

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 863**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777372 .1**

96 Fecha de presentación: **20.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1896450**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Bencimidazoles 2-sustituidos**

30 Prioridad:

20.06.2005 EP 05076440

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS;
MULLER, PHILIPPE;
FORTIN, JÉRÔME, MICHEL, CLAUDE y
DOUBLET, FRÉDÉRIC, MARC, MAURICE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 863 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

Bencimidazoles 2-sustituídos

La presente invención se refiere a bencimidazoles 2-sustituídos que tienen actividad inhibitoria de la replicación del virus respiratorio sincitial (RSV). Se refiere adicionalmente a composiciones que comprenden estos compuestos como ingrediente activo, así como a procedimientos para preparar estos compuestos y composiciones.

El RSV o Virus Respiratorio Sincitial humano es un virus de ARN grande, miembro de la familia de Paramixoviridae, subfamilia Pneumoviridae, junto con el virus RSV bovino. El RSV humano es responsable de un espectro de enfermedades de las vías respiratorias en personas de todas las edades por todo el mundo. Es la causa principal de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la infancia y la niñez. Alrededor de la mitad de todos los niños se enfrentan al RSV en su primer año de vida, y casi todos dentro de sus dos primeros años. La infección en los niños pequeños puede causar deterioro pulmonar que persiste durante años, y puede contribuir a enfermedad pulmonar crónica posteriormente en la vida (respiración sibilante crónica, asma). Los niños de mayor edad y los adultos sufren a menudo de un resfriado común (fuerte) después de la infección por RSV. En la edad avanzada, la susceptibilidad aumenta de nuevo, y el RSV ha sido implicado en cierto número de brotes de neumonía en los ancianos que da como resultado una mortalidad importante.

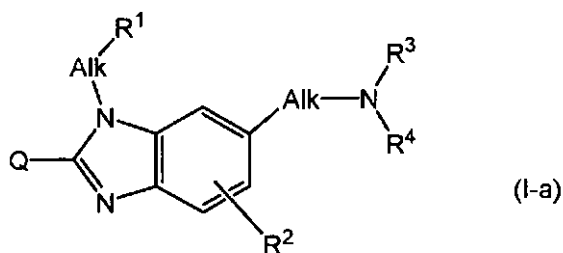
La infección con un virus de un subgrupo dado no protege contra una infección subsiguiente con un aislado de RSV del mismo subgrupo en la estación invernal siguiente. La reinfección con RSV es por tanto común, a pesar de la existencia de únicamente dos subtipos, A y B.

Hoy en día han sido aprobados solamente tres fármacos para uso contra la infección por RSV. Un primer fármaco es ribavirina, un análogo de nucleósido, que proporciona un tratamiento de aerosol para la infección grave por RSV en niños hospitalizados. La vía de administración por aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia muy variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® y palivizumab, inmunostimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a ser utilizados de manera preventiva.

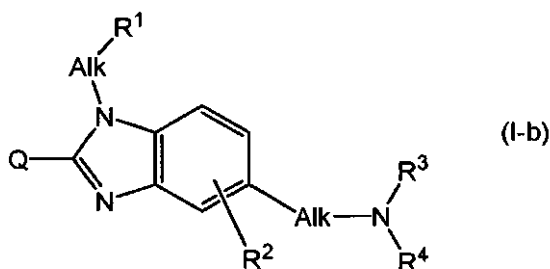
Otros intentos por desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el RSV han fracasado hasta ahora en todos los casos. Las vacunas desactivadas fallaban en la protección contra la enfermedad, y de hecho en algunos casos intensificaban la enfermedad durante la infección subsiguiente. Se han probado vacunas vivas atenuadas, con éxito limitado. Existe claramente necesidad de un fármaco eficaz no tóxico y fácil de administrar contra la replicación del RSV.

En los documentos WO 01/00611, WO 01/00612 y WO 01/00615 se han descrito grupos de bencimidazoles e imidazopiridinas como inhibidores de la replicación del RSV. Los compuestos de la presente invención difieren de estos compuestos de la técnica anterior tanto en términos de estructura química como en perfil de actividad.

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del RSV, que pueden representarse por la fórmula (I-a):



o de la fórmula (I-b):



una sal de adición o una forma esteroquímicamente isómera de los mismos, en las que

Q es hidroxilo, alquil C₁₋₆-carbonil-amino, carboxilo;

cada Alk representa independientemente alcanodiilo de C₁₋₆;

5 R¹ es piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo de C₁₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R³ es hidrógeno y R⁴ es Ar²;

10 Ar² es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonil-amino, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, ciano, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, fenilo, hidroxilo-alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, fenoxi, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo.

15 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I-a) o (I-b), o una sal de adición o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de RSV. O la invención se refiere a un método para inhibir la replicación de RSV en un animal de sangre caliente, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I-a) o (I-b), o una sal de adición o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo.

20 Como se usó anteriormente y en lo sucesivo, "polihaloalquilo de C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihaloalquilo de C₁₋₆, se define como alquilo de C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, en particular alquilo de C₁₋₆ sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos de halo, tales como metilo o etilo con uno o más átomos de fluro, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También se incluyen los grupos de perfluoroalquilo de C₁₋₆, que son grupos alquilo de C₁₋₆ en los cuales todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de fluro, por ejemplo pentafluoroetilo. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo en la definición de polihaloalquilo de C₁₋₄, los átomos de halógeno pueden ser los mismos o diferentes.

25 Un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆ cuando se sustituye en un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, preferiblemente es un grupo hidroxialquilo de C₂₋₆ en el que el grupo hidroxilo y el oxígeno o el nitrógeno están separados por al menos dos átomos de carbono.

30 Como se usa aquí, "alquilo de C₁₋₆", como un grupo o parte de grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilo, 1-propilo; "alquilo de C₁₋₆" engloba radicales alquilo de C₁₋₄ y sus homólogos superiores que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y similares. De interés entre alquilo de C₁₋₆ es alquilo de C₁₋₄.

35 El término "alqueno de C₂₋₆", como un grupo o parte de grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, y similares. De interés entre alqueno de C₂₋₆ es alqueno de C₂₋₄.

40 El término "alquino de C₂₋₆", como un grupo o parte de grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, y similares. De interés entre alquino de C₂₋₆ es alquino de C₂₋₄.

45 Como se usa aquí anteriormente, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

El término halo es genérico para fluro, cloro, bromo y yodo.

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar situadas en cualquier resto de este tipo con tal de que sea químicamente estable.

50 Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, a no ser que se indique de otro modo. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable existe más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Siempre que se use en lo sucesivo, la expresión “compuestos de fórmula (I-a) o (I-b)”, o “los presentes compuestos”, o expresión similar, debe entenderse que incluye los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b), sus sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras.

5 Algunos de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) pueden contener uno o más centros de quiralidad, y pueden existir como formas estereoquímicamente isómeras. La expresión “formas estereoquímicamente isómeras”, como se usa aquí, define la totalidad de los compuestos posibles, formados por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b).

10 A no ser que se mencione o indique de otro modo, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como en mezcla entre sí, deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

15 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos e intermedios como se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión “estereoisómeramente puro” se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro); de modo más particular, los compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% a 100%, de modo aún más particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% a 100% y de modo muy particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puros” deben entenderse de manera similar, pero haciendo relación entonces al exceso enantiomérico, o respectivamente al exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

25 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos e intermedios de esta invención pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando bases estacionarias quirales. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras pueden derivarse también de las formas isómeras estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal de que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

30 Los racematos diastereoméricos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación físicos apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

40 Para algunos de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b), o sus sales, y los intermedios usados en la preparación de los mismos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

45 La presente invención tiene también por objeto incluir todos los isótopos de átomos que existen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, halógeno o alquilo de C₁₋₄) se produce más de una vez en cualquiera de los constituyentes, cada una de las definiciones es independiente.

50 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) son aquellas en las cuales el ión de carga opuesta es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases, que no son farmacéuticamente aceptables, también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

55 Debe entenderse que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables como se mencionan aquí anteriormente comprenden las formas de sales de adición de ácidos y de bases terapéuticamente activas no tóxicas que los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) pueden formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tales ácidos apropiados. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por

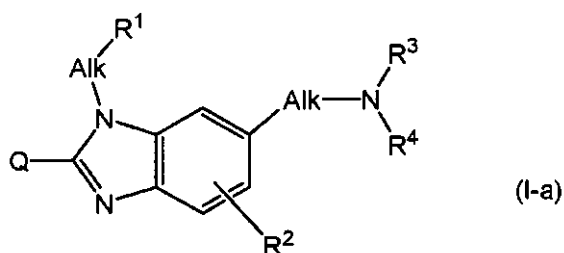
ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

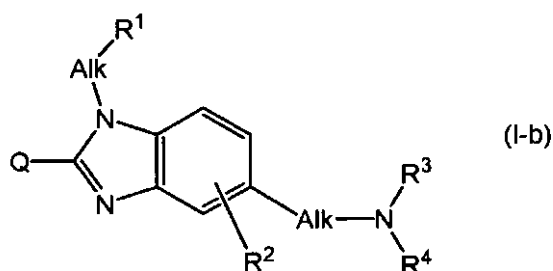
Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) que contienen un protón ácido pueden convertirse también en sus formas de sales de adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. La expresión sal de adición, como se usa aquí anteriormente, comprende también los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) pueden existir también en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a):

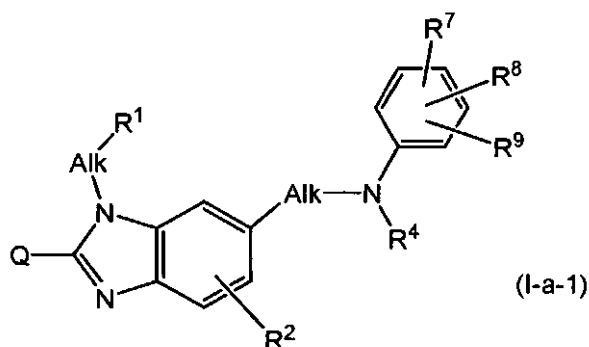


Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-b):

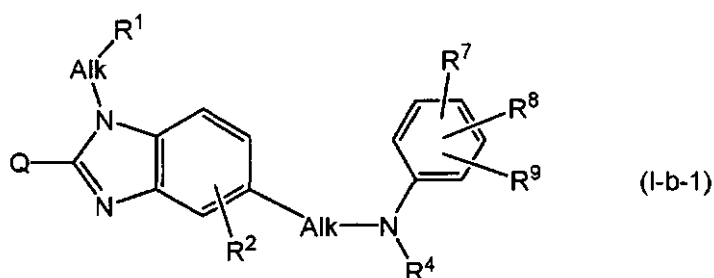


En (I-a) o (I-b) Q, Alk, R¹, R², R³, R⁴ son como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o de cualquiera de los subgrupos especificados aquí.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-1):



Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-b-1):



5 En (I-a-1) y (I-b-1) Q, Alk, R¹, R² y R⁴ son como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados aquí; y

R⁷, R⁸, R⁹ independientemente entre sí, tienen los mismos significados que los sustituyentes en Ar² como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o de cualquiera de los subgrupos de los mismos.

10 Se entenderá que los subgrupos definidos anteriormente de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-a-1), (I-b-1), así como cualquier otro subgrupo definido aquí, también comprenden cualesquiera sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

En (I-a-1) y (I-b-1) los radicales

- 15 (a) R⁷, R⁸, R⁹, preferible e independientemente entre sí, son alquilo de C₁₋₆ o R^{5b}-O-alquilo de C₁₋₆; y R⁸ y/o R⁹ también pueden ser hidrógeno; o
- (b) R⁷, R⁸ más preferible e independientemente entre sí, son alquilo de C₁₋₆ o R^{5b}-O-alquilo de C₁₋₆; y R⁹ es hidrógeno; o
- (c) R⁷, R⁸ son todavía más preferiblemente alquilo de C₁₋₆ y R⁹ es hidrógeno; o
- (d) R⁷ es alquilo de C₁₋₆, R⁸ es R^{5b}-O-alquilo de C₁₋₆ y R⁹ es hidrógeno.

20 En (a) - (d), R^{5b} es como se define en las definiciones de los compuestos según la invención o cualquiera de los subgrupos de los mismos.

Los subgrupos I de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) son aquellos compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) especificados aquí, en los que uno o ambos radicales Alk es etileno o metileno, más en particular en los que uno o ambos radicales Alk es metileno.

25 (i) R¹ es piridilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo de C₁₋₆;

(j) R¹ es piridilo sustituido con hidroxilo y alquilo de C₁₋₆.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) en los que Alk es metileno y R¹ es como se especifica anteriormente en (i) - (j).

30 Los subgrupos VI de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) son aquellos compuestos de fórmula (I-a) o (I-b), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) especificados aquí en los que

- (a) R^{5b} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , o Ar^1 alquilo de C_{1-6} ; o
- (b) R^{5b} es hidrógeno.

Ar^1 es fenilo o fenilo sustituido con 1 o más, tal como 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , polihaloalquilo de C_{1-6} , y alquilo de C_{1-6} .

5 Realizaciones de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o compuestos que pertenecen a cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) especificados aquí, en los que uno o más de Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 sustituyentes, o con 1, 2 sustituyentes seleccionados de aquellos mencionados en la definición de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos.

10 Los subgrupos IX de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) especificados aquí, tales como los subgrupos mencionados anteriormente, en los que

15 (a) uno o más de Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes, o con hasta 2 sustituyentes, o con un sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , polihaloalquilo de C_{1-6} , aminoalquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , aminosulfonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, alquil C_{1-6} Carbonilo, mono- o di(alquil C_{1-6})amino y alcocarbonilo de C_{1-6} ; o

(b) uno o más de Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes, o con hasta 2 sustituyentes, o con un sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de C_{1-6} , trifluorometilo, alquilo de C_{1-6} , mono- y di(alquil C_{1-4})amino; o

20 (c) uno o más de Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes, o con hasta 2 sustituyentes, o con un sustituyente, seleccionado de halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , trifluorometilo y alquilo de C_{1-6} ; o

25 (d) uno o más Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes, o con hasta 2 sustituyentes, o con un sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , trifluorometilo y alquilo de C_{1-6} ; o

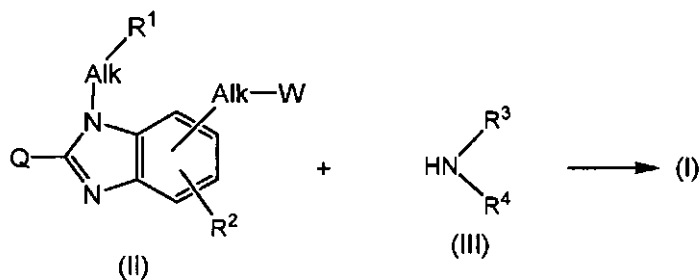
(e) uno o más de Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes, o con hasta 2 sustituyentes, o con un sustituyente, seleccionado de halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} y alquilo de C_{1-6} ; o

(f) uno o más de Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes, o con hasta 2 sustituyentes, o con un sustituyente, seleccionado de halo y alquilo de C_{1-6} .

30 Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) en los que uno o más de Ar^1 es fenilo.

Ciertas realizaciones de esta invención son grupos de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o subgrupos de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) como se especifican aquí en los que los radicales que contienen Ar^2 en R^4 son como se especifica en (a) - (f) en un párrafo previo.

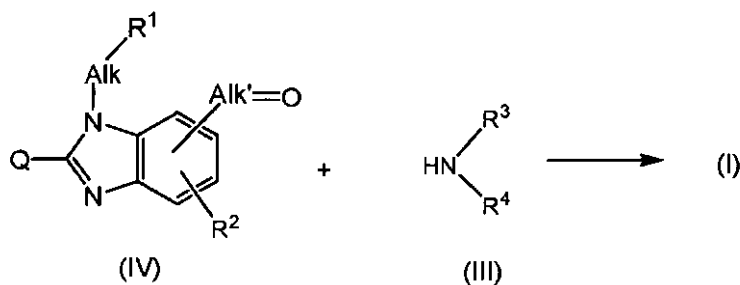
35 Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o cualquiera de los subgrupos de los mismos se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado bencimidazólico de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) como en el siguiente esquema de reacción.



40 En este esquema, Q, Alk, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los significados definidos anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o de cualquiera de los subgrupos de los mismos. W es un grupo saliente apropiado, tal como tosilato, mesilato o halo, preferiblemente es cloro o bromo. Las reacciones de estos esquemas se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, de potasio o de cesio; o una base orgánica tal como trietilamina, por ejemplo.

triethylamina. Los disolventes adecuados para esta reacción son, por ejemplo, éteres, por ejemplo THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, CHCl_3 , tolueno, disolventes apróticos polares tales como as DMF, DMSO, DMA y similares.

5 Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) también se pueden preparar vía un procedimiento de aminación reductora partiendo de un aldehído o cetona de fórmula (IV) en la que Alk' tiene el mismo significado del radical Alk, pero carece de un átomo de hidrógeno. El intermedio (IV) se hace reaccionar con la amina (III) en presencia de un agente reductor tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble o un hidruro tal como un borohidruro, por ejemplo cianoborohidruro de sodio. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, o un éter, por ejemplo THF o dioxano.



10

Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) se pueden convertir entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica, que comprenden las descritas aquí en lo sucesivo.

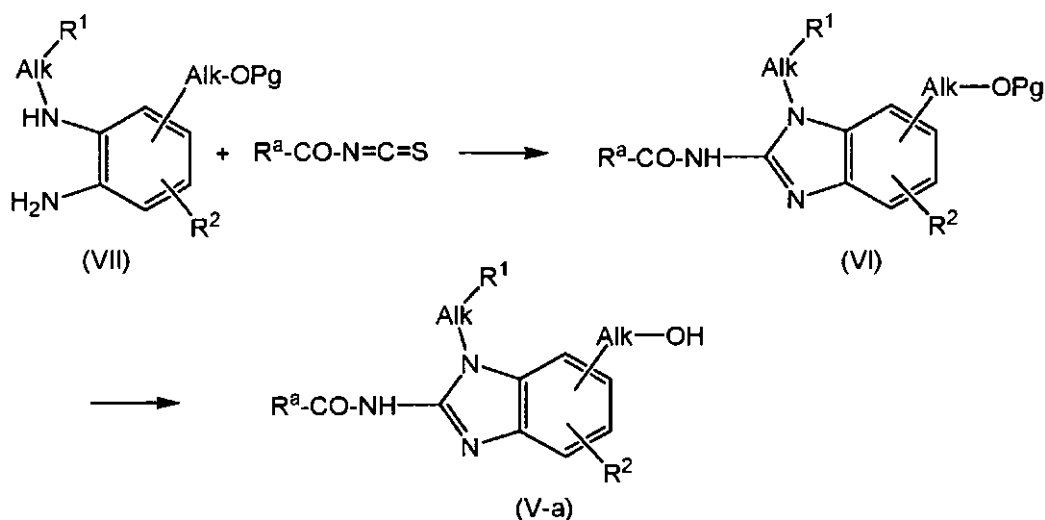
15 Los grupos ciano se pueden reducir a grupos aminometileno, que se pueden alquilar. Los grupos hidroxicarbonilo se pueden esterificar a grupos alquil C_{1-4} -oxicarbonilo, o viceversa, y estos últimos se pueden hidrolizar para obtener los primeros.

Un número de los intermedios usados para preparar los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) son compuestos conocidos o son análogos de compuestos conocidos, que se pueden preparar siguiendo modificaciones de metodologías conocidas en la técnica fácilmente accesibles a la persona experta. Un número de preparaciones de intermedios se da en los sucesivo en cierto modo con más detalle.

20 Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar a partir de los benzimidazoles correspondientes sustituidos con hidroxialquilo de fórmula (V) haciendo reaccionar estos últimos con un agente introductor de grupos salientes adecuado, tal como un agente halogenante, por ejemplo SOCl_2 , con lo que el grupo hidroxialquilo se convierte en el grupo haloalquilo correspondiente.



25 Los intermedios (V) en los que Q es alquil C_{1-6} -carbonilamino, representándose dichos intermedios por la fórmula (V-a), se pueden obtener condensando tiocianato de alquil C_{1-6} -carbonilo con un derivado diaminobencénico (VII) en el que Pg es un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo bencilo o un grupo trialquilsililo tal como dimetil t.butilsililo. El grupo protector en el derivado benzimidazólico (VI) así obtenido se elimina después de la reacción de condensación, o se puede eliminar en una etapa posterior de los procedimientos de síntesis.



Los intermedios (V) en los que Q es hidroxilo se pueden obtener condensando un reactivo W-CO-W, en el que W es un grupo saliente tal como los grupos salientes definidos anteriormente, o imidazol o anillo similar que puede funcionar como un grupo saliente, con un derivado diaminobencénico (VII). El grupo protector en el grupo hidroxilo se elimina después de la reacción de condensación, o se puede eliminar en una etapa posterior de los procedimientos de síntesis. Los derivados 2-hidroxibenzimidazólicos así obtenidos se pueden eterificar a los derivados 2-alkil C₁₋₆-oxibenzimidazólicos correspondientes con un haluro o sulfato de alquilo de C₁₋₆. El grupo 2-hidroxilo también se puede convertir en los análogos benzimidazólicos 2-W-sustituidos correspondientes en los que W nuevamente es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro o bromo, y el producto así obtenido se puede convertir en los análogos de 2-ciano-benzimidazol mediante una reacción de sustitución con un cianuro, por ejemplo con cianuro de sodio o de potasio.

Los intermedios (V) en los que Q es carboxilo se pueden obtener condensando un derivado de ácido oxálico W-COCO-W con un derivado diaminobencénico (VII), en el que W es un grupo saliente tal como los grupos salientes definidos anteriormente, o uno de W también puede ser un grupo alcoxi de C₁₋₆. También aquí, el grupo protector en el grupo hidroxilo se elimina después de la reacción de condensación, o se puede eliminar en una etapa posterior de los procedimientos de síntesis. Los derivados 2-carboxilbenzimidazólicos así obtenidos se pueden esterificar a los derivados 2-alkil C₁₋₆-oxicarbonilbenzimidazólicos correspondientes, por ejemplo mediante reacción con un alcohol en presencia de un agente deshidratante tal como cloruro de sulfonilo. El grupo 2-alkil C₁₋₆-oxicarbonilo se puede convertir en los grupos 2-aminocarbonilo, 2-alkil C₁₋₆-aminocarbonilo o 2-dialquil C₁₋₆-aminocarbonilo correspondientes mediante reacción del éster con amoníaco o una mono- o di-alkil C₁₋₆-amina. Los intermedios (V) en los que Q es trifluorometilo se pueden obtener de manera similar condensando (VII) con cloruro o bromuro de ácido trifluoroacético.

Los intermedios de fórmula (IV) se pueden obtener a partir de los alcoholes de fórmula (VIII) mediante una reacción de oxidación con un oxidante suave, por ejemplo con MnO₂.



Los compuestos de la fórmula (I-a) o (I-b) se pueden convertir en las formas correspondientes de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo por lo general haciendo reaccionar el material de partida de la fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender los peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo,

por ejemplo hidroperóxido de t.butilo. Los solventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y las mezclas de tales solventes.

5 Formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros pueden separarse por métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.

10 Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) como se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en esta memoria son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I-a) o (I-b) que son suficientemente básicos o ácidos pueden convertirse en las formas de sal diastereómeras correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado, o respectivamente una base quiral. Dichas formas de sal diastereómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas con álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los
15 compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos
20 emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómicamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-a) o (I-b) como se especifica en esta memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) como se especifican en esta memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es
25 una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, estabilizar o reducir la infección viral, y en particular la infección por el virus de RSV, en individuos infectados o individuos que se encuentran en riesgo de ser infectados. En otro aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-a) o (I-b), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) como se
30 especifican en esta memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las
35 composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como ingrediente activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitarias adecuadas, particularmente para administración por vías oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su
40 facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disoluciones salina y de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Se incluyen asimismo preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos los cuales no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.
55

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una disolución. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación es adecuado para la administración de los presentes compuestos.
60

Así, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca, que comprende un compuesto de fórmula (I-a) o (I-b) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una disolución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

5 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria, como se usa en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, pastillas, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones inyectables o suspensiones, y similares, y múltiples segregados de las mismas.

10 Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) muestran propiedades antivirales. Las infecciones virales tratables usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones transportadas por orto- y paramixovirus, y en particular por el virus sincitial respiratorio (RSV) humano y bovino. Cierto número de los compuestos de esta invención son activos además contra cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semivida, AUC y valores pico aceptables, y ausencia de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular.

15 La actividad antiviral *in vitro* contra RSV de los presentes compuestos se estudió en un ensayo como se describe en la parte experimental de la descripción, y también puede demostrarse en un ensayo de reducción de la producción de virus. La actividad antiviral *in vivo* contra RSV de los presentes compuestos puede demostrarse en un modelo de ensayo que usa ratas del algodón como se describe en Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

20 Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, particularmente una infección de RSV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular el virus sincitial respiratorio.

25 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden usarse por lo tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados con virus, o a individuos propensos a infecciones virales, de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección de RSV.

30 La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente infección de RSV.

35 La presente invención se refiere además a un método para tratar a un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que está en riesgo de infección por un virus, en particular por el RSV, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I-a) o (I-b), como se especifican aquí, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b), como se especifican aquí.

40 En general se contempla que una cantidad antiviral eficaz diaria sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

45 La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (I-a) o (I-b) usado, de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y la condición física general del paciente particular, así como de cualquier otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad eficaz diaria mencionados anteriormente aquí son por lo tanto únicamente guías orientativas.

50 También, puede utilizarse como medicamento la combinación de otro agente antiviral y un compuesto de fórmula (I-a) o (I-b). Así, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I-a) o (I-b), y (b) otro compuesto antiviral, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento antiviral. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con interferón-beta o factor alfa de necrosis tumoral, a fin de tratar o prevenir infecciones de RSV.

Ejemplos

Los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar la presente invención y no limitarla a ellos. Las expresiones "compuesto a-11", "compuesto b-7", etc., usados en estos ejemplos se refieren a los mismos compuestos en las tablas.

5 Los compuestos se identificaron por LC/MS usando el equipo siguiente:

LCT: Ionización por electropulverización en modo positivo, modo de escaneo de 100 a 900 amu, Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA) 5 μ m, 3,9 x 150 mm); caudal 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% de acetato de amonio 6,5 mM + 15% de acetonitrilo; fase móvil B: 20% de acetato de amonio 6,5 mM + 80% de acetonitrilo) para hacer pasar un gradiente desde 100% de A durante 3 min hasta 100% de B en 5 min, 100% de B durante 6 min a 100% de A en 3 min, y equilibrar de nuevo con 100% de A durante 3 min).

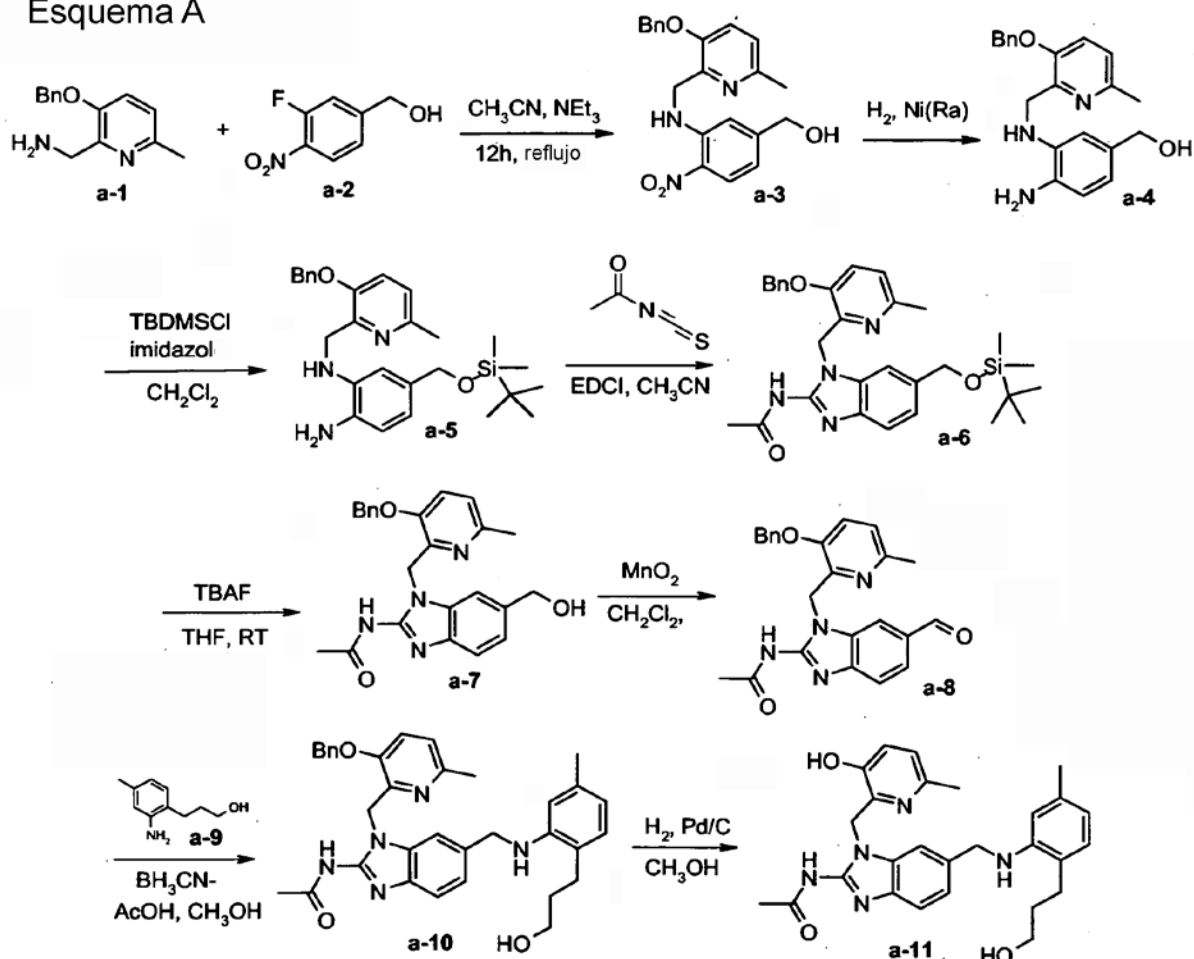
10

ZQ: Ionización por electropulverización en modos tanto positivo como negativo (pulsante), barriendo desde 100 a 1000 amu; Xterra RP C18 (Waters, Milford, MA) 5 μ m, 3,9 x 150 mm); caudal 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% de acetato de amonio 6,5 mM + 15% de acetonitrilo; fase móvil B: 20% de acetato de amonio 6,5 mM + 80% de acetonitrilo) para hacer pasar una condición de gradiente de 100% de A durante 3 min a 100% de B en 5 min, 100% de B durante 6 min a 100% de A en 3 min, y equilibrar de nuevo con 100% de A durante 3 min).

15

Ejemplo 1

Esquema A



20

Una mezcla de **a-2** (0,0292 moles), **a-1** (0,0438 moles) y NEt_3 (0,0584 moles) en CH_3CN (150 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (12,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /acetato de etilo (96/4); 20-45 μ m). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 5 g del intermedio **a-3** (45%).

Una mezcla de **a-3** (0,0081 moles) y níquel Raney (3 g) en CH₃OH (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se filtró sobre celita. La celita se lavó con CH₃OH. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 2,9 g del intermedio **a-4** (100%).

5 Se añadió en porciones cloruro de t-butildimetilsililo (TBDMSCl) (0,0062 moles) a una disolución de **a-4** (0,0057 moles) y NEt₃ (0,0085 moles) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se vertió en H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (97/3/0,1)). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,1 g del intermedio **a-5** (41%).

10 Una mezcla de **a-5** (0,0015 moles) e isotiocianato de acetilo (0,0017 moles) en CH₃CN (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió EDCI (0,0017 moles). La mezcla se agitó y se puso a reflujo durante 4 horas, se vertió en H₂O, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (97/3/0,1)). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,4 g) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,28 g del intermedio **a-6** (42%, punto de fusión: 206°C).

20 Se añadió gota a gota a temperatura ambiente TBAF (0,0019 moles) a una disolución de **a-6** (0,0006 moles) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en H₂O, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,3 g del intermedio **a-7** (100%).

Se añadió en porciones a temperatura ambiente MnO₂ (2,7 g) a una disolución de **a-7** (0,0006 moles) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,19 g del intermedio **a-8** (70%, punto de fusión: 225°C).

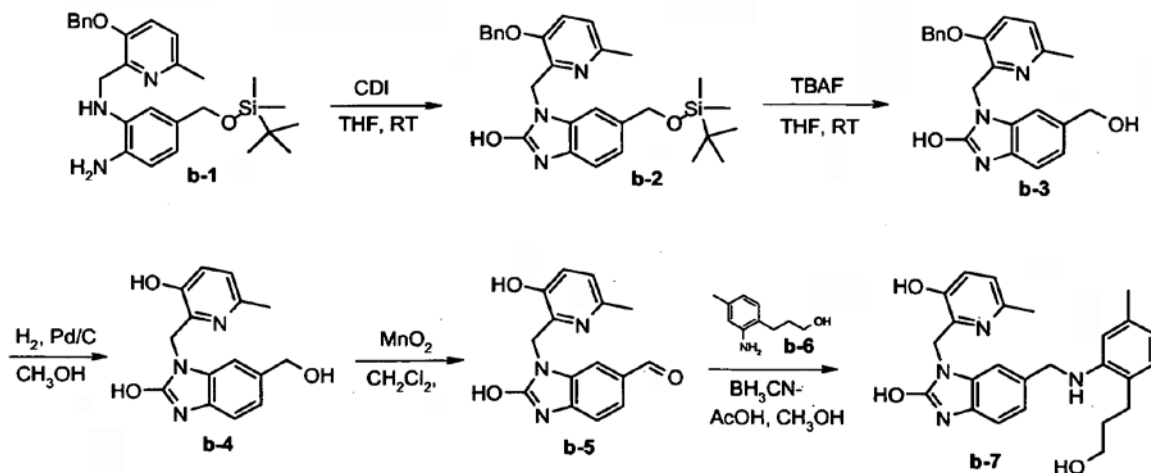
25 Se añadieron a temperatura ambiente CH₃CO₂H (5 gotas) y después BH₃CN⁻ en un soporte sólido (0,0009 moles) a una disolución de **a-8** (0,0004 moles) y **a-9** (0,0006 moles) en CH₃OH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se filtró y se enjuagó con CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10% en agua, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,4 g del intermedio **a-10** (100%). Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

30 Una mezcla de **a-10** (0,0005 moles) y Pd/C (0,1 g) en CH₃OH (20 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora a una presión de 3 bares, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₃OH/CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó. El residuo (0,23 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (90/10/0,5); 5 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,055 g) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,028 g del compuesto final **a-11** (23%, punto de fusión: 204°C).

35 Los compuestos **a-12**, **a-13**, **a-14**, **a-15**, **a-16**, **a-17** y **a-18**, enumerados en la tabla aquí más abajo, se prepararon siguiendo procedimientos análogos.

Ejemplo 2

Esquema B



Se añadió a temperatura ambiente N,N'-carbonil-diimidazol (0,0023 moles) a una disolución de **b-1** (0,0021 moles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se vertió en H₂O. Se añadió CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl en agua, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,1 g del intermedio **b-2** (100%).

5 Se añadió gota a gota a temperatura ambiente TBAF (0,0064 moles) a una disolución de **b-2** (0,0021 moles) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en H₂O, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (1 g) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,53 g del intermedio **b-3** (65%, punto de fusión: 185°C).

10 Una mezcla de **b-3** (0,0011 moles) y Pd/C (0,2 g) en CH₃OH (50 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora a una presión de 3 bares, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₂Cl₂/CH₃OH. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,31 g del intermedio **b-4** (95%).

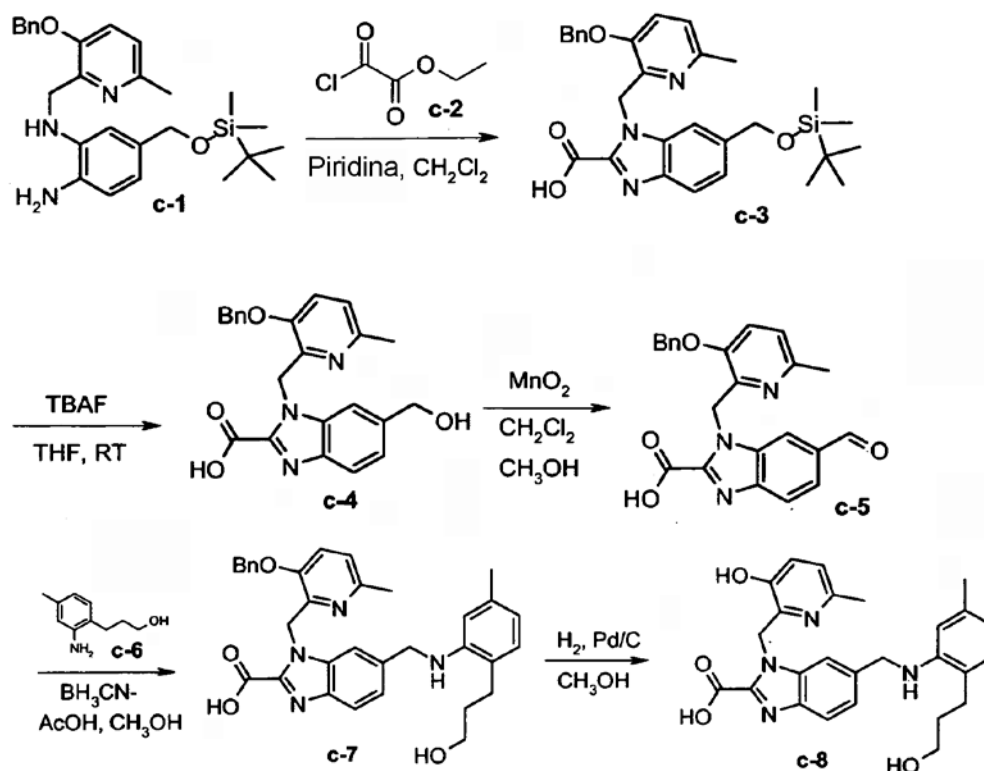
15 Se añadió a temperatura ambiente MnO₂ (3,2 g) a una mezcla de **b-4** (0,0011 moles) en CH₂Cl₂ (30 ml) y CH₃CO₂H (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₂Cl₂/CH₃OH. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,6 g del intermedio **b-5** (sal del ácido acético, 100%).

20 Se añadieron a temperatura ambiente CH₃CO₂H (10 gotas) y después BH₃CN en un soporte sólido (0,0026 moles) a una mezcla de **b-5** (0,0013 moles) y **b-6** (0,0019 moles) en CH₃OH (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₃OH. El filtrado se evaporó. El residuo (1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (96/4/0,5); 10 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,1 g) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,069 g del compuesto final **b-7** (12%, punto de fusión: 191°C).

25 Los compuestos **b-8**, **b-9**, **b-10**, **b-11**, **b-12**, **b-13**, **b-14** y **b-15**, enumerados en la tabla aquí más abajo, se prepararon siguiendo procedimientos análogos.

Ejemplo 3

Esquema C



30 Se añadió gota a gota **c-2** (0,0049 moles) a una disolución de **c-1** (0,0045 moles) y piridina (0,0067 moles) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (95/5/0,5)). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,44 g del intermedio **c-3** (19%).

Se añadió gota a gota a temperatura ambiente TBAF (0,0014 moles) a una disolución de **c-3** (0,0004 moles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en H₂O, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,3 g del intermedio **c-4** (100%).

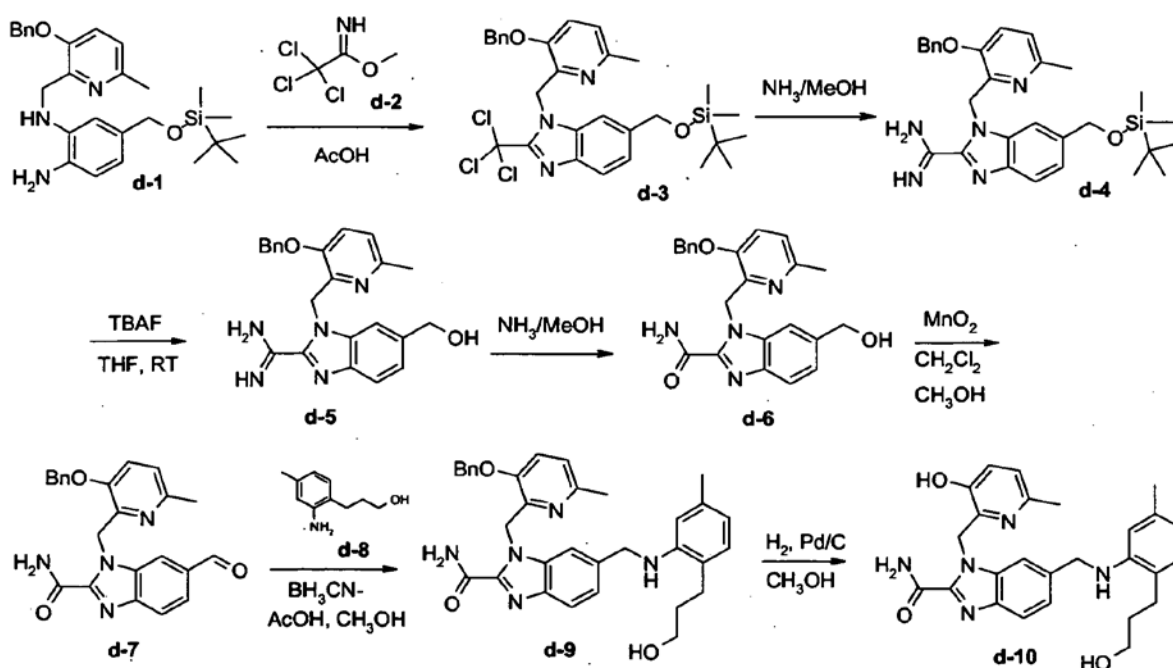
5 Se añadió en porciones a temperatura ambiente MnO₂ (2 g) a una disolución de **c-4** (0,0004 moles) en CH₂Cl₂ (30 ml) y CH₃OH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₂Cl₂/CH₃OH. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,19 g del intermedio **c-5** (100%). Esta fracción se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

10 Se añadieron CH₃CO₂H (5 gotas) y después BH₃CN⁻ en un soporte sólido (0,0009 moles) a una mezcla de **c-5** (0,0004 moles) y **c-6** (0,0007 moles) en CH₃OH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se filtró, y se enjuagó con CH₂Cl₂/CH₃OH. El filtrado se evaporó. El residuo (0,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (93/7/0,5); 10 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,11 g del intermedio **c-7** (42%).

15 Una mezcla de **c-7** (0,0001 moles) y Pd/C (0,02 g) en CH₃OH (15 ml) y THF (3 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 6 horas a presión atmosférica, y después se filtró sobre celita. La celita se enjuagó con CH₃OH. El filtrado se evaporó. El residuo (0,07 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (85/14/1); 5 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,01 g del compuesto final **c-8** (14%).

Ejemplo 4

20 Esquema D



25 Se añadió en porciones **d-2** (0,0071 moles) a una disolución de **d-1** (0,0064 moles) en ácido acético (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en hielo, se basificó con K₂CO₃, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 4,6 g del intermedio **d-3** (100%).

Una mezcla de **d-3** (0,0025 moles) en una disolución de NH₃/CH₃OH 7 N (20 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, produciendo 1,5 g del intermedio **d-4** (100%).

30 Se añadió gota a gota a temperatura ambiente TBAF (0,0087 moles) a una disolución de **d-4** (0,0029 moles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se saturó con K₂CO₃, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,5 g del intermedio **d-5** (100%).

Una mezcla de **d-5** (0,0037 moles) en NH₃/CH₃OH 7 N (20 ml) se agitó a 120°C durante 36 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (1,9 g) se purificó

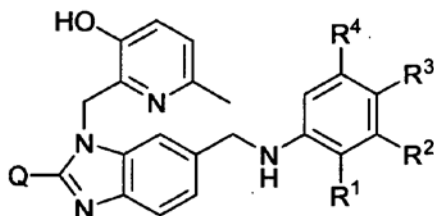
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, rendimiento: 0,14 g del intermedio **d-6** (27%).

5 Se añadió en porciones MnO₂ (4,7 g) a una mezcla de **d-6** (0,0011 moles) en CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se filtró sobre una almohadilla de celita. La celita se lavó con CH₂Cl₂/CH₃OH. El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo 0,42 g del intermedio **d-7** (90%).

10 Se añadieron ácido acético (7 gotas) y BH₃CN⁻ en un soporte sólido (0,0021 moles) a una mezcla de **d-7** (0,001 moles) y **d-8** (0,0015 moles) en CH₃OH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se filtró, y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (0,75 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, rendimiento: 0,26 g del intermedio **d-9** (46%).

15 Una mezcla de **d-9** (0,0002 moles) y Pd/C al 10% (0,02 g) en CH₃OH (10 ml) se hidrogenó durante 1 hora a presión atmosférica, y después se filtró sobre una almohadilla de celita. La celita se lavó con CH₃OH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (0,14 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 84/16/1,6; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,084 g) se cristalizó en 2-propanol/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,061 g del compuesto final **d-10** (62%, punto de fusión: 216°C).

La siguiente tabla enumera compuestos que se prepararon según una cualquiera de los ejemplos anteriores.



20

Comp. nº	Q	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pEC ₅₀	P.f. (°C)	LCMS (MH ⁺)
a-11						8,4	204	474
b-7						7,75	191	433
c-8						6,3		461
b-8						6,1		419
b-9						4		429-433
b-10						4		375
b-11						4		385
b-12						5,65		440
b-13						5,45		389
b-14 de referencia						4		474

Comp. nº	Q	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pEC ₅₀	P.f. (°C)	LCMS (MH ⁺)
b-15	HO---					4		432
a-12						7,9		460
a-13						6,7		470-474
a-14						5,8		416
a-15						6,4		426
a-16						7,2		430
a-17 de referencia						6,05		515
a-18						6,25		473
d-10						6,2	216	460

La línea discontinua en los radicales dados en la tabla anterior representa el enlace mediante el cual el radical está enlazado al resto de la molécula.

Ejemplo 4: Identificación in vitro en busca de la actividad frente al virus sincitial respiratorio

5 El porcentaje de protección contra la citopatología usada por virus (actividad antiviral o CE_{50}) alcanzado por los compuestos ensayados y su citotoxicidad (CC_{50}) se calculan ambos a partir de curvas de respuesta frente a la dosis. La selectividad del efecto antiviral se representa por el índice de selectividad (SI), calculado dividiendo la CC_{50} (dosis citotóxica para 50% de las células) entre la CE_{50} (actividad antiviral para 50% de las células).

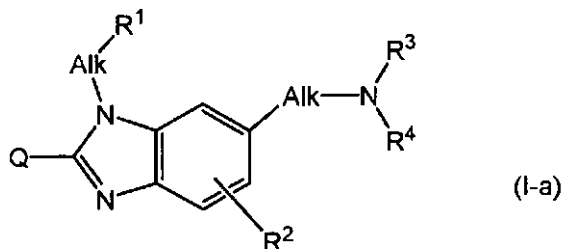
10 Se usaron ensayos colorimétricos automáticos basados en tetrazolio para la determinación de los valores de CE_{50} y CC_{50} de los compuestos de ensayo. Bandejas de microtitulación de plástico de 96 pocillos y fondo plano se llenaron con 180 μ l de Medio Basal de Eagle, complementado con 5% de FCS (0% para FLU) y tampón Hepes 20 mM. Subsiguientemente, se añadieron disoluciones madre (7,8 x concentración de ensayo final) de los compuestos en volúmenes de 45 μ l a una serie de pocillos triplicados, a fin de permitir una evaluación simultánea de sus efectos sobre células infectadas con virus y falsamente infectadas. Se realizaron 5 diluciones al quíntuplo directamente en las bandejas de microtitulación usando un sistema robot. En cada ensayo se incluyeron controles de virus sin tratar, y controles de células HeLa. Se añadieron aproximadamente 100 TCID₅₀ de Virus Respiratorio Sincitial a dos de las tres filas en un volumen de 50 μ l. Se añadió el mismo volumen de medio a la tercera fila para medir la citotoxicidad de los compuestos a las mismas concentraciones que las usadas para medir la actividad antiviral. Después de dos horas de incubación, se añadió una suspensión (4×10^5 células/ml) de células HeLa a todos los pocillos en un volumen de 50 μ l. Los cultivos se incubaron a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂. Siete días después de la infección, se examinaron espectrofotométricamente la citotoxicidad y la actividad antiviral. Se añadieron a cada pocillo de la bandeja de microtitulación 25 μ l de una disolución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). Las bandejas se incubaron posteriormente a 37°C durante 2 horas, después de lo cual se retiró el medio de cada copa. La solubilización de los cristales de formazano se consiguió añadiendo 100 μ l de 2-propanol. La disolución completa de los cristales de formazano se obtuvo después que las bandejas se colocaron sobre un agitador de placas durante 10 min. Finalmente, las absorbancias se leyeron en un fotómetro de 8 canales controlado por ordenador (Multiskan MCC, Flow Laboratories) a dos longitudes de onda (540 y 690 nm). La absorbancia medida a 690 nm se sustrajo automáticamente de la absorbancia a 540 nm, a fin de eliminar los efectos de la absorción inespecífica.

25 Los resultados de este ensayo se dan en la tabla anterior.

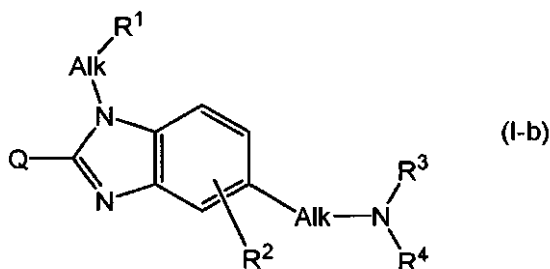
30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



5 o la fórmula



una sal de adición o una forma esteroquímicamente isómera de los mismos, en las que

Q es hidroxilo, alquil C₁₋₆-carbonil-amino, carboxilo;

cada Alk representa independientemente alcanodiilo de C₁₋₆;

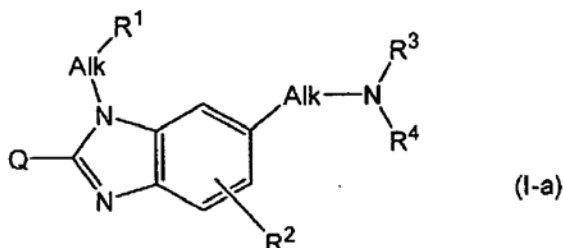
10 R¹ es piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo de C₁₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R³ es hidrógeno y R⁴ es Ar²;

15 Ar² es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonil-amino, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, ciano, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, fenilo, hidroxilo-alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, fenoxi, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a):



20

en la que Q, R¹, Alk y R², R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es piridilo sustituido con hidroxilo y alquilo de C₁₋₆.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada Alk es metileno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R² es hidrógeno.

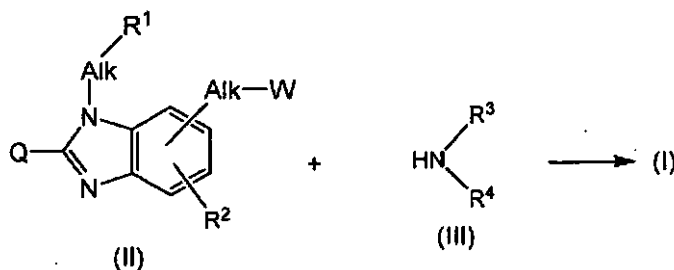
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Ar² es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, y alquil C₁₋₆-Oxi.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.

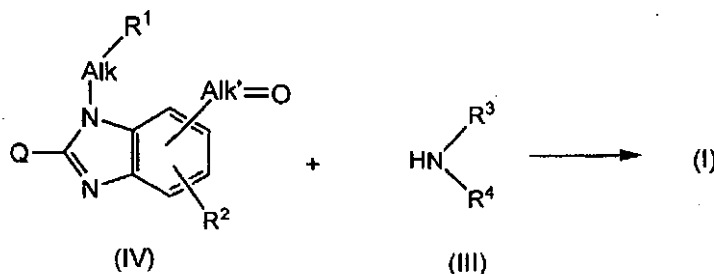
9. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho procedimiento:

10 (a) hacer reaccionar un derivado de bencimidazol de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) como en el siguiente esquema de reacción:



en el que W es un grupo saliente apropiado;

15 (b) llevar a cabo un proceso de aminación reductora partiendo de un aldehído o cetona de fórmula (IV) en la que Alk' tiene el mismo significado del radical Alk, pero carece de un átomo de hidrógeno, intermedio (IV) el cual se hace reaccionar con la amina (III) en presencia de un agente reductor:



en el que, en los esquemas anteriores, Q, Alk, R1, R2, R3, R4 tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 anteriores;

20 (c) convertir un compuesto de fórmula (I) en su forma de sal mediante tratamiento con una base o ácido, o por el contrario, convertir una forma de sal de un compuesto de fórmula (I) en su forma libre mediante tratamiento con un ácido o base.