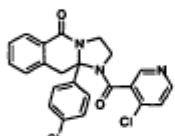
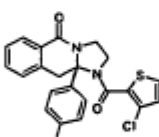
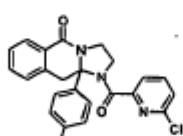
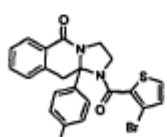
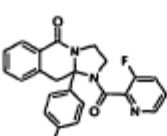
Compuesto n.º	Estructura	m/z observada (M + H <sup>+</sup> )	Método(s) de síntesis
1-001		387.0	H,A,F
1-002		453.1	H,A,F
1-003		370.1	H,A,F
1-004		359.1	H,A,F
1-005		421.1	I,A,F
1-006		393.1	I,A,F

## ES 2 376 915 T3

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ( $[M+H]^+$ )	Synthesis method(s)
1-007		422.1	I,A,F
1-008		404.1	I,A,F
1-009		422.1	H,A,F
1-010		394.1	H,A,F
1-011		423.1	H,A,F
1-012		405.2	H,A,F
1-013		422.1	H,A,F
1-014		405.2	H,A,F

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-015		447.1	H,A,F
1-016		359.1	I,A,F
1-017		419.0	I,A,F
1-018		438.0	I,A,F
1-019		443.0	I,A,F
1-020		438.0	I,A,F
1-021		487.0	I,A,F
1-022		422.0	I,A,F

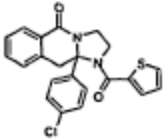
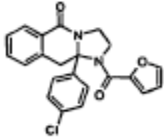
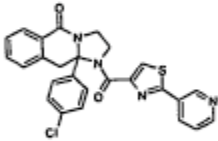
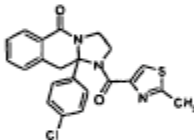
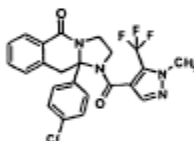
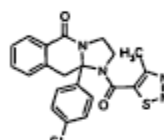
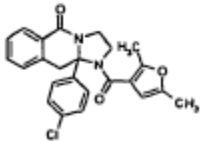
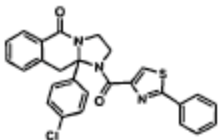


(continuación)

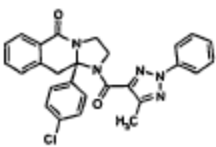
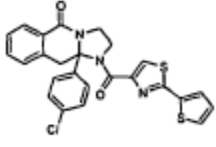
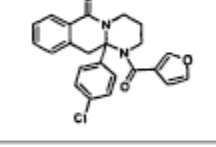
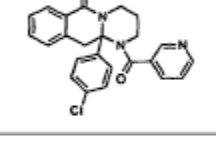
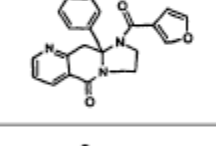
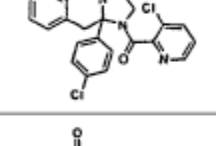
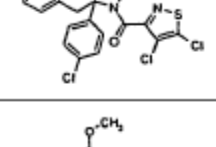
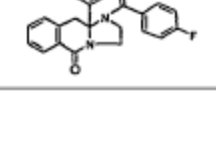
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-023		438.0	I,A,F
1-024		419.0	I,A,F
1-025		394.1	I,A,F
1-026		438.0	I,A,F
1-027		558.0	I,A,F
1-028		411.0	I,A,F
1-029		475.0	I,A,F
1-030		422.0	I,A,F

ES 2 376 915 T3

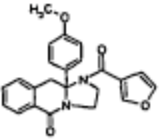
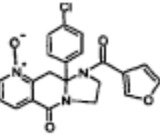
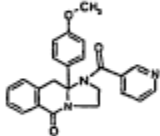
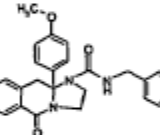
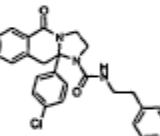
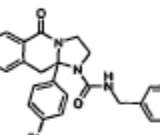
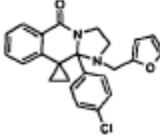
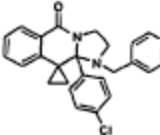
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-031		409.0	I,A,F
1-032		393.0	I,A,F
1-033		487.0	I,A,F
1-034		424.0	I,A,F
1-035		475.0	I,A,F
1-036		424.9	I,A,F
1-037		421.0	I,A,F
1-038		486.0	I,A,F

(continuación)

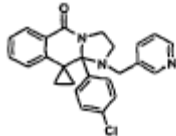
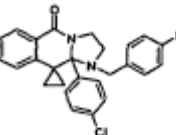
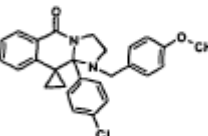
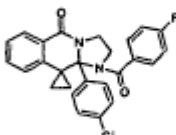
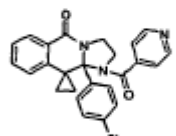
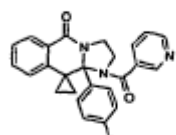
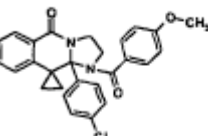
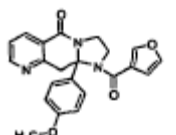
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-039		484.0	I,A,F
1-040		492.0	I,A,F
1-041		407.1	I,A,F
1-042		418.1	I,A,F
1-043		394.1	H,A,F
1-044		438.0	I,A,F
1-045		477.9	I,A,F
1-046		417.1	I,A,F

(continuación)

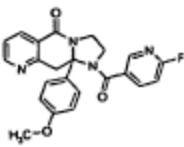
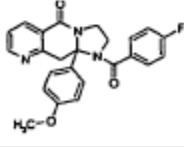
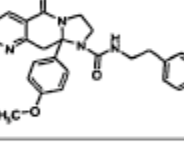
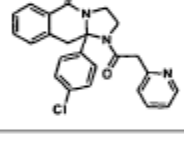
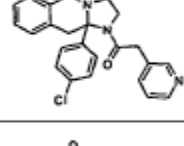
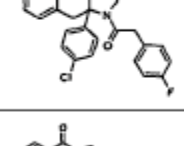
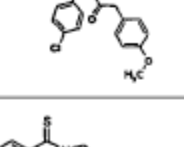
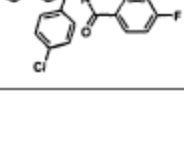
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-047		389.0	I,A,F
1-048		410.0	H,A,F,G
1-049		400.2	I,A, F
1-050		428.0	I,A,F
1-051		446.0	I,A,F
1-052		432.0	I,A,F
1-053		405.1	I,K,D
1-054		416.1	I,K,D

ES 2 376 915 T3

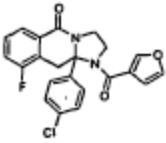
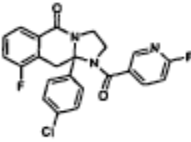
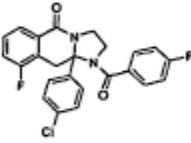
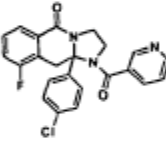
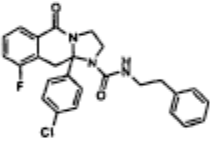
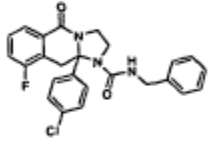
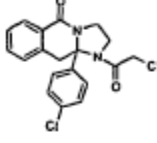
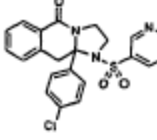
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-055		416.1	I,K,D
1-056		433.1	I,K,D
1-057		445.0	I,K,D
1-058		447.0	I,K,D,M
1-059		430.0	I,K,D,M
1-060		430.0	I,K,D,M
1-061		459.0	I,K,D,M
1-062		390.0	J,A,F

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-063		419.0	J,A,F
1-064		418.0	J,A,F
1-065		443.0	J,A,F
1-066		418.0	I,A,F
1-067		418.1	I,A,F
1-068		435.1	I,A,F
1-069		447.0	I,A,F
1-070		436.9	I,A,N,F

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-071		411.0	J,A,F
1-072		440.1	J,A,F
1-073		439.1	J,A,F
1-074		422.1	J,A,F
1-075		464.0	J,A,F
1-076		450.0	J,A,F
1-077		355.0	I,A,F
1-078		440.0	I,A,F

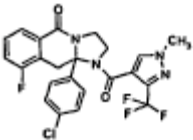
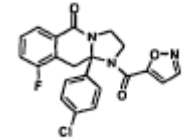
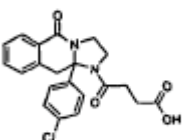
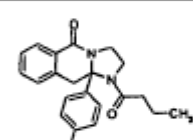
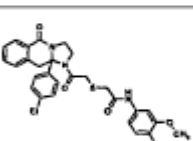
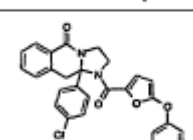
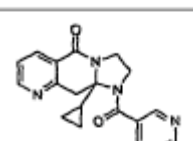
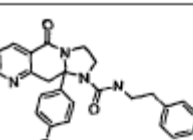
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-079		514.0	I,A,B
1-080		458.0	I,A,B
1-081		341.0	I,A,F
1-082		440.1	J,A,F
1-083		422.0	J,A,F
1-084		439.1	J,A,F
1-085		411.0	J,A,F
1-086		412.0	J,A,F

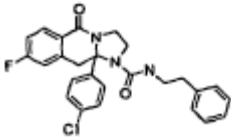
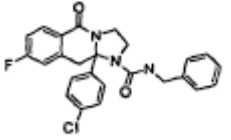
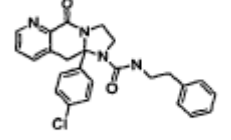
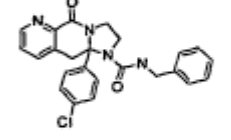
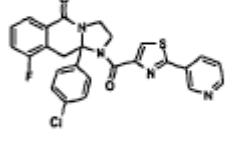
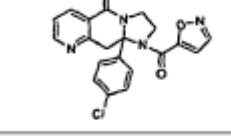
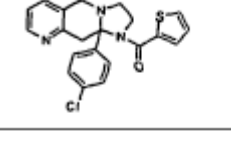
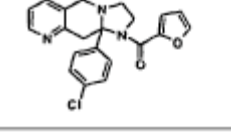


ES 2 376 915 T3

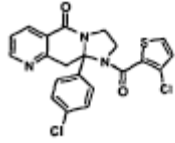
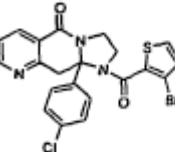
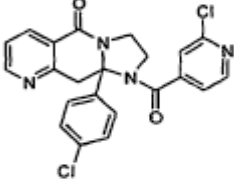
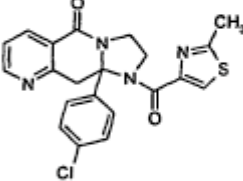
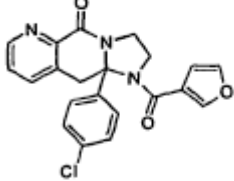
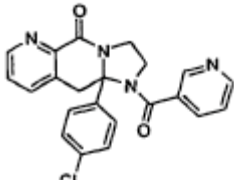
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-087		493.0	J,A,F
1-088		412.0	J,A,F
1-089		399.0	I,A,C
1-090		369.0	I,A,F
1-091		566.0	I,A,F
1-092		486.0	I,A,F
1-093		335.1	J,A,F
1-094		429.1	J,A,F

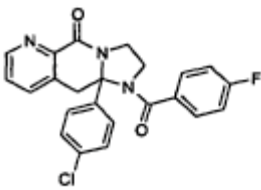
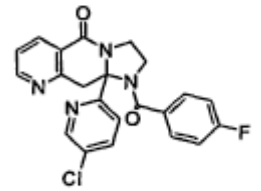
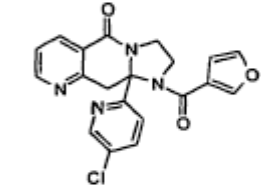
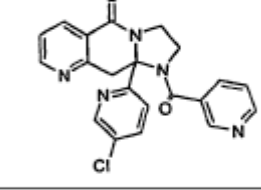
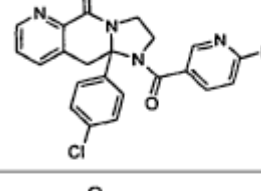
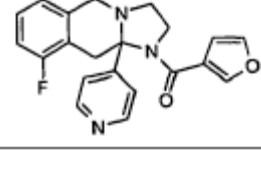
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-095		464.0	J,A,F
1-096		450.0	J,A,F
1-097		447.0	J,A,F
1-098		433.3	J,A,F
1-099		505.0	J,A,F
1-100		395.0	H,A,F
1-101		410.0	H,A,F
1-102		394.0	H,A,F

(continuación)

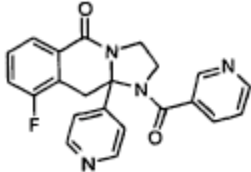
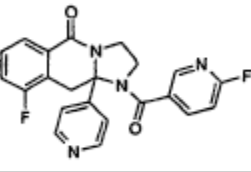
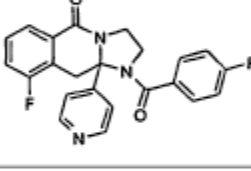
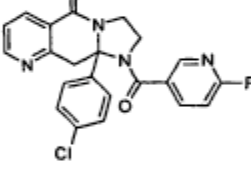
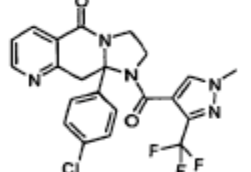
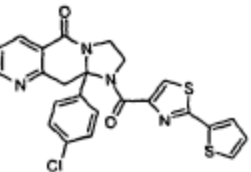
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-103		444.0	H,A,F
1-104		487.9	H,A,F
1-105		439.0	H,A,F
1-106		425.0	H,A,F
1-107		394.0	J,A,F
1-108		405.0	J,A,F

(continuación)

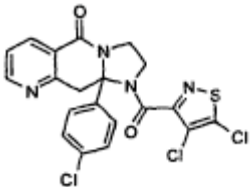
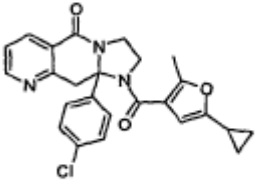
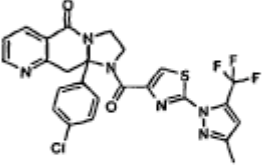
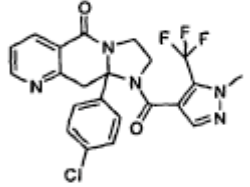
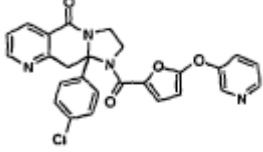
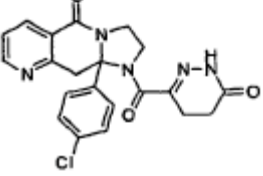
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-109		422.0	J,A,F
1-110		423.0	J,A,F
1-111		395.0	J,A,F
1-112		406.0	J,A,F
1-113		423.0	J,A,F
1-114		378.1	J,A,F

## ES 2 376 915 T3

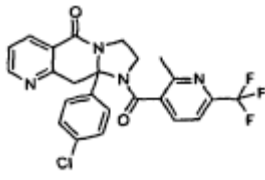
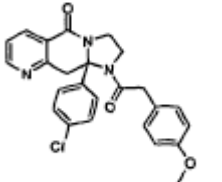
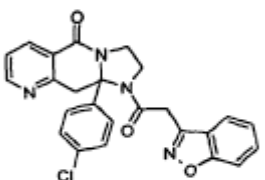
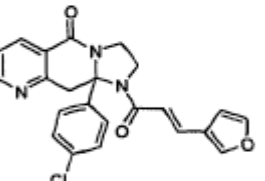
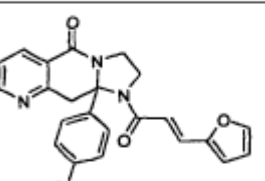
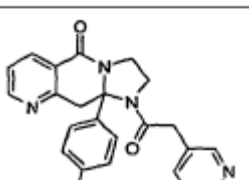
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-115		389.1	J,A,F
1-116		407.1	J,A,F
1-117		406.2	J,A,F
1-118		423.1	J,A,F
1-119		476.1	J,A,F
1-120		493.0	J,A,F

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-121		481.0	J,A,F
1-122		448.1	J,A,F
1-123		559.1	J,A,F
1-124		476.1	J,A,F
1-125		487.1	J,A,F
1-126		424.1	J,A,F

(continuación)

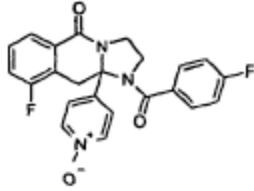
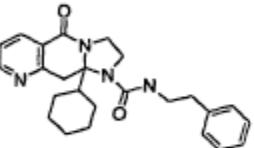
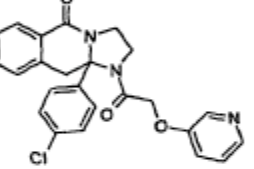
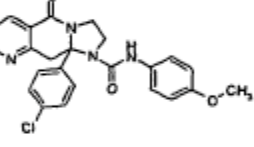
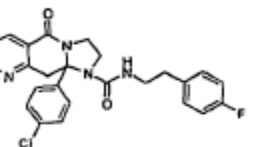
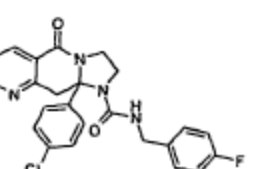
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-127		487.1	J,A,F
1-128		448.1	J,A,F
1-129		459.1	J,A,F
1-130		420.1	J,A,F
1-131		420.1	J,A,F
1-132		419.1	J,A,F

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-133		435.1	J,A,F
1-134		425.0	J,A,F
1-135		423.0	J,A,F
1-136		357.0	J,A,F
1-137		447.1	J,A,F
1-138		413.0	J,A,C



(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-139		422.1	J,A,F,G
1-140		419.1	J,A,F
1-141		434.1	I,A,F
1-142		449.0	H,A,F
1-143		465.0	H,A,F
1-144		451.0	H,A,F

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-145		447.0	H,A,F
1-146		433.0	H,A,F
1-147		488.0	H,A,F
1-148		476.1	H,A,F
1-149		485.1	H,A,F
1-150		487.0	H,A,F

(continuación)

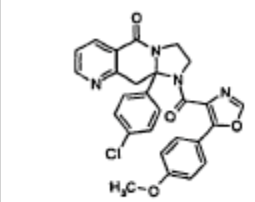
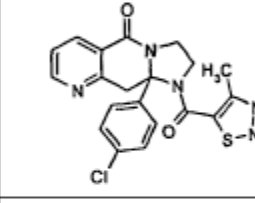
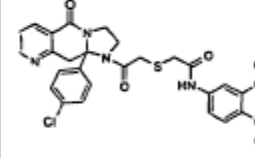
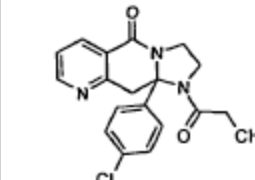
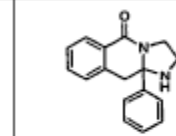
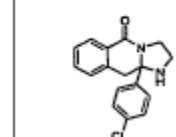
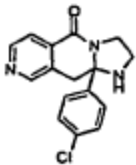
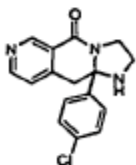
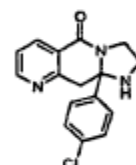
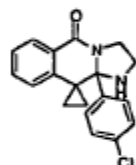
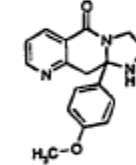
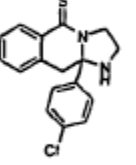
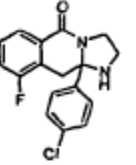
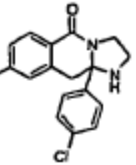
Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
1-151		501.1	H,A,F
1-152		426.0	H,A,F
1-153		567.1	H,A,F
1-154		356.0	H,A,F

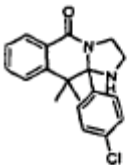
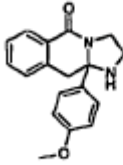
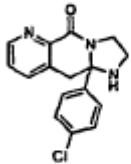
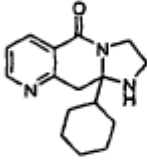
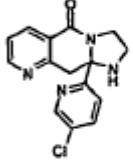
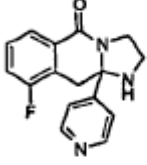
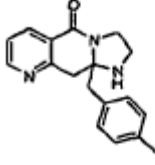
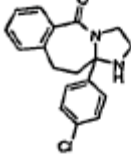
Tabla 3: Compuestos preparados de fórmula III

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
2-01		265.0	H,A
2-02		298.9	I,A

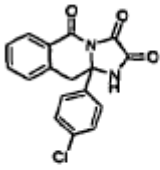
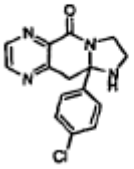
(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
2-03		300.0	H,A
2-04		300.0	H,A
2-05		300.0	H,A
2-06		325.0	I,K,A
2-07		295.9	J,A
2-08		314.8	I,A,N
2-09		317.0	J,A
2-10		317.0	J,A

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ( $[M+H]^+$ )	Synthesis method(s)
2-11		327.0	I, K,A
2-12		295.0	I,A
2-13		300.1	J,A
2-14		272.0	J,A
2-15		301.0	J,A
2-16		284.1	J,A
2-17		294.0	J,A
2-18		313.0	L,A

(continuación)

Compound no.	Structure	Observed m/z ([M+H] <sup>+</sup> )	Synthesis method(s)
2-19		326.9	L,A,M
2-20		300.9	J,A

Datos biológicos

5

**Método P: Protocolo de ensayo antivírico contra el RSV**

Los compuestos de la presente invención se analizaron con respecto a su actividad antivírica contra el virus respiratorio sincicial. Los ensayos del efecto citopático (CPE) se realizaron sustancialmente tal como se describe en las publicaciones (véase, por ejemplo Watanabe *et al.*, *J. Virological Methods*, 1994, 48: 257). Se realizaron diluciones seriadas de los compuestos a analizar en el medio de ensayo. Se infectaron células HEp2 (1,0 x 10<sup>4</sup> células / pocillo) con el RSV en una multiplicidad de infección (moi) baja (por ejemplo, RSV A2 en una moi de ~0,01) y se añadieron a las placas de cultivo para valorar la actividad antivírica. Se utilizaron células HEp2 sin infectar para analizar la citotoxicidad del compuesto. Los ensayos se incubaron durante aproximadamente 5 días a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. El alcance del CPE se determinó mediante el metabolismo del colorante vital bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-defeniltetrazolio (MTT). Se añadió MTT (1 mg/ml) a cada pocillo y se incubaron las placas durante 2 horas de incubación a 37 °C. Se procedió a la aspiración de los pocillos, se añadió isopropanol (200 µl) y se determinaron los valores de la absorbancia a 540 nm y 690 nm. Las concentraciones del compuesto que inhibían el CPE en un 50% (EC<sub>50</sub>) y desarrollaban citotoxicidad (CC<sub>50</sub>) se calcularon realizando un análisis de regresión no lineal.

10

15

20

Los datos representativos para los compuestos de la presente invención contra el RSV A2 se representan en las Tablas 4 y 5 en las que los valores de EC<sub>50</sub> se encuentran en los intervalos A: < 0,25 µM, B: 0,25 – 1,0 µM, C: 1,0 – 5,0 µM y D: > 5,0 µM.

25

**Tabla 4:** Datos antivíricos contra el RSV A2 para los compuestos de la Tabla 2

Comp. n°	Intervalo de actividad	Comp. n°	Intervalo de actividad
1-001	B	1-029	B
1-002	B	1-043	A
1-003	B	1-066	C
-005	D	1-069	B
1-006	A	1-071	A
1-007	C	1-073	B
1-008	C	1-077	C
1-010	B	1-079	B
1-014	C	1-083	B
1-015	B	1-087	A
1-019	B	1-101	A
1-025	C	1-109	C

**Tabla 5:** Datos antivíricos contra el RSV A2 para los compuestos de la Tabla 1

Comp. n°	Intervalo de actividad	Comp. n°	Intervalo de actividad
1-019a	D	1-019b	B
1-008a	D	1-008b	C
1-006a	D	1-006b	A
1-029a	D	1-029b	B
1-031a	D	1-031b	B
1-036a	D	1-036b	A
1-043a	D	1-043b	A

**Método Q: Ensayo de fusión del RSV**

Unos compuestos seleccionados de la presente invención se analizaron con respecto a su capacidad para inhibir los procesos de fusión esenciales del virus respiratorio sincicial.

Generación de constructos RSV-F

Se generaron sintéticamente oligonucleótidos de ADN sintético monocatenario que codificaban las partes de la glucoproteína del RSV A2 F que incorporan los codones óptimos y sin potencial de adición de poli(A) o de sitios de empalme (Mason *et al.*, WO0242326). Se generó una F de longitud completa fijada a la membrana sustancialmente según el procedimiento descrito en el documento anterior y en Morton *et al.*

Ensayo sobre la formación de sincicios

La actividad de fusión de los constructos RSV se determinó en 293 células sustancialmente según el procedimiento descrito en Morton *et al.*, *Virology*, 2003, 311: 275. Por ejemplo: las células en seis placas con pocillos con aproximadamente el 80% de confluencia se sometieron a transfección mediante la adición de ADN plasmidial (2 µg / pocillo) realizándose los constructos de interés en una disolución de CaPO<sub>4</sub> durante 4 horas. Tras el choque con glicerol y el lavado, las células sometidas a transfección se sometieron a tripsina y se añadieron 1,5 × 10<sup>4</sup> células / pocillo a placas con 96 pocillos que contenían diluciones seriadas semilogarítmicas del compuesto de ensayo. Se analizó la formación de sincicios mediante una inspección visual y se cuantificó al cabo de 48 horas tras la transfección mediante la adición de 20 µl de CellTiter 96 One Solution (Promega), seguido por una incubación de 4 horas a 37 °C. A continuación se detuvo la reacción de color mediante la adición de 25 µl de SDS al 10% a cada pocillo y se determinaron los valores de la absorbencia a 540 nm y 690 nm. La concentración del compuesto que reduce la absorbencia con respecto a los cultivos de control sin tratamiento en un 50% (EC<sub>50</sub>) se calculó realizando un análisis de regresión no lineal.

**Método R: Modelo del RSV en ratas del algodón**

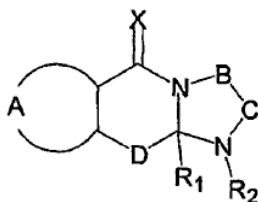
El modelo en ratas del algodón se realizó sustancialmente tal como se describe en las publicaciones (Wyde *et al.*, *Antiviral Res.* 2003, 60: 221). En pocas palabras, unas ratas del algodón con un peso comprendido entre 50 y 100 g se anestesiaron ligeramente con isoflurano y se les administró por vía oral 100 mg/kg/día del compuesto o vehículo de control. La infección vírica se realizó 2 horas tras el tratamiento en ratas anestesiadas de un modo similar mediante instilación intranasal con aproximadamente 1000 TCID<sub>50</sub> de RSV A2 por animal. Cuatro días después de la inoculación del virus, se sacrificó cada rata del algodón, se retiraron sus pulmones y se determinaron los valores de RSV por placa de ensayo.

**Método S: Modelo del RSV en ratones Balb/c**

El modelo en ratones se realizó sustancialmente tal como se describe en Cianci *et al.* (*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004, 48: 413). En pocas palabras, se pesaron hembras de ratones Balb/c de ocho semanas de edad, se anestesiaron por vía intraperitoneal con Avertin™ y se administró el compuesto o vehículo por vía oral 6 horas antes de la infección. Se inocularon los ratones por vía intranasal con aproximadamente 10.000 TCID<sub>50</sub> de RSV A2 por animal. Tres días después de la inoculación del virus, se sacrificó cada ratón y se retiraron sus pulmones y se determinaron los valores de RSV por placa de ensayo.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I o sal del mismo



5 en la que:

10 R<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

15 R<sub>2</sub> se selecciona de entre los grupos H, O, -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(=Y)R<sub>3</sub>, -C(=Y)O<sub>3</sub>, -C(=Y)N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>SR<sub>3</sub> y -S(O)<sub>w</sub>R<sub>5</sub>, en los que R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; y cuando R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -C(=Y)R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> se selecciona asimismo de -S-R<sub>5</sub> y -O-R<sub>5</sub>, m está comprendido entre 0 y 6; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, bencilo, arilo o heterociclilo; w es 0, 1 o 2, y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

20 X e Y se seleccionan independientemente de entre O, S y NR<sub>6</sub>, seleccionándose R<sub>6</sub> independientemente de entre hidrógeno y los grupos alquilo inferiores, hidroxilo y alcoxi inferiores;

25 A, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo aromático opcionalmente sustituido; B-C, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que presenta entre 5 y 8 átomos en el anillo;

30 D representa -CR<sup>III</sup>R<sup>IV</sup>, en la que R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; o R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> entre sí con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico con entre 3 y 8 elementos; m está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

35 y siempre que cuando A junto con los átomos a los que está enlazado forma un anillo fenilo sin sustituir, X es O, D es -CH<sub>2</sub>-, B-C representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y R<sub>1</sub> es fenilo sin sustituir, R<sub>2</sub> no es H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A es un fenilo opcionalmente sustituido.

35 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido siendo el anillo heteroarilo un anillo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el anillo A es un anillo piridilo opcionalmente sustituido.

40 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B-C representa un grupo de enlace bivalente de 1 a 3 átomos.

45 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que por lo menos uno de entre R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> representa hidrógeno y el otro se puede seleccionar de entre los grupos halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> son iguales y representan alquilo C<sub>1-3</sub>; o R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> junto con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos.

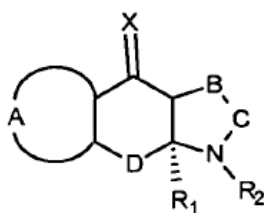
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que D representa -CH<sub>2</sub>-.

50 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>1</sub> representa un arilo opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido.

55 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de entre halo, hidroxilo o alcoxi; cicloalquilo; o piridilo opcionalmente sustituido o un N-óxido del mismo, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de halo.

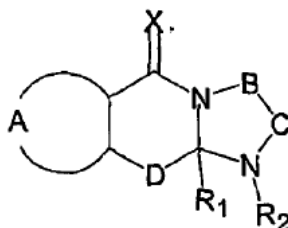


10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $-\text{CH}_2\text{-R}_3$ , en el que  $R_3$  es arilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$  o heterociclilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$ , y  $m$  se encuentra comprendido entre 0 y 3.
- 5 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $-\text{C}(=\text{Y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_3$  o  $\text{C}(=\text{Y})\text{CH}_2\text{SR}_3$ , en el que  $R_3$  es arilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$  o heterociclilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$ ,  $m$  se encuentra comprendido entre 0 y 3,  $\text{Y}$  es  $\text{O}$  y  $\text{R}_4$  es  $\text{H}$  o alquilo inferior.
- 10 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $-\text{CON}(\text{R}_4)\text{R}_3$ , en el que  $R_4$  es  $\text{H}$ ,  $R_3$  es arilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$  o heteroarilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$  y  $m$  se encuentra comprendido entre 0 y 2.
- 15 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $-\text{C}(=\text{Y})\text{R}_3$ , en el que  $\text{Y}$  es  $\text{O}$  o  $\text{S}$ ,  $R_3$  es arilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$  o heteroarilo opcionalmente sustituido  $-(\text{CH}_2)_m$ , y  $m$  se encuentra comprendido entre 0 y 3.
- 20 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que  $\text{Y}$  es  $\text{O}$ ,  $m$  es 0, y  $R_3$  es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido un heterociclo bicíclico de 9 o 10 elementos opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido.
- 25 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que  $R_3$  está opcionalmente sustituido y selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo y benzoisoxazolilo.
- 30 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $-\text{CH}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$  o  $-\text{SO}_2\text{R}_5$ ; en el que  
a.  $R_3$  es alquilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre  $-\text{COOH}$ , arilo  $-\text{SCH}_2\text{CONH}$ , arilo  $-\text{NHSO}_2$ , heteroarilo y arilo, cada uno de los mismos sustituido independientemente  
35 opcionalmente con halo o alcoxi; fenilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre halo; heteroarilo con 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroariloxi, y heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo o haloalquilo; o alquenilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de heteroarilo;  
b.  $R_4$  es  $\text{H}$ ; y  
c.  $R_5$  es cicloalquilo, heteroalquilo, alquilo, aralquilo o heteroarilo.
- 40 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_2$  es  $-\text{CH}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$  o  $-\text{SO}_2\text{R}_5$ , en el que  
a.  $R_3$  es metilo, etilo o propilo opcionalmente sustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de  
45 entre  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CONH}$ -3,4-dimetoxifenilo,  $\text{NHSO}_2$ -4-fluorofenilo, piridiloxi, benzisoxazolilo, piridilo, furilo, 4-fluorofenilo o 4-metoxifenilo; fenilo opcionalmente sustituido seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre metoxi,  $\text{F}$  y  $\text{Cl}$ ; tiazolilo, piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituidos seleccionándose los sustituyentes independientemente de entre piridiloxi, ciclopropilo,  $\text{Me}$ ,  $\text{CF}_3$ , fenilo, tienilo, piridilo,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ , 5- $\text{CF}_3$ -3-metil-1-pirazolilo o 2-furiletén-1-ilo;  
b.  $R_4$  es  $\text{H}$ ; y  
c.  $R_5$  es 2-fenet-1-ilo, bencilo, ciclohexilo, 2-furilmetil, metilo o 4-metilbencilo o piridilo.
- 50 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_2$  es  $-\text{COR}_3$ , el anillo fusionado  $A$  es un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo piridilo opcionalmente sustituido,  $D$  es  $-\text{CR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}$ ,  $R_3$  se selecciona de entre fenilo, furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo y benzoisoxazolilo (pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido), y  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  son ambos  $\text{H}$  o  $\text{CH}_3$ , o  $\text{R}^{\text{III}}$  y  $\text{R}^{\text{IV}}$  junto con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 elementos o un anillo heterocíclico simétrico de 6 elementos.
- 55 19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que  $X$  es  $\text{O}$ .
- 60 20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido,  $X$  es  $\text{O}$ ,  $A$ , junto con los átomos a los que se enlaza constituye un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo piridilo opcionalmente sustituido,  $B\text{-C}$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $D$  es  $-\text{CH}_2-$  y  $R_2$  es arilo  $-\text{C}(\text{O})$  opcionalmente sustituido o heterociclilo  $-\text{C}(\text{O})$  opcionalmente sustituido.
- 65 21. Compuesto según la reivindicación 1, que contiene un centro estereogénico en el punto de unión de  $R_1$  según se representa mediante la estructura:



22. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5



Fórmula Ia

en la que:

10

R<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

15

R<sub>2</sub> se selecciona de entre los grupos H, O, -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(=Y)R<sub>3</sub>, -C(=Y)O<sub>3</sub>, -C(=Y)N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>SR<sub>3</sub> y -S(O)<sub>w</sub>R<sub>5</sub>, en los que R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; y cuando R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -C(=Y)R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> se selecciona asimismo de -S-R<sub>5</sub> y -O-R<sub>5</sub>, m está comprendido entre 0 y 6; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, bencilo, arilo o heterociclilo; w es 0, 1 o 2, y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos; X e Y se seleccionan independientemente de entre O, S y NR<sub>6</sub>, seleccionándose R<sub>6</sub> independientemente de entre hidrógeno y los grupos alquilo inferiores, hidroxilo y alcoxi inferiores;

20

A, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo aromático opcionalmente sustituido;

25

B-C junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que presenta entre 5 y 8 átomos en el anillo; y

30

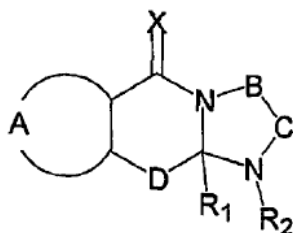
D representa -CR<sup>III</sup>R<sup>IV</sup>, en la que R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; o R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> entre sí con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico con entre 3 y 8 elementos; m está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

35

y por lo menos un aditivo, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35

23. Compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula Ia

40

en la que:

R<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

5 R<sub>2</sub> se selecciona de entre los grupos H, O, -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(=Y)R<sub>3</sub>, -C(=Y)O<sub>3</sub>, -C(=Y)N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -C(=Y)CH<sub>2</sub>SR<sub>3</sub> y -S(O)<sub>w</sub>R<sub>5</sub>, en los que R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; y cuando R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -C(=Y)R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> se selecciona  
10 asimismo de -S-R<sub>5</sub> y -O-R<sub>5</sub>, m está comprendido entre 0 y 6; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, bencilo, arilo o heterociclilo; w es 0, 1 o 2, y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos;

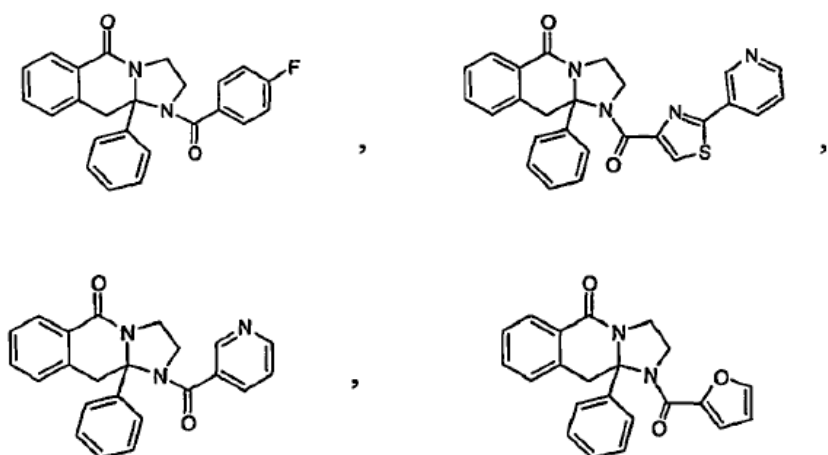
15 X e Y se seleccionan independientemente de entre O, S y NR<sub>6</sub>, seleccionándose R<sub>6</sub> independientemente de entre hidrógeno y los grupos alquilo inferiores, hidroxilo y alcoxi inferiores;

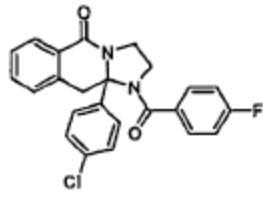
A, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo aromático opcionalmente sustituido; B-C, junto con los átomos a los que se enlaza, constituye un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que presenta entre 5 y 8  
átomos en el anillo; y

20 D representa -CR<sup>III</sup>R<sup>IV</sup>, en la que R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>4-7</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquenilo C<sub>2-12</sub>, arilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> alquinilo C<sub>2-12</sub>, y heterociclilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; o R<sup>III</sup> y R<sup>IV</sup> entre sí con el átomo al que se enlazan representan un anillo cicloalquilo o heterocíclico con entre 3 y 8 elementos;

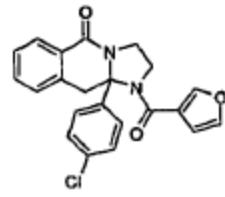
m está comprendido entre 0 y 6 y dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos; para utilizar en el tratamiento de infecciones por el RSV.

25 24. Compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:

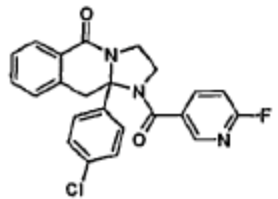




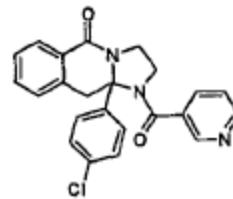
,



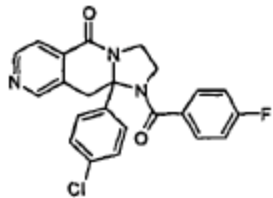
,



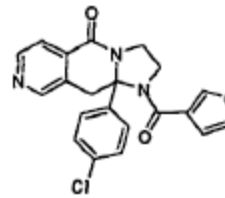
,



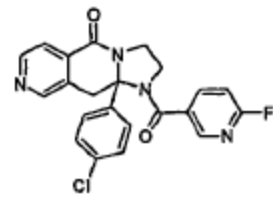
,



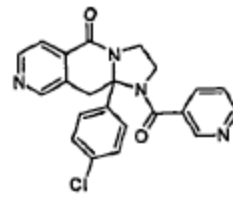
,



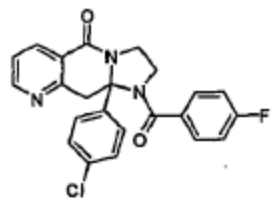
,



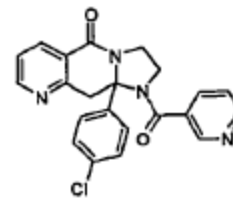
,



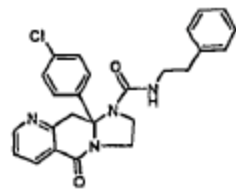
,



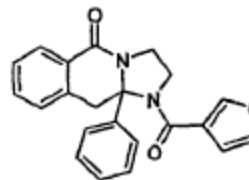
,



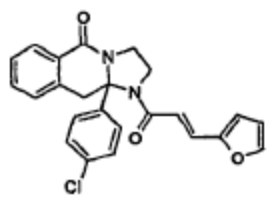
,



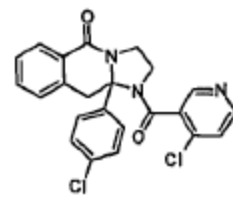
,



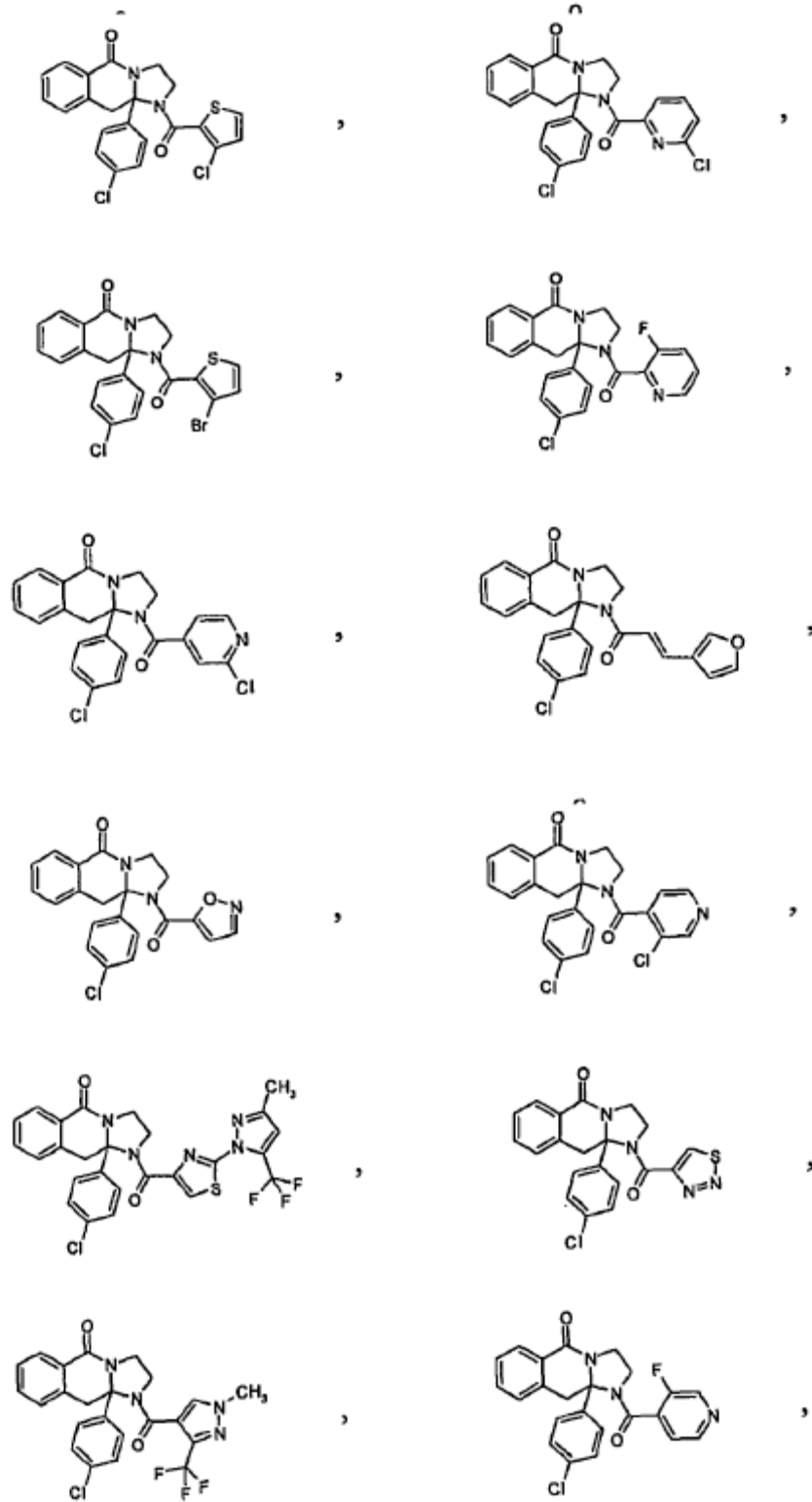
,

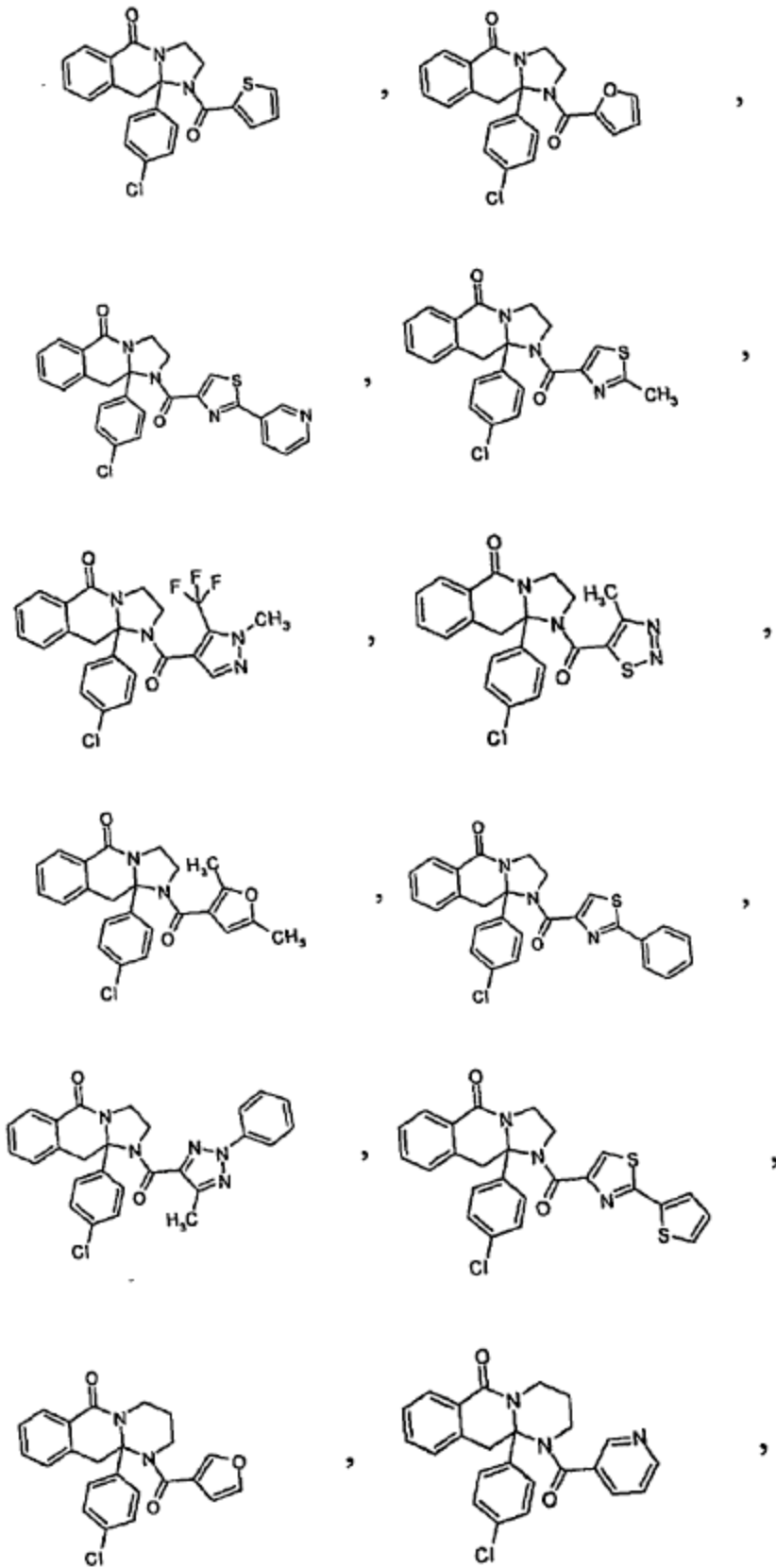


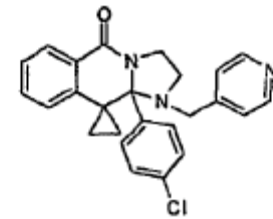
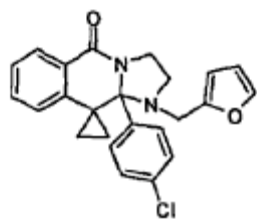
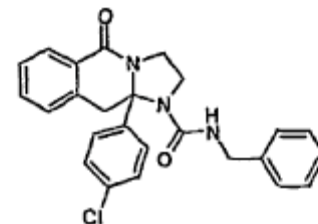
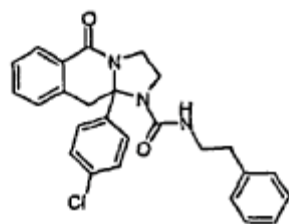
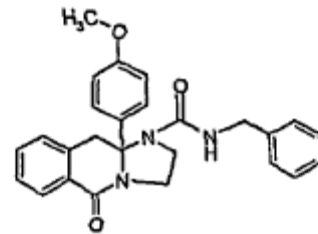
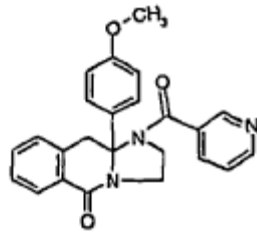
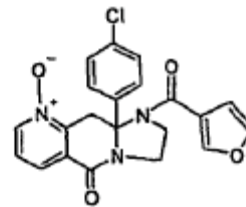
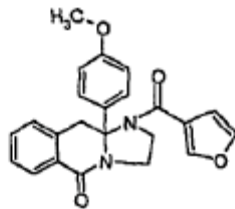
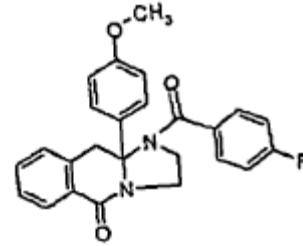
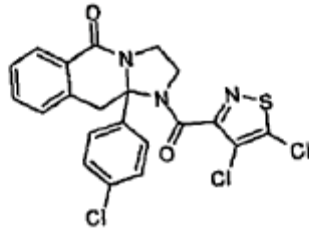
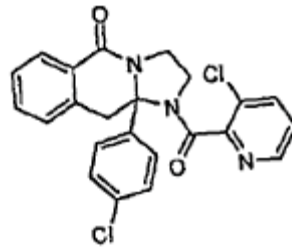
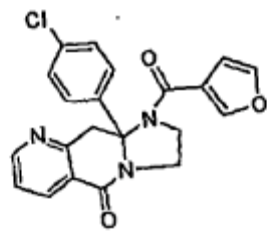
,

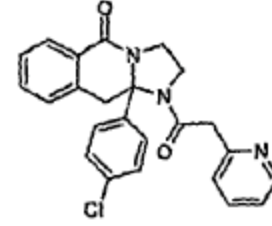
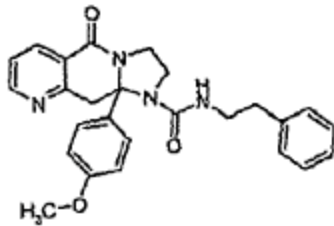
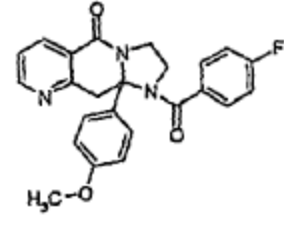
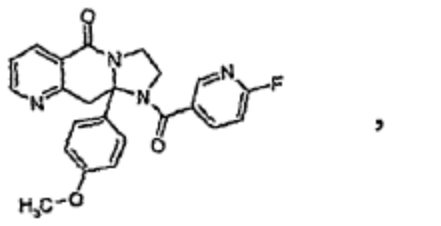
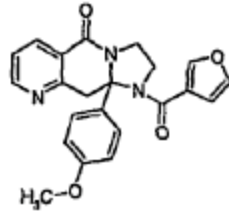
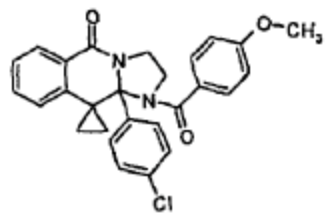
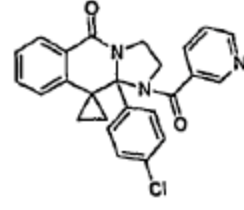
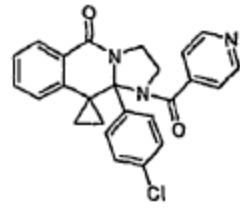
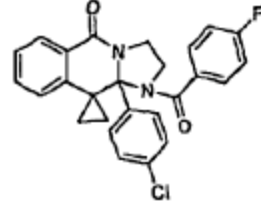
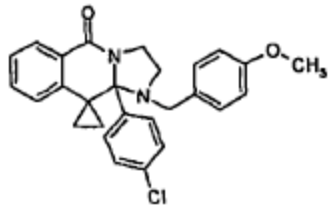
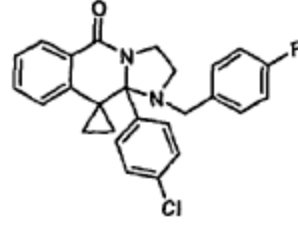
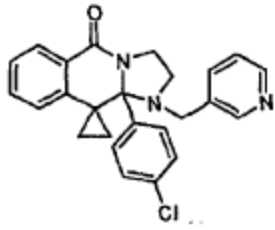


,

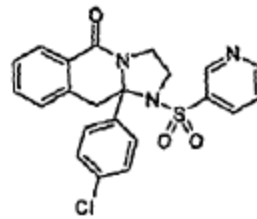
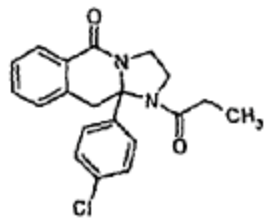
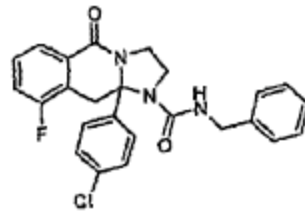
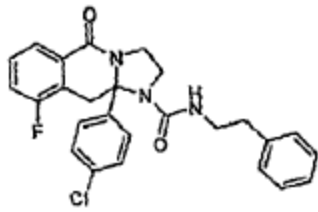
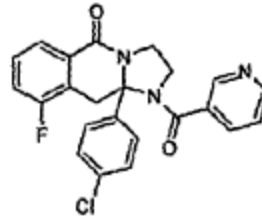
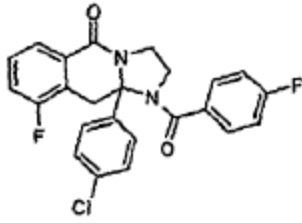
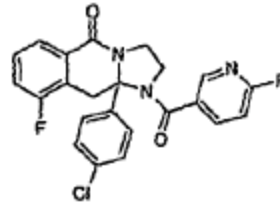
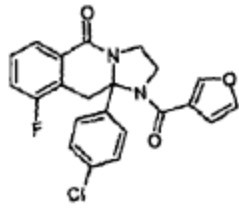
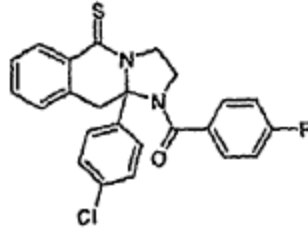
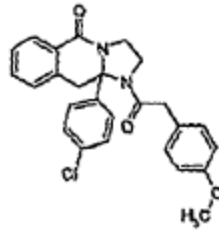
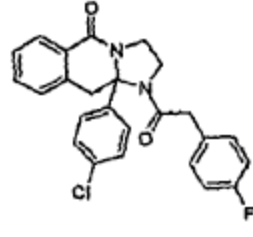
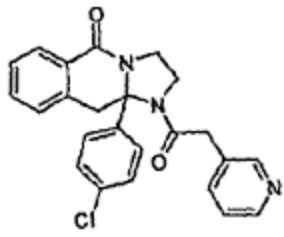


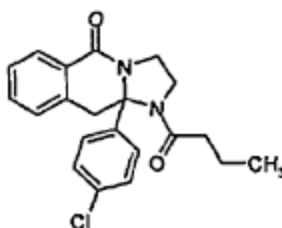
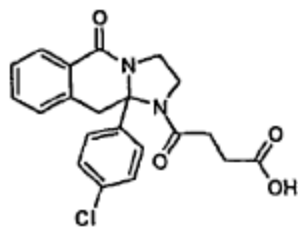
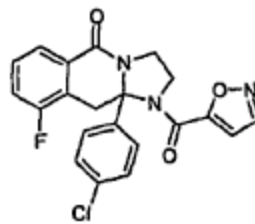
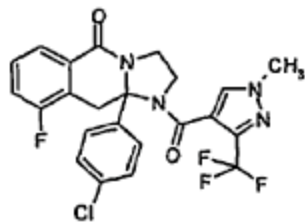
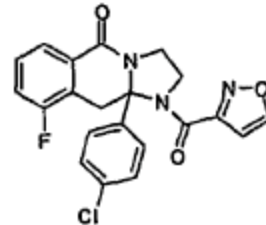
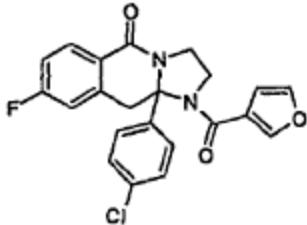
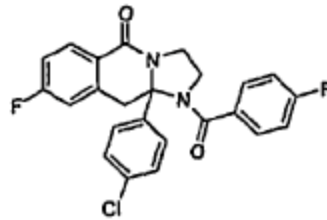
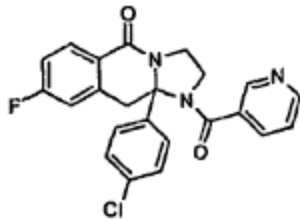
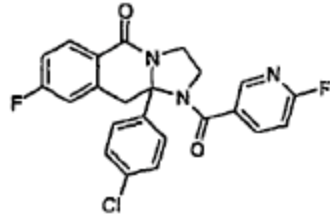
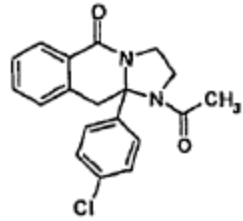
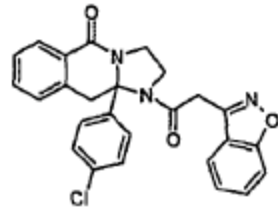
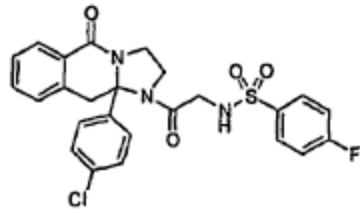


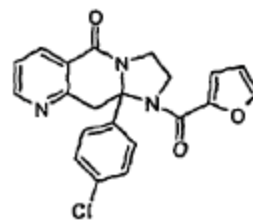
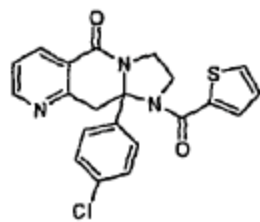
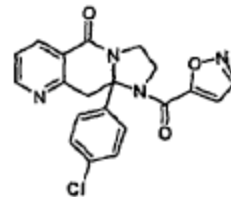
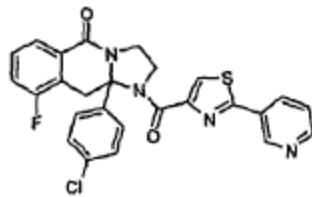
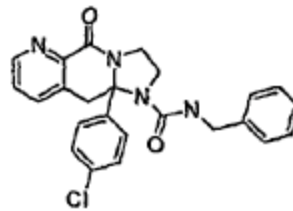
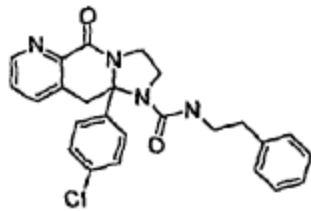
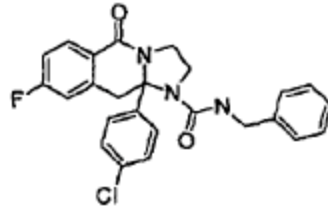
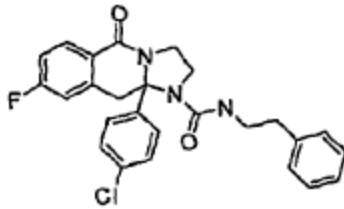
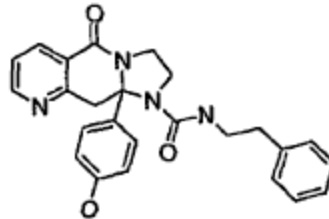
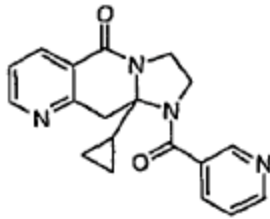
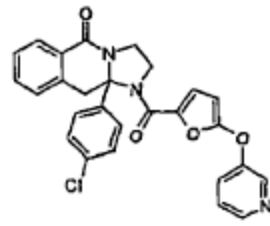
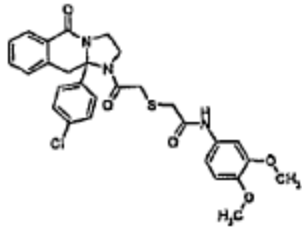


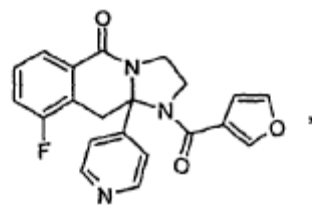
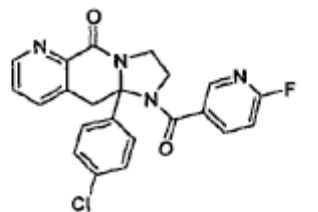
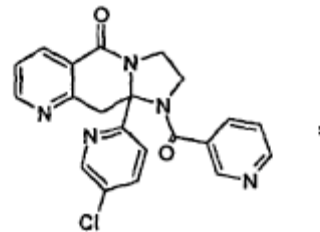
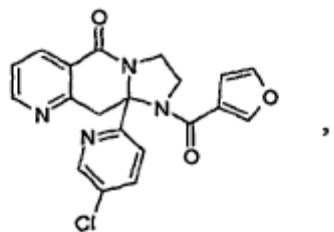
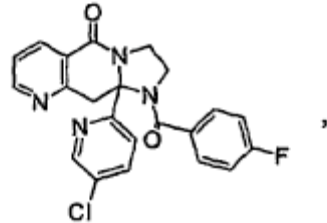
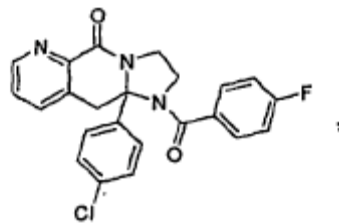
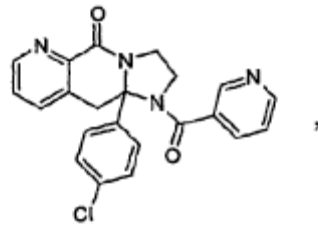
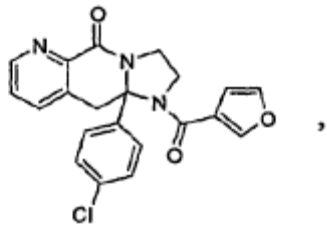
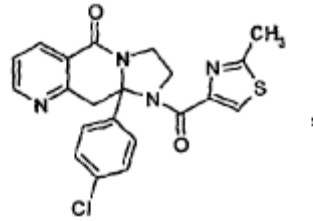
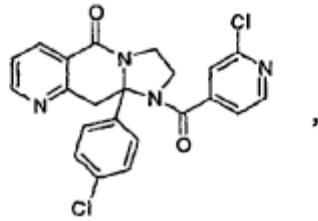
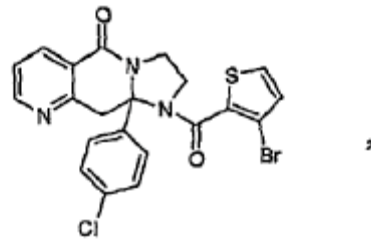
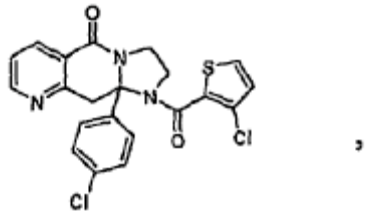


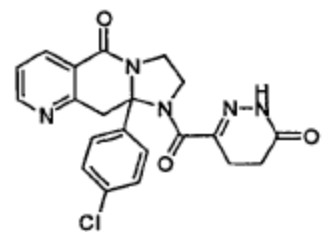
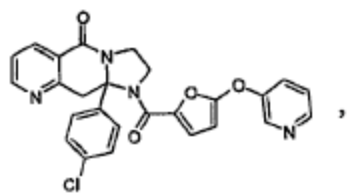
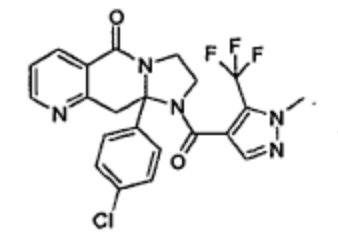
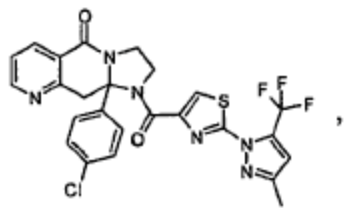
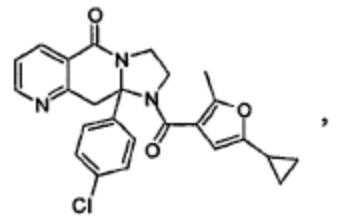
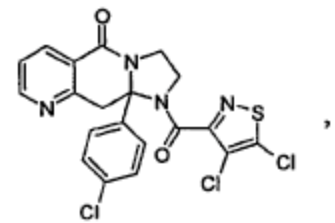
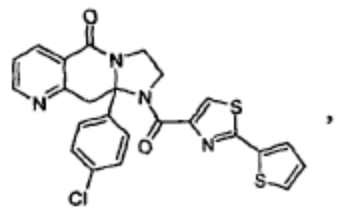
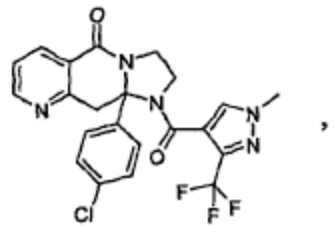
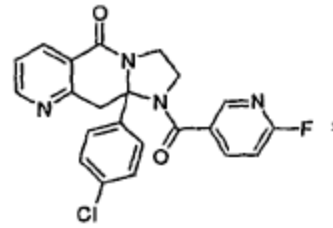
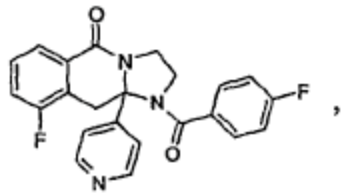
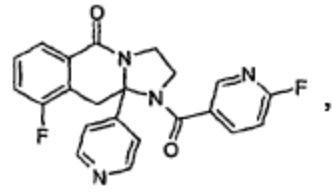
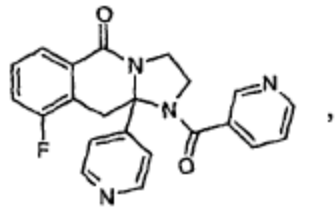


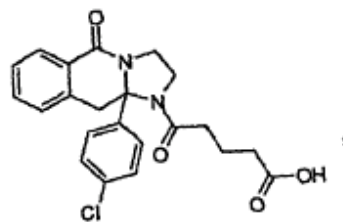
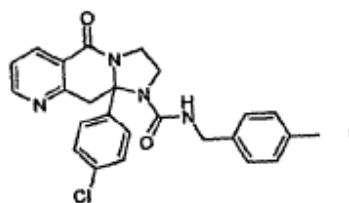
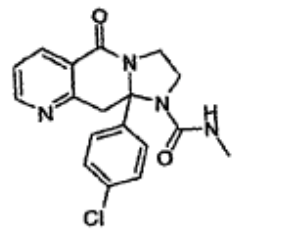
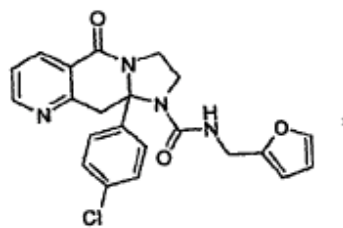
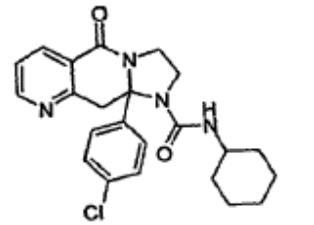
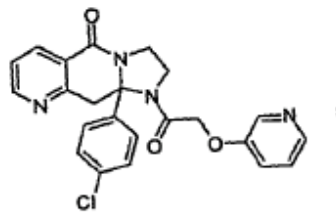
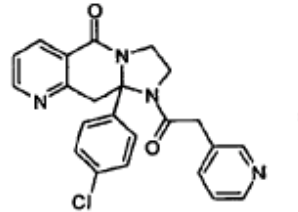
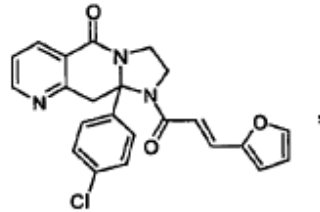
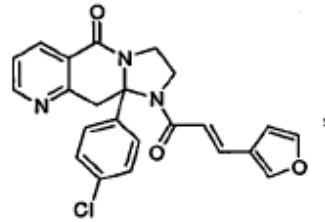
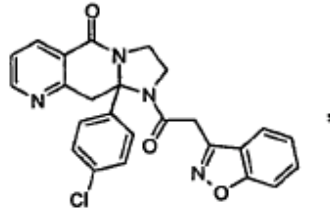
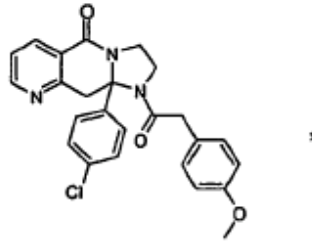
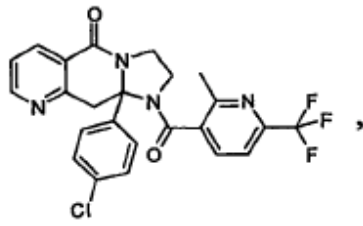


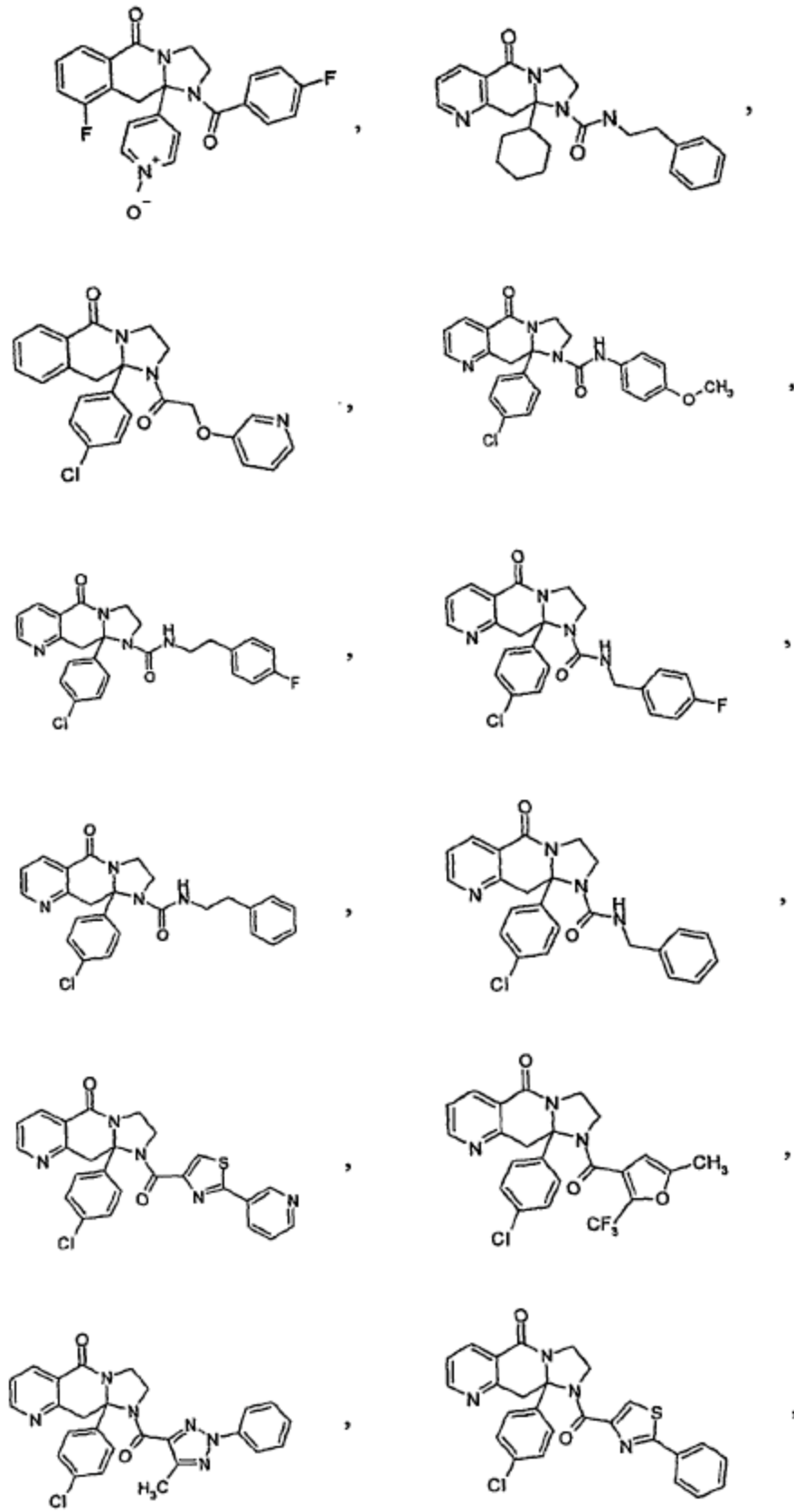


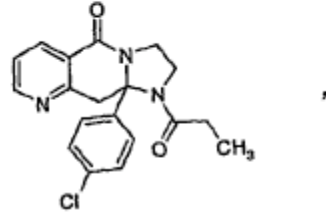
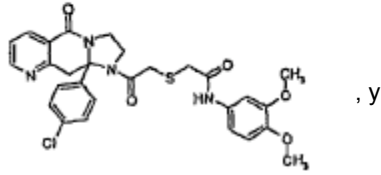
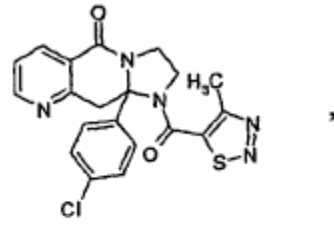
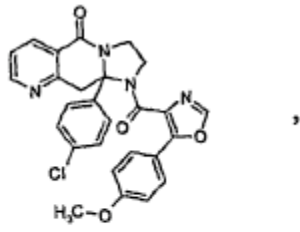












o una sal del mismo.



## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La presente lista de referencias citadas por el solicitante se presenta únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque la recopilación de las referencias se ha realizado muy cuidadosamente, no se pueden descartar errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina toda responsabilidad en este sentido.

5

## Documentos de patente citados en la descripción

- WO 2005061513 A [0008]
- US 4058529 A [0161]
- WO 0242326 A, Mason [0220]

10

## Documentos que no corresponden a patentes citados en la descripción

- Black, C.P. *Resp. Care*, 2003, vol. 45, 209-31 [0002]
- Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control. Plenum Medical Book, 1989, 525-544 [0002]
- Falsey, A.R. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1991, vol. 12, 602-608 [0002]
- Garvie et al. *Br. Med. J.*, 1980, vol. 281, 1253-1254 [0002]
- Hertz et al. *Medicine*, 1989, vol. 68, 269-281 [0002]
- Mufson, M. et al. *J. Gen. Virol.*, vol. 66, 2111-2124 [0003]
- van den Hoogen, B et al. *Nat. Med.*, 2001, vol. 7, 719-724 [0004]
- van den Hoogen, B. et al. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 188, 1571-1577 [0004]
- van den Hoogen et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004, vol. 23, S25-S32 [0004]
- van den Hoogen et al. *Virology*, vol. 295, 119-132 [0004]
- Hall et al. *N. Engl. J. Med.*, 1983, vol. 308, 1443 [0007]
- Hall et al. *JAMA*, 1985, vol. 254, 3047 [0007]
- Black, C.P. *Resp. Care*, 2003, vol. 48 (3), 209-31 [0007]
- Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0093]
- Guion T. S. et al. *Synthetic Communications*, 1996, vol. 26, 1753-1762 [0103]
- Epszajn, J. et al. *Synth. Communications*, 1992, vol. 22, 1239-1247 [0103] [0192]
- Bruggink A. et al. *Tetrahedron*, 1975, vol. 31, 2607-2619 [0103]
- Ames, D. E. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1976, vol. 1, 1073-1078 [0103]
- *J. Org. Chem.*, 1991, vol. 56, 7188-7190 [0105] [0196]
- Kruse L. I. et al. *J. Med. Chem.*, 1990, vol. 33, 781-789 [0108]
- Larock R. C. *Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations*. VCH Publishers, Inc, 1989 [0110]
- Greene, T. W. ; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, 1999 [0112]
- Kocienski, P.J. *Protecting Groups*. Thieme, 1994 [0112]
- Sulkowski, T.S. et al. *J. Org. Chem.*, 1967, vol. 32, 2180-2184 [0161]
- Houlihan, W.J. et al. *J. Med. Chem.*, 1975, vol. 18, 182-185 [0161]
- Kruse L.I. et al. *J. Med. Chem.*, 1990, vol. 33, 781-789 [0172]
- Copéret, C. et al. *J. Org. Chem.*, 1998, vol. 63, 1740-1741 [0182]
- Guion, T. S. et al. *Synth. Communications*, 1996, vol. 26, 1753-1762 [0192]
- Morton et al. *Virology*, 2003, vol. 311, 275 [0221]
- Wyde et al. *Antiviral Res.*, 2003, vol. 60, 221 [0222]
- Cianci et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, vol. 48, 413 [0223]