

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 476**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/538** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2012 E 12787847 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2776416**

54 Título: **Compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**10.11.2011 GB 201119538**

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

**29.04.2016**

73 Titular/es:

**RE:VIRAL LTD. (100.0%)  
16 St. Martin's Le Grand  
London EC1A 4EN, GB**

72 Inventor/es:

**COCKERILL, STUART;  
PILKINGTON, CHRISTOPHER;  
LUMLEY, JAMES;  
ANGELL, RICHARD y  
MATHEWS, NEIL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 568 476 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos farmacéuticos

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol y a su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por el virus respiratorio sincitial (VRS).

### 10 **Antecedentes de la invención**

El VRS es un virus de ARN monocatenario de hebra negativa de la familia Paramyxoviridae. El VRS es transmitido fácilmente mediante las secreciones desde una persona infectada a través de las superficies, o en una transferencia de mano a mano. Al contrario que la gripe, no es transmitido por pequeñas partículas aerosolizadas. Después de una inoculación con éxito, el periodo de incubación es de entre cuatro y seis días, tiempo durante el cual el virus se disemina desde la nasofaringe hacia el tracto respiratorio inferior mediante la fusión de las células infectadas con las no infectadas y mediante el desprendimiento del epitelio necrótico. En los bebés, acoplado con un aumento en la secreción de mucus y un edema, esto puede dar lugar a un taponamiento mucoso que provoca una hiperdistensión y el colapso del tejido pulmonar distal, indicativo de una bronquiolitis. La hipoxia es habitual y la capacidad de alimentarse a menudo se ve deteriorada debido al distrés respiratorio. En la neumonía por VRS, la infiltración inflamatoria de las vías aéreas consiste en linfocitos mononucleares y está más generalizada, con una implicación de los bronquiolos, los bronquios y los alveolos. Se ha averiguado que la duración y el grado de diseminación vírica están correlacionados con los signos clínicos y la gravedad de la enfermedad.

El VRS es la principal causa de infecciones graves del tracto respiratorio en bebés y en niños pequeños en todo el mundo. La mayor mortalidad y morbilidad se produce en aquellos nacidos prematuramente y en aquellos con una enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, aunque muchos bebés hospitalizados por una infección por el VRS están por lo demás sanos. Una infección grave por el VRS en la infancia puede dar lugar a muchos años de sibilancias recurrentes y está relacionada con el posterior desarrollo de asma.

El VRS también es la principal causa de morbilidad y mortalidad entre los ancianos y en niños y adultos inmunocomprometidos, así como en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

El VRS tiene una incidencia estacional; es muy predecible y aparece en los inviernos de ambos hemisferios, desde septiembre hasta mayo en Europa y en Norteamérica, con un pico en diciembre y en enero, y puede aparecer a lo largo de todo el año en los países tropicales. Afecta al > 90 % de los bebés y los niños jóvenes a una edad de dos años, y como inmunidad natural tiene una vida corta; muchos serán re infectados cada año. Como con la gripe, en los ancianos el VRS provoca alrededor del 10 % de las hospitalizaciones invernales, con una mortalidad asociada del 10 %.

El actual tratamiento anti-VRS implica el uso de un anticuerpo monoclonal contra el VRS, denominado palivizumab. Dicho uso del palivizumab es más profiláctico que terapéutico en el tratamiento del VRS. Aunque este anticuerpo a menudo es eficaz, su uso está restringido a bebés prematuros y a bebés con un elevado riesgo. De hecho, su limitada utilidad significa que no está disponible para muchas personas que necesitan un tratamiento anti-VRS. Existe por lo tanto una urgente necesidad de alternativas eficaces al tratamiento anti-VRS existente.

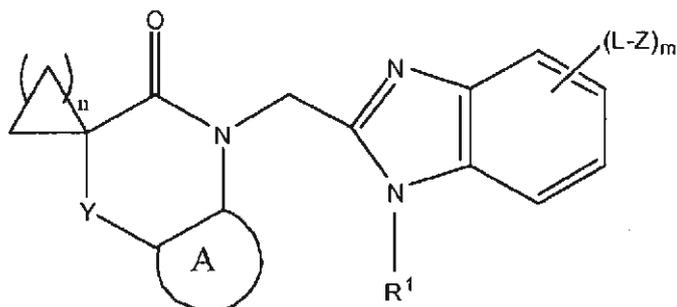
Además, se han propuesto muchos compuestos como inhibidores del VRS, incluyendo compuestos basados en bencimidazol. Por ejemplo, K D Combrink et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007), 4784 - 4790 desvelan el compuesto BMS-433771 y variantes del mismo. Algunos compuestos basados en bencimidazol adicionales se divulgan en el documento WO-02/062290, en el documento WO-03/053344 y en el documento WO-10/103306.

### 55 **Sumario de la invención**

Ahora se ha averiguado que una nueva serie de bencimidazoles son activos como inhibidores del VRS. Los compuestos poseen unas propiedades lipófilas reducidas, una farmacocinética y unas propiedades toxicológicas ventajosas y pueden ser fácilmente formulados para su uso farmacéutico.

60 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es un bencimidazol de fórmula (I):

Fórmula (I)



en la que:

- 5 - A es un arilo de entre 5 y 12 miembros o un heteroarilo de entre 5 y 12 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido;
- Y es un enlace sencillo,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-X-$ ,  $-CH_2X-$  o  $-XCH_2-$ ;
- X es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^2)-$ ,  $>C=O$ ,  $>S(=O)$ ,  $>S(=O)_2$ ,  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-N(R^2)-C(=O)-$  o  $-C(=O)-N(R^2)-$ ;
- cada L es independientemente un enlace sencillo, alquileo  $C_{1-3}$ , alquenileno  $C_{2-3}$  o alquinileno  $C_{2-3}$ ;
- 10 - R<sup>1</sup> es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido;
- cada Z es independientemente  $-N(R^2)_2$ ,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-S(=O)R^2$ ,  $-S(=O)_2R^2$ ;
- cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo o  $C_{2-6}$ alquinilo, en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están sin sustituir o sustituidos;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- n es 1, 2 o 3; y
- 15 - p es 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Descripción detallada de la invención

20 Cuando cualquier grupo, anillo, sustituyente o fracción definido en el presente documento está sustituido, está típicamente sustituido por Q según se define a continuación.

25 Un grupo o fracción  $C_{1-6}$  alquilo es lineal o ramificado. Un grupo  $C_{1-6}$  alquilo es típicamente un grupo  $C_{1-4}$  alquilo o un grupo  $C_{4-6}$ alquilo. Algunos ejemplos de grupos y fracciones  $C_{1-6}$  alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo (es decir 3-metilbut-1-ilo), t-pentilo (es decir 2-metilbut-2-ilo), neopentilo (es decir 2,2-dimetilpropan-1-ilo), n-hexilo, i-hexilo (es decir 4-metilpentan-1-ilo), t-hexilo (es decir 3-metilpentan-3-ilo) y neopentilo (es decir 3,3-dimetilbutan-1-ilo). Para evitar dudas, cuando haya presentes dos fracciones alquilo en un grupo, las fracciones alquilo pueden ser iguales o diferentes. Un grupo  $C_{1-6}$  alquilo está sin sustituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q según se define a continuación. Por ejemplo, un grupo  $C_{1-6}$  alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 grupos Q según se define a continuación.

35 Q es halo, nitro,  $-CN$ , OH,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ hidroxialquilo,  $C_{1-6}$ alquiltio,  $C_{1-6}$ haloalquilo,  $C_{1-4}$ haloalcoxi,  $-CO_2R''$ ,  $-NR''_2$ ,  $-SR''$ ,  $-S(=O)R''$ ,  $-S(=O)_2R''$ ,  $C_3-C_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de entre 5 y 10 miembros, arilo de entre 5 y 12 miembros o heteroarilo de entre 5 y 12 miembros, en los que cada R'' se selecciona independientemente entre H,  $C_{1-6}$ alquilo, cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo de entre 5 y 10 miembros, arilo de entre 5 y 12 miembros y heteroarilo de entre 5 y 12 miembros.

40 Un grupo o fracción  $C_{1-3}$  alquileo es un grupo o fracción hidrocarbonado alifático divalente saturado lineal o ramificado sin sustituir o sustituido, que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen grupos y fracciones metileno, etileno, n-propileno e i-propileno y. Cuando el grupo alquileo está sustituido, está típicamente sustituido por un grupo Q como se ha definido anteriormente.

45 Un grupo  $C_{2-6}$  alquenilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado sin sustituir o sustituido con entre dos y seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace  $sp^2$  carbono-carbono. Un grupo alquenilo puede tener una orientación "cis" o "trans", o alternativamente una orientación "E" o "Z". Típicamente es un grupo  $C_{2-4}$  alquenilo o un grupo  $C_{4-6}$ alquenilo. Algunos ejemplos incluyen etilenilo o vinilo ( $-CH=CH_2$ ) y alilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ). Cuando el grupo alquenilo está sustituido, está típicamente sustituido por un grupo Q como se ha definido anteriormente.

50 Un grupo o fracción  $C_{2-3}$  alquenileno es un grupo o fracción hidrocarbonado alifático divalente insaturado lineal o ramificado que contiene dos o tres átomos de carbono con al menos un doble enlace  $sp^2$  carbono-carbono. Un grupo

alqueniлено puede tener una orientación "cis" o "trans", o alternativamente una orientación "E" o "Z". Algunos ejemplos incluyen grupos y fracciones  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ .

5 Un grupo  $\text{C}_{2-6}$  alquinilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado sin sustituir o sustituido con entre dos y seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Típicamente es un grupo  $\text{C}_{2-4}$  alquinilo o un grupo  $\text{C}_{4-6}$  alquinilo. Un grupo alquinilo puede tener una orientación "cis" o "trans", o alternativamente una orientación "E" o "Z". Algunos ejemplos incluyen etinilo ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) o propinilo (propargilo,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ). Cuando un grupo alquinilo está sustituido, está típicamente sustituido por uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente

10 Un grupo  $\text{C}_{2-3}$  alquinileno es un grupo o fracción hidrocarbonado alifático divalente insaturado lineal que contiene dos o tres átomos de carbono con un triple enlace sp carbono-carbono. Un grupo alquinileno puede tener una orientación "cis" o "trans", o alternativamente una orientación "E" o "Z". Algunos ejemplos incluyen grupos y fracciones  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ .

15 Un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi es lineal o ramificado. Típicamente es un grupo  $\text{C}_{1-4}$  alcoxi, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi. Un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi está sin sustituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q según se ha definido.

20 Un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquiltio es lineal o ramificado. Típicamente es un grupo  $\text{C}_{1-4}$  alquiltio, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, propiltio, i-propiltio, n-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio o *terc*-butiltio. Un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquiltio está sin sustituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q según se ha definido.

25 Un grupo halógeno o halo es F, Cl, Br o I. Preferentemente es F, Cl o Br. Un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquilo que está sustituido por halógeno puede denominarse " $\text{C}_{1-6}$ haloalquilo", que significa un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos están sustituidos por halo. De forma análoga, un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi sustituido por halógeno puede denominarse " $\text{C}_{1-6}$ haloalcoxi", que significa un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi como se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos están sustituidos por halo. Típicamente,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquilo o  $\text{C}_{1-6}$  haloalcoxi están sustituidos con 1, 2 o 3 de dichos átomos de halógenos. Algunos grupos haloalquilo y haloalcoxi incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi tales como  $-\text{CX}_3$  y  $-\text{OCX}_3$  en los que X es un halógeno, por ejemplo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  y  $-\text{OCCl}_3$ .

30 Un grupo  $\text{C}_{1-6}$  hidroxialquilo es un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido por uno o más grupos OH. Típicamente, está sustituido con uno, dos o tres grupos OH. Preferentemente, está sustituido con un único grupo OH.

35 Un grupo arilo de entre 5 y 12 miembros es un grupo carbocíclico aromático que contiene entre 5 y 12 átomos de carbono, por ejemplo, entre 6 y 10 átomos de carbono, tal como 6 o 10 átomos de carbono. Es un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado en el que un anillo aromático está condensado con otro anillo carbocíclico aromático. Algunos ejemplos de un grupo arilo de entre 5 y 12 miembros incluyen fenilo y naftalenilo. Cuando está sustituido, un grupo arilo está típicamente sustituido por  $\text{C}_{1-4}$  alquilo o por un grupo Q como se ha definido anteriormente, por ejemplo, por 1, 2 o 3, grupos seleccionados de entre un grupo  $\text{C}_{1-4}$  alquilo y un grupo Q como se ha definido anteriormente.

40 Un grupo aralquilo es un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos incluyen bencilo.

45 Un grupo  $\text{C}_{3-10}$  cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  puede ser, por ejemplo,  $\text{C}_3\text{C}_7$  cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. Típicamente es  $\text{C}_3\text{C}_6$  cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una forma de realización es ciclopropilo. Un grupo  $\text{C}_{3-10}$  cicloalquilo está sin sustituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente.

50 Un grupo o fracción heteroarilo de entre 5 y 12 miembros es un grupo heterocíclico aromático de entre 5 y 12 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Típicamente contiene un átomo de N y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de entre 5 y 7 miembros, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene N. Algunos ejemplos incluyen grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo y pirazolilo. Los grupos furanilo, tienilo, piridilo y pirimidilo son preferidos. Cuando está sustituido, un grupo heteroarilo está típicamente sustituido por uno o más, por ejemplo, por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y un grupo Q como se ha definido anteriormente. Una fracción heterocíclico de entre 5 y 10 miembros es un anillo carbocíclico  $\text{C}_{5-10}$  monocíclico o bicíclico no aromático saturado o insaturado, en el que al menos uno, por ejemplo, 1, 2 o 3, átomos de carbono del anillo, están sustituidos por un átomo o grupo seleccionado de entre O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , CO y N.

55 Típicamente, es un anillo  $\text{C}_{5-10}$  saturado en el que 1, 2 o 3 de los átomos de carbono del anillo están sustituidos por un átomo o un grupo seleccionado de entre O, S,  $\text{SO}_2$ , CO y NH. Más típicamente es un anillo monocíclico,

60

65

preferentemente un anillo monocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Algunos ejemplos incluyen fracciones piperidilo, piperidin-2,6-dionilo, piperidin-2-onilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, imidazol-2-onilo, pirrolidin-2-onilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

5 Para evitar dudas, aunque las definiciones anteriores de grupos heteroarilo y heterocicilo se refieren a un átomo de "N" que puede estar presente en el anillo, como será evidente para el químico experto, el átomo de N estará protonado (o portará un sustituyente como se ha definido anteriormente) si está unido a cada uno de los átomos adyacentes del anillo a través de un enlace sencillo. Dichas formas protonadas están englobadas en las presentes definiciones de grupos heteroarilo y heterocicilo.

10 En la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, A está típicamente sin sustituir. En una forma de realización A es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene N. Por ejemplo, A es fenilo o piridilo.

15 En la fórmula (I) como se ha definido anteriormente Y es típicamente un enlace sencillo, -O-, -C(=O)-N(R<sup>2</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-. Preferentemente, Y es un enlace sencillo, -O-, -C(=O)-NH o -CH<sub>2</sub>-. Para evitar dudas, el lado izquierdo de las fracciones divalentes Y según se representan en el presente documento está unido al anillo A, y el lado derecho está unido al átomo de carbono cabeza de puente de la fracción espiro.

20 En la fórmula (I) cada L es típicamente C<sub>1-3</sub>alquileo. En una forma de realización cada L es -CH<sub>2</sub>-.

R<sup>1</sup> está típicamente sin sustituir. En una forma de realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra forma de realización R<sup>1</sup> es C<sub>3-6</sub> alquilo ramificado, C<sub>3-6</sub> alqueno ramificado o C<sub>4-6</sub> alquino ramificado. Típicamente, R<sup>1</sup> es C<sub>4-6</sub> alquilo ramificado. Preferentemente R<sup>1</sup> es isopentilo.

25 Cada R<sup>2</sup> es típicamente H o C<sub>1-4</sub>alquilo. Más típicamente, cada R<sup>2</sup> es H o metilo. Preferentemente cada R<sup>2</sup> es H.

Cada Z es típicamente -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> o -OR<sup>2</sup>. Más típicamente, cada Z es -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>. En una forma de realización, cada Z es independientemente -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, cada Z es -NH<sub>2</sub>.

30 Cuando m es 1, 2 o 3, hay presente típicamente una fracción -L-Z en la posición 5 de la fracción bencimidazol. En una forma de realización, m es 0 o 1. Cuando m es 1, la fracción -L-Z está presente típicamente en la posición 5 de la fracción bencimidazol. Preferentemente, en esta forma de realización, -L-Z es una fracción -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

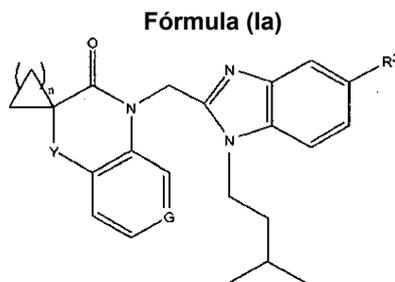
En la fórmula (I) n es 1, 2 o 3. Por ejemplo es 1 o 2, o es 2 o 3.

35 En la fórmula (I) p es 1, 2 o 3. Por ejemplo, es 1 o 2. Típicamente p es 1.

En una forma de realización de fórmula (I):

- 40
- A es un grupo fenilo sin sustituir o un grupo piridilo sin sustituir;
  - Y es un enlace sencillo, -O-, -C(=O)-NH- o -CH<sub>2</sub>-;
  - L es -CH<sub>2</sub>-;
  - R<sup>1</sup> es un grupo C<sub>4-6</sub> alquilo ramificado sin sustituir;
  - Z es -NH<sub>2</sub>; y
- 45
- m es 0 o 1; y
  - n es 1, 2 o 3.

En una forma de realización preferida, el bencimidazol de fórmula (I) tiene la siguiente fórmula (Ia):



50 en la que

- G es N o CH
  - Y es un enlace sencillo, -O-, -C(=O)-NH- o -CH<sub>2</sub>-;
  - n es 1, 2 o 3; y
- 55
- R<sup>3</sup> es H o -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Algunos ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen:

- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 10 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro [ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
4-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[b][1.4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;
- 15 4-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[b][1.4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;  
1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona;  
1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona;  
1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona;  
1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona; y  
1-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[e][1.4]diazepin-3,1'-ciclopropano]-2,5(1H,4H)-diona;
- 20 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Algunos compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona; y  
1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona.

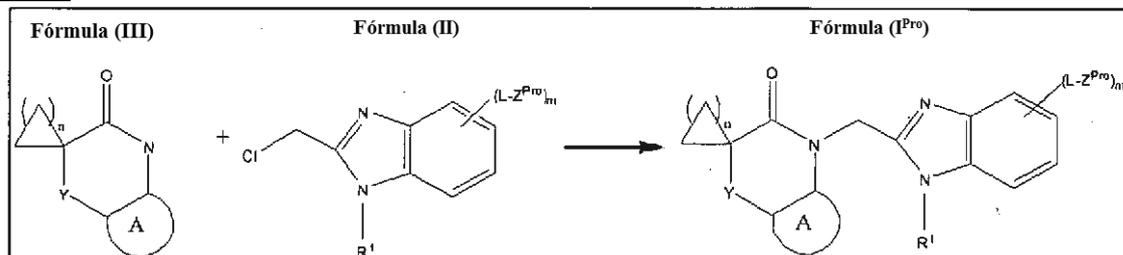
- 30 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de las mismas, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en una forma enantioméricamente o
- 35 diastereoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

- La presente invención engloba todos los isómeros geométricos y de posición de los compuestos de la invención, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como las mezclas de las mismas, están englobadas en el ámbito de la
- 40 invención. Tanto los isómeros de posición individuales como las mezclas de los isómeros de posición están también en el ámbito de la presente invención.

- Los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en formas sin solvatar como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptable, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención
- 45 englobe ambas formas solvatadas y no solvatadas.

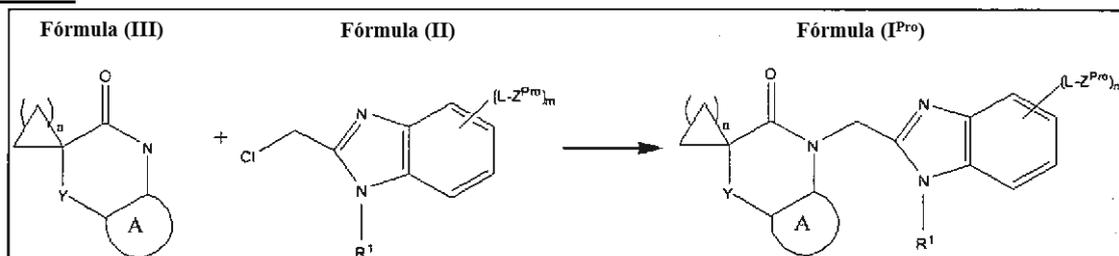
- Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están englobadas en el ámbito de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo,
- 50 los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como tautomerizaciones cetoenólicas. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

- Los compuestos de la invención puede prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción 1 y 2, en los
- 55 que A, Y, L, R<sup>1</sup>, m y n en las fórmulas (I<sup>pro</sup>), (II) y (III) son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

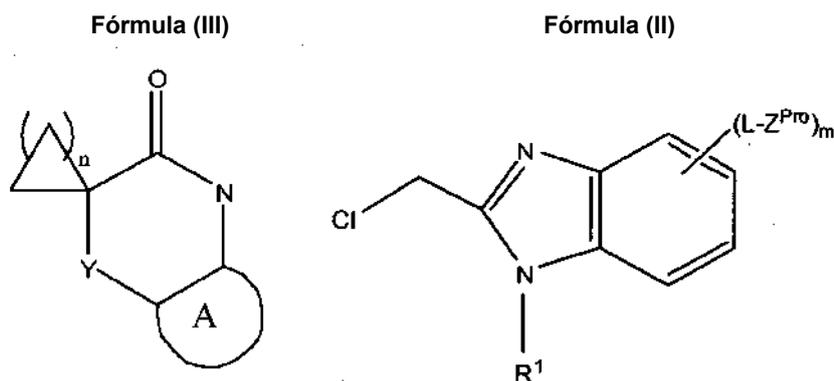
**Esquema 1**

Los compuestos de Fórmula (I) en los que  $m$  es 1, 2 o 3 pueden ser preparados en forma de un compuesto de Fórmula (I<sup>Pro</sup>), en el que  $Z^{\text{Pro}}$  es Z, o a través de un compuesto de Fórmula (I<sup>Pro</sup>), en el que  $Z^{\text{Pro}}$  es un derivado protegido de Z, como se ha definido anteriormente. Algunos derivados protegidos adecuados de Z para cualquier Z dado son bien conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por un químico experto, por ejemplo,  $Z^{\text{Pro}}$  puede ser un grupo amina protegido por BOC cuando Z es  $-\text{NH}_2$ . El compuesto de Fórmula (I<sup>Pro</sup>) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (III) con un compuesto de Fórmula (II) en las condiciones apropiadas, por ejemplo, las empleadas en los siguientes Ejemplos 1 y 3.

Los compuestos de Fórmula (I) en los que  $m$  es cero pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 1 sin ninguna etapa de desprotección adicional. De forma análoga, los compuestos de fórmula (I<sup>Pro</sup>) en los que  $m$  es 1, 2 o 3 y  $Z^{\text{Pro}}$  es Z, se corresponden con un compuesto de Fórmula (I) y no se requiere desprotección.

**Esquema 2**

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente, que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de Fórmula (II):



en las que A, Y, L,  $R^1$ ,  $m$  y  $n$  son como se ha definido anteriormente y  $Z^{\text{Pro}}$  es Z, como se ha definido anteriormente, o un derivado protegido de Z; y, cuando  $m$  es 1, 2 o 3 y  $Z^{\text{Pro}}$  es un derivado protegido de Z, se desprotege el producto obtenido.

Un bencimidazol de fórmula (I) puede prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (I<sup>Pro</sup>) como se ha definido anteriormente en el que  $m$  es 1, 2 o 3, y  $Z^{\text{Pro}}$  es un derivado protegido de Z, mediante el uso de los reactivos y las condiciones apropiadas, que pueden ser fácilmente determinados por el experto en la técnica de acuerdo con la identidad de  $Z^{\text{Pro}}$ . Por ejemplo, cuando  $Z^{\text{Pro}}$  es un grupo amina protegido por BOC, el compuesto de Fórmula (I<sup>Pro</sup>) puede ser desprotegido con HCl concentrado.

A, Y, L,  $R^1$ ,  $m$  y  $n$  en las fórmulas (I<sup>Pro</sup>), (II) y (III), son como se ha definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (I). Los compuestos de las Fórmulas (II) y (III) son compuestos conocidos o pueden ser preparados por

analogía con métodos conocidos.

Un bencimidazol de fórmula (I) puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sal puede ser convertida en el compuesto libre, mediante métodos convencionales. Por ejemplo, un bencimidazol de fórmula (I) puede ponerse en contacto con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico o p-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, de sodio o de potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, de calcio o de magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

En ensayos biológicos se ha averiguado que los compuestos de la presente invención son inhibidores del virus respiratorio sincitial (VRS). Los compuestos son, por lo tanto, terapéuticamente útiles. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un compuesto que es un bencimidazol de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia. La invención también proporciona un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una infección por el VRS. Un sujeto que padece o que es susceptible frente a una infección por el VRS puede ser tratado por lo tanto mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente. La afección del sujeto puede por lo tanto mejorarse o aliviarse.

La infección por el VRS es típicamente una infección del tracto respiratorio. La infección por el VRS puede ser una infección en un niño, por ejemplo, en un niño menor de diez años de edad, o en un bebé menor de dos años de edad. En una forma de realización la invención proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección por el VRS en pacientes pediátricos. Alternativamente, la infección puede ser una infección en un adulto maduro o anciano, por ejemplo, un adulto mayor de 60 años de edad, un adulto mayor de 70 años de edad o un adulto mayor de 80 años de edad. La invención también proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección por el VRS en pacientes geriátricos.

La infección por el VRS puede ser una infección en un individuo inmunocomprometido o en un individuo que padece EPOC o ICC. En otra realización, la infección por el VRS es una infección en un individuo no comprometido, por ejemplo, en un individuo que por lo demás está sano.

Un compuesto de la presente invención puede ser administrado en diversas formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral tal como en forma de comprimidos, cápsulas o comprimidos recubiertos con azúcar o en película, soluciones o suspensiones líquidas, o por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea. El compuesto puede administrarse por lo tanto mediante inyección, infusión o mediante inhalación o nebulización.

La dosis depende de diversos factores que incluyen la edad, el peso y el estado del paciente y la vía de administración. Las dosis diarias pueden variar en amplios límites y serán ajustadas a los requisitos individuales en cada caso particular. Típicamente, sin embargo, la dosis adoptada para cada vía de administración cuando se administra un compuesto individual a seres humanos adultos es de entre 0,0001 y 650 mg/kg, lo más habitualmente en el intervalo de entre 0,001 y 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo, entre 0,01 y 1 mg/kg. Dicha dosis puede ser administrada, por ejemplo, entre 1 y 5 veces al día. Para una inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es desde 0,0001 hasta 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente desde 0,0001 hasta 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria puede ser administrada en forma de una dosis individual o de acuerdo con un programa de dosis divididas.

Una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, contendrá habitualmente 1 - 250 mg de principio activo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) podría ser administrado a un paciente humano a una dosis de 100 - 250 mg una vez al día, dos veces o tres veces al día. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) podría ser administrado a un paciente humano a una dosis de 100 - 250 mg una vez al día, dos veces o tres veces al día.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como tales. Alternativamente pueden ser administrados en forma de una composición farmacéutica. La presente invención también proporciona por lo tanto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, en asociación con un adyuvante, un diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente desde el 0,05 hasta el 99 % p/p (por ciento en peso), más preferentemente desde el 0,05 hasta el 80 % p/p, aún más preferentemente desde el 0,10 hasta el 70 % p/p, e incluso más preferentemente desde el 0,10 hasta el 50 % p/p, de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

5 En el presente documento también se divulga un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un adyuvante, un diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la invención pueden ser administrados en diversas formas de dosificación. Por lo tanto, pueden ser administrados por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, mediante técnicas de infusión o mediante inhalación o nebulización. Los compuestos también pueden ser administrados en forma de supositorios.

20 Las formas orales sólidas de la composición farmacéutica de la invención pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicoles; agentes ligantes; por ejemplo, almidones, gomas arábigas, gelatina, metil celulosa, carboximetil celulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido alginico, alginatos o glucolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbato, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden ser elaboradas de la forma conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, de granulación, de compresión, de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento en película.

25 Las dispersiones líquidas para su administración por vía oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

30 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, goma de agar, alginato de sodio, pectina, metil celulosa, carboximetil celulosa, alcohol polivinílico. Las suspensiones o las soluciones para las inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Algunos vehículos adicionales adecuados para las suspensiones incluyen agua estéril, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), polisorbato 80, polivinilpirrolidona (PVP), aerosol AOT (es decir, 1,2-bis(2-etilhexoxicarbonil)etansulfonato de sodio), pluronic F127 y/o captisol (es decir, sulfobutil éter-beta-ciclodextrina).

40 Los compuestos de la invención pueden formularse, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas en un portador seleccionado de entre:

- 45 (i) 0,5 % p/v de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) / 0,1 % p/v de polisorbato 80;  
(ii) 0,67 % p/v de polivinilpirrolidona (PVP) / 0,33 % p/v de aerosol AOT (1,2-bis(2-etilhexoxicarbonil)etansulfonato de sodio);  
(iii) 1 % p/v de pluronic F 127; y  
(iv) 0,5 % p/v de polisorbato 80.

50 Los vehículos pueden prepararse mediante los procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cada uno de los vehículos (i) hasta (iv) puede prepararse pesando la cantidad requerida del excipiente en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente un 80 % del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forme una solución. Después el volumen del portador se completa con agua. Las suspensiones acuosas de los compuestos de fórmula I pueden prepararse pesando la cantidad requerida de un compuesto de fórmula I en un recipiente adecuado, añadiendo el 100 % del volumen de portador necesario y agitando magnéticamente.

Las soluciones para inyección o para infusión pueden contener como portador, por ejemplo, agua estéril, o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles.

60 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las infecciones víricas. Por lo tanto, la invención también se refiere a terapias de combinación en las que se administra un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, simultáneamente o secuencialmente o en forma de una preparación combinada, con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento o la prevención de una infección vírica, particularmente de una infección por el VRS.

En el presente documento, cuando se usa el término "combinación", debe entenderse que se refiere a la administración simultánea, por separado o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración por separado. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o por separado, el retraso en la administración del segundo componente no debería ser tal como para perder el efecto beneficioso de la combinación.

Algunos agentes terapéuticos adecuados para su uso en las terapias de combinación incluyen

- (i) inhibidores de la proteína (N) de la nucleocápside del VRS;
- (ii) otros inhibidores de las proteínas del VRS, tales como aquellos que inhiben la proteína fosfoproteína (P) y la proteína grande (L);
- (iii) anticuerpos monoclonales anti-VRS, tales como los anticuerpos contra la proteína F;
- (iv) compuestos inmunomoduladores del receptor de tipo toll;
- (v) otros antiviricos de virus respiratorios, tales como compuestos antigripales y compuestos anti-rinovirus; y/o
- (vi) compuestos antiinflamatorios.

La proteína (N) de la nucleocápside del VRS juega un papel fundamental en la transcripción y la replicación víricas, mediando en la interacción entre el ARN genómico y la polimerasa de ARN dependiente de ARN codificada por el virus. Las proteínas P y L del VRS son componentes de la polimerasa de ARN dependiente de ARN codificada por el virus del VRS.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, junto con uno o más de los agentes terapéuticos indicados como (i) hasta (vi) anteriormente, para su uso en el tratamiento del VRS.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Sin embargo, no limitan la invención en modo alguno.

### 30 Ejemplos

Todas las temperaturas son en °C. La cromatografía en capa fina (TLC) se lleva a cabo en placas A1 recubiertas con Si 60G con un indicador uv254 (Polygram). Todos los espectros de RMN se obtuvieron a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> salvo que se establezca de otro modo.

#### 35 Condiciones analíticas de la CL-EM

Las muestras se analizaron con un MicroMass Quattro Última, usando electronebulización con detección simultánea de ión positivo - negativo.

40 Columna: fenomenex Luna RP de 50 x 3 mm, 3 µM  
Eluyentes: A - H<sub>2</sub>O, 0,1 % de ácido fórmico; B - MeOH, 0,1 % de ácido fórmico

Gradiente:	% de B	Tiempo / min	Caudal ml/min
	5	0	2,25
	37,5	2,5	2,2
	95	3,0	2,2
	95	3,5	2,3
	5	3,51	2,3
	5	4,00	2,25

45 Detección: HP1100 210 - 400nm

#### Condiciones de la HPLC preparativa

Gradiente seleccionado de acuerdo con el tiempo de retención de la HPLC analítica, es decir, para un tiempo de retención = 3,4 min

50 Columna Prep: fenomenex Luna RP de 100 x 21,2 mm, 5 µM  
Disolventes: A - agua de calidad HPLC + 0,1 % de ácido fórmico  
B - Acetonitrilo

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B	Curva
Inicial	20	45	55	Inicial
0,10	20	45	55	6
7,00	20	3	97	6
10,0	20	3	97	6

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B	Curva
10,10	20	45	55	6
12,00	20	45	55	6

Abreviaturas

5	DCM	Diclorometano
	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DME	1,2-Dimetoxietano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
10	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	EtOH
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HMDS	Hexametildisilazano
15	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	NMM	N-Metilmorfolina
	ta	Temperatura ambiente
	TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
20	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletildiamina

Ejemplo preparatorio 1: 2-(3-nitropiridin-4-ilo) acetato de etilo

25 En un matraz bajo nitrógeno se agitó rápidamente a la ta t-butoxido de potasio (22,8 g, 203,4 mmol) en THF (68 ml) mientras se añadía gota a gota una solución de 3-nitropiridina (2,1 g, 16,95 mmol) y cloroacetato de metilo (2,46 ml, 28,32 mmol) en THF (68 ml). Después de 1 hora, se añadió cloruro de amonio acuoso al 25 % y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una  
30 cromatografía sobre sílice (20 - 50 % de EtOAc en isohexano) proporcionó el aislamiento del compuesto deseado (1,5 g, 7,63 mmol, 45 %).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 3,75 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 9,32 (d, 1H). CL / EM 197 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 2: 1-(3-nitropiridin-4-il) ciclopentanocarboxilato de etilo

35 Se disolvió 2-(3-nitropiridin-4-ilo) acetato de etilo en MeOH (265 mg, 1,35 mmol, Ejemplo preparatorio 1) en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno (2,7 ml) se trató con 1,5-diiodobutano (0,9 ml, 6,75 mmol) a la ta. Se añadió gota a gota metóxido de sodio (6,6 ml de una solución 0,5 M en MeOH) a la ta. La solución de color púrpura oscuro resultante se agitó a la TA durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla y después se concentró a vacío. La  
40 partición del residuo entre EtOAc y agua fue seguida de la extracción de la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía sobre sílice (100 % de isohexano y 25 % de EtOAc en isohexano) proporcionó el aislamiento del compuesto deseado (110 mg, 0,44 mmol, 32 %).  
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,75 (m, 2H), 1,975 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,575 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 7,49 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,08 (s, 1H). CL / EM 251 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 3: espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona

50 Se añadió 1-(3-nitropiridin-4-il) ciclopentanocarboxilato de etilo (110 mg, 0,44 mmol, Ejemplo preparatorio 2) en EtOH (12 ml) a un matraz seco bajo nitrógeno cargado con paladio sobre carbono al 10% (20 mg). El matraz se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó durante 6 horas bajo esta atmósfera de hidrógeno. La irrigación del matraz con nitrógeno fue seguida de una filtración a través de Celita y una concentración a vacío. El residuo se recogió en Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se trató con 5 ml de clorhídrico ácido acuoso 2 M y se agitó durante 16 horas. La fase acuosa se separó y se concentró a vacío.

55 El residuo se trató con tricloruro de titanio (2 ml de una solución al 40 % en ácido clorhídrico al 20 - 30 %) durante 6 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido para neutralizar la mezcla y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 91 %).  
60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,5 (s a, 1H). CL / EM 189 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 4: espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

Se disolvió N-4-metoxibencil 3-espirociclopropil oxindol (837 mg, 3 mmol) en TFA (4,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió anisol (0,66 ml, 6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta la ta y se concentró a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (12 ml). Se añadió salmuera y trietilamina (2,5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía sobre sílice (20 - 40 % de EtOAc en isohexano) proporcionó el aislamiento del espirociclopropil oxindol deseado en forma de un sólido de color rosa pálido (318 mg, 2 mmol, 67 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 9,18 (s a, 1H). CL / EM 160 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 5: 1-(4-metoxibencil)indolin-2-ona

Se añadió en porciones N-(4-metoxibencil) isatina (2,67 g) a hidrato de hidrazina (20 ml) a la ta. La mezcla se calentó a 95 °C durante 40 horas. La mezcla se enfrió, se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para aislar el compuesto deseado en forma de un sólido de color naranja (1,82 g, 7,2 mmol, 72 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 3,53 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,37 (m, 3H). CL / EM 254 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 6: 1'-(4-metoxibencil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

En un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno se trató 1-(4-metoxibencil)indolin-2-ona (264 mg, 1,04 mmol, Ejemplo preparatorio 5) en DMF (1,5 ml) con 1,2-dibromoetano (0,1 ml, 1,18 mmol) y esta mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en porciones hidruro de sodio (86 mg, 2,14 mmol) a esta temperatura. El baño de refrigeración se retiró y se añadió hidruro de sodio adicional (43 mg, 1,07 mmol) según se calentaba la mezcla hasta la ta. La mezcla se agitó a la TA durante 16 horas. Se añadió hielo cuidadosamente a 0 °C y la suspensión resultante se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Una cromatografía sobre sílice (isohexano hasta un 50 % de EtOAc en isohexano) proporcionó el aislamiento del producto deseado en forma de un sólido incoloro (172 mg, 0,61 mmol, 61 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,56 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,86 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,28 (m, 1H). CL / EM 280 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 7: espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona

Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,2 ml, 0,5 mmol) a una suspensión de indolinona (0,665 mg, 5 mmol) y TMEDA (1,5 ml, 10 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a -78 °C, se añadió gota a gota 1,4-diyodobutano (3,3 ml, 25 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la ta. Después de 12 horas a la ta, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla y esta mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía sobre sílice (10 - 30 % de EtOAc en isohexano) proporcionó el aislamiento del compuesto deseado en forma de un sólido de color rosa pálido (393 mg, 2,1 mmol, 42 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,90 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 8,75 (s a, 1H). CL / EM 188 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 8: N'-fenilciclobutanocarbohidrazida

En un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota trietilamina (5,4 ml, 48 mmol) a una mezcla de clorhidrato de fenilhidrazina (3,92 ml, 40 mmol) en DCM (80 ml) a la ta. La mezcla se enfrió en un baño de hielo / sal y se añadió gota a gota cloruro de ciclobutancarboxilo (4,8 ml, 42 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de -10 °C. Después de 1,5 horas a -10 °C, la mezcla se dejó calentar hasta la ta y se agitó ahí durante 16 horas adicionales. La mezcla se concentró a vacío y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso diluido. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O y se secó con una bomba para proporcionar el compuesto deseado en forma de una mezcla 2,3 - 1 con la bis ciclobutano carbohidrazida (5,33 g).  
 CL / EM 191 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo preparatorio 9: espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona

A una suspensión agitada de óxido de calcio (12,6 g, 124 mmol) en quinolina (26 ml) se añadió N'-fenilciclobutanocarbohidrazida (4,88 g, 25,6 mmol, Ejemplo preparatorio 8). La mezcla se calentó a 270 - 310 °C y se mantuvo allí durante 75 minutos. La mezcla se enfrió hasta la ta y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 M, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una filtración y después una concentración a vacío fueron seguidas por una cromatografía sobre sílice (40 - 60 % de EtOAc en hexano) para dar el aislamiento del producto deseado en forma de un sólido de color naranja (1,92 g, 11,1 mmol, 43 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 2,18 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,01 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H). CL / EM 174 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo preparatorio 10: 1'-(4-metoxibencil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

5 Etapa 1: se añadió 1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2,678 g, 10 mmol) en THF (10 ml) a una solución recién preparada de LiHMDS (preparada mediante el uso de 4,8 ml de butil·litio 2,5 M en hexanos y 2,1 ml de HMDS) en THF (10 ml) a -78 °C. Después de 1 h a -78 °C, esta solución aniónica se añadió gota a gota mediante una cánula a una solución agitada de 1-bromo-2-cloroetano (3 eq, 2,5 ml) en THF (10 ml) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta la ta durante una noche, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl (ac.) y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía sobre Si con hexano / EtOAc desde 9:1 hasta 4:1 como eluyente. Esto proporcionó el compuesto de cloroetilo en forma de un aceite de color naranja (1,65 g, aproximadamente un 70 % de pureza)

15 Etapa 2: se trató una solución de la 3-(2-cloroetil)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona impura (1,65 g) en acetona (20 ml) con NaI (3,0 g, 4 eq) y se calentó a reflujo durante 12 h. La reacción enfriada se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Se añadió tiosulfato de sodio y la fase orgánica se separó. La concentración proporcionó el compuesto de yodo en forma de un aceite de color naranja (2,05 g, aproximadamente un 70 % de pureza)

20 Etapa 3: se añadió gota a gota una solución de 3-(2-yodoetil)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2,05 g, 4,8 mmol) en THF (10 ml) a una solución recién preparada de LiHMDS (preparada a partir de BuLi 1 eq, 1,95 ml de 2,5 M, y HMDS 1 eq, 1,02 ml) en THF (10 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, después se dejó calentar hasta la ta durante una noche. Se añadió salmuera, se extrajo en EtOAc (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró hasta un aceite de color pardo (1,05 g, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,26 (s, 1H), 7,11 (m, 5H), 6,90 (m, 5H), 5,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,77 (m, 2H). CL / EM 294,5 (MH<sup>+</sup>).

25 La 1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona se preparó mediante el método de Winter, D. K. et al, Journal of Organic Chemistry, 75 (8), 2610 - 2618; 2010

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,07 (m, 4H), 6,83 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H)

Ejemplo preparatorio 11: 1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

35 Se trató 1'-(4-metoxibencil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona (1,05 g, Ejemplo preparatorio 10) con anisol (1 eq) y TFA (3 ml) a 65 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró, se recogió en salmuera / DCM y se añadió Et<sub>3</sub>N (3 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron hasta una goma de color amarillo (1,5 g). La purificación mediante una cromatografía sobre Si con hexano / EtOAc (desde 9:1 hasta 4:1) como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (465 mg) que, cuando se trituró con isohexano, dio, mediante una filtración, el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (301 mg, 48 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 8,20 (s a, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,01 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,79 (m, 2H). CL / EM 173,95 (M<sup>+</sup>), 205,95.

45 Ejemplo preparatorio 12: 3-(4-yodobutil)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

50 Se añadió 1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,995 g, 7,4 mmol) en THF (5 ml) a una solución recién preparada de LDA (preparada mediante el uso de 3,58 ml de butil·litio 2,5 M en hexanos y 1,25 ml de diisopropilamina) en THF (5 ml) a -78 °C. Después de 1 h a -78 °C, esta solución aniónica se añadió gota a gota mediante una cánula de sifón a una solución agitada de 1,4 diyodobutano (2,95 ml, 22,2 mmol, 3 eq) en THF (5 ml) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta la ta durante una noche, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl (ac.) y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía sobre Si con hexano / EtOAc (desde 9:1 hasta 4:1) como eluyente. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite pálido (2,01 g, 60 %).

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,16 (4H, m), 6,98 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,86 (2H, d), 5,12 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,22 (2H, m), 3,08 (1H, dd), 2,78 (1H, dd), 2,68 (1H, m), 1,9 (3H, m), 1,62 (5H, m). CL / EM 450,3.

Ejemplo preparatorio 13: 1'-(4-metoxibencil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

60 Se añadió gota a gota una solución de 3-(4-yodobutil)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2 g, 4,4 mmol, Ejemplo preparatorio 12) en THF (10 ml) a una solución de LiHMDS (preparado a partir de butil·litio 1,1 eq y HMDS 1,1 eq) en THF (10 ml) a -78 °C. Se retiró el baño frío y la mezcla se agitó a la ta durante 2 h. Se añadió salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron hasta un aceite de color naranja que se purificó mediante una cromatografía sobre Si con Hexano / Et<sub>2</sub>O (desde 3:1 hasta 1:1) como eluyente. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (812 mg, 57 %) que contiene algunas impurezas.

65

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,10 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,52 (m, 2H). CL / EM 322 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo preparatorio 14: 1'-H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

5 Se calentó una mezcla de 1'-(4-metoxibencil)-1'-H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona (810 mg, 2,5 mmol, Ejemplo preparatorio 13) y anisol (1 eq) en TFA (1,9 ml) a 65 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se concentró a vacío y se recogió en DCM (10 ml). Se añadió Et<sub>3</sub>N (2 ml) y la mezcla se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron hasta un sólido de color marrón claro. Una cromatografía sobre Si con Hexano / Et<sub>2</sub>O desde 3:1 hasta 1:1 dio el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (373 mg, 74 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,04 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,54 (m, 1H). CL / EM 202 (MH<sup>+</sup>)

15 Ejemplo preparatorio 15: ácido 1-(2-(((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)amino)benzamido) ciclopropanocarboxílico

Se añadió gota a gota DIAD (0,9 ml, 1 eq) en THF (2 ml) a una solución agitada que contiene (1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metanol (1,0 g), PPh<sub>3</sub> (1,2 g, 1 eq) y anhídrido isatoico (748 mg, 1 eq) en THF (30 ml) y se agitó durante una noche. La reacción se concentró hasta un residuo de color marrón claro que se recogió en DMF (20 ml) y se trató con clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (1,05 g, 1,5 eq) y se calentó a 75 °C durante 48 h. Una preparación acuosa entre Et<sub>2</sub>O y agua proporcionó una espuma de color marrón (1,2 g). Este éster en bruto se disolvió en NaOH / EtOH 2 M (4:1, 10 ml) y se calentó hasta 70 °C durante 5 h. La reacción enfriada se concentró, se recogió en NaOH 2 M y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 2 M y se extrajo en EtOAc (2 x 25 ml). Esto proporcionó una espuma de color marrón impura que se purificó sobre gel de sílice con isohexano / EtOAc (desde 3:1 hasta 1:1) como eluyente. Esto proporcionó el ácido deseado en forma del componente más polar en forma de un sólido de color crema (279 mg, 15 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 8,85 (1H, s), 8,8 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,349 (1H, dd), 7,18 (3H, m), 6,93 (1H, d), 6,55 (1H, t), 4,68 (2H, d), 4,29 (2H, m), 1,67 (1H, sept), 1,578 (2H, m), 1,085 (2H, m), 0,94 (8H, d). CL / EM 421,5 (MH<sup>+</sup>).

30

Ejemplo 1: 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona

35 Se cargó un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (42 mg, 1,05 mmol) y DMF (0,5 ml). Esta suspensión rápidamente agitada se enfrió hasta 0 °C mediante el uso de un baño de hielo / agua y se añadió gota a gota espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (66 mg, 0,35 mmol, Ejemplo preparatorio 1) en forma de una solución en DMF (1,2 ml). Se retiró el baño de hielo / agua durante 15 minutos antes de volver a enfriar la mezcla hasta 0 °C, y se añadió gota a gota clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (143 mg, 0,39 mmol) en forma de una solución en DMF (1,3 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la ta y se agitó durante 1,5 horas.

La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió hielo cuidadosamente. Una partición entre EtOAc y agua fue seguida por una separación, un secado y una concentración a vacío.

45 El residuo resultante se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (8 ml) a la ta durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa acuosa se lavó con EtOAc. La neutralización del acuoso con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido fue seguida por una extracción con EtOAc, un secado de los extractos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y una concentración a vacío. Una cromatografía sobre sílice (DCM / EtOH / NH<sub>3</sub> acuoso, desde 100/8/1 hasta 50/8/1) proporcionó el aislamiento del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. La posterior liofilización en MeCN / H<sub>2</sub>O (2 ml / 1 ml) proporcionó un sólido incoloro (75 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,01 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,77 (s, 1H). CLEM 418 (MH<sup>+</sup>).

55 Ejemplo 2: 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

En un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (160 mg, 1 mmol, Ejemplo preparatorio 4) con clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (366 mg, 1 mmol) para proporcionar 85 mg (0,22 mmol, 22 %) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 0,90 (d, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,73 (s, 1H). CL / EM 389 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 3: 1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

65 Se cargó un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y DMF (1 ml). Esta

suspensión rápidamente agitada se enfrió hasta 0 °C mediante el uso de un baño de hielo / agua y se añadió gota a gota espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (160 mg, 1,0 mmol, Ejemplo preparatorio 4) en forma de una solución en DMF (2 ml). Se retiró el baño de hielo / agua durante 15 minutos antes de volver a enfriar la mezcla hasta 0 °C y se añadió gota a gota clorhidrato de 2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol (236 mg, 1,0 mmol) en forma de una solución en DMF (2,1 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la ta y se agitó ahí durante 16 horas.

La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió hielo cuidadosamente. Una partición entre EtOAc y agua fue seguida por una separación, un secado y una concentración a vacío. Una HPLC preparativa proporcionó el aislamiento del compuesto deseado, (110 mg, 0,31 mmol, 31 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 0,96 (d, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,81 (m, 1H). CL / EM 360 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4:** 1'-((5-aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona

En un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona (187 mg, 1 mmol) con clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (366 mg, 1 mmol) para proporcionar 65 mg (0,22 mmol, 22 %) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 1,00 (d, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,70 (s a, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,72 (s, 1H). CL / EM 417 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 5:** 1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona

En un método análogo al descrito en el Ejemplo 3, se hizo reaccionar espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona (187 mg, 1 mmol, Ejemplo preparatorio 7) con clorhidrato de 2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol (238 mg, 1 mmol) para proporcionar 60 mg (0,22 mmol, 15 %) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 0,91 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,9 - 2,15 (m, 6H), 4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,71 (m, 1H). CL / EM 388 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 6:** 1'-((5-aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona

En un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona (173 mg, 1 mmol, Ejemplo preparatorio 9) con clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (366 mg, 1 mmol) para proporcionar 72 mg (0,22 mmol, 18 %) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 0,98 (d, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,75 (s a, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H). CL / EM 403 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 7:** 1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona

En un método análogo al descrito en el Ejemplo 3, se hizo reaccionar espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona (126 mg, 0,58 mmol, Ejemplo preparatorio 9) con clorhidrato de 2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol (122 mg, 1 mmol) para proporcionar 69 mg (0,18 mmol, 32 %) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 0,99 (d, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,80 (m, 1H). CL / EM 374 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 8:** 4-((5-aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona

Mediante un método análogo al del Ejemplo 1, se hizo reaccionar espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona (125 mg, 0,71 mmol) con clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (0,7 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (149 mg, 49 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,65 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,99 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 2H), 6,86 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,75 (dp, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,59 (m, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). CL / EM 405 (MH<sup>+</sup>).

La espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona se preparó mediante el método de Popocillo et al, J. Med. Chem 15 (2007) 5912

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 8,53 (s, 1H), 6,91 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,26 (m, 2H)

**Ejemplo 9:** 4-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona

Mediante un método análogo al del Ejemplo 3, se hizo reaccionar espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-

ona (125 mg, 0,71 mmol) con clorhidrato de 2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol (0,7 mmol) para dar, después de una purificación mediante una RP HPLC, el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 17 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,74 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,98 (dtd, *J* = 27,6, 7,6, 1,6 Hz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (c, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,27 (c, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). CL / EM 376 (MH<sup>+</sup>).

La espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona se preparó mediante el método de Popocillo et al, J. Med. Chem 15 (2007) 5912

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 8,53 (s, 1H), 6,91 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,26 (m, 2H)

**Ejemplo 10:** 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

15 Mediante un método análogo al del Ejemplo 1, se hizo reaccionar 1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona (150 mg, 0,85 mmol, Ejemplo preparatorio 11) con clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (348 mg) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma cremosa (93 mg, 27 %)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,65 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,85 (m a, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,41 (c, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,82 (m, 3H). CL / EM 403 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11:** 1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

25 Mediante un método análogo al del Ejemplo 3, se hizo reaccionar 1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona (154 mg, 0,8 mmol, Ejemplo preparatorio 11) con clorhidrato de 2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol (0,8 mmol) para dar, después de la purificación mediante una RP HPLC, el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (52 mg, 17 %)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,74 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,278 (4H, m), 7,074 (1H, d), 7,017 (1H, t), 5,56 (2H, s), 4,23 (2H, m), 2,86 (2H, s), 1,77 (1H, sept), 1,65 (4H, m), 1,41 (2H, m), 1,03 (6H, d), 0,82(2H, m). CL / EM 374 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12:** 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

35 Mediante un método análogo al del Ejemplo 1, se hizo reaccionar 1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona (125 mg, 0,62 mmol, Ejemplo preparatorio 14) con clorhidrato de ((2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (1 eq) para dar el compuesto del título en forma de una espuma pálida (101 mg, 38 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,12 (dd, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,63 (m, 8H), 1,53 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). CL / EM 431,5 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 13:** 1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona

45 Mediante un método análogo al del Ejemplo 3, se hizo reaccionar 1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona (125 mg, 0,62 mmol) con clorhidrato de 2-(clorometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol (0,62 mmol) y se purificó mediante una RP-HPLC para dar el compuesto del título en forma de una espuma pálida (80 mg, 32 mg).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,02 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,58 (m, 9H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). CL / EM 402,4 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 14:** 1-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[e][1,4]diazepin-3,1'-ciclopropan]-2,5(1H,4H)-diona

55 Se trató una solución de ácido 1-(2-(((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)amino)benzamido)ciclopropanocarboxílico (279 mg, Ejemplo preparatorio 15) en DMF (5 ml) con TBTU (284 mg, 1,2 eq) y DIPEA (190 µl, 1,3 eq) después se agitó durante 12 h a la ta. Después de concentrar a vacío, el residuo se repartió entre Et<sub>2</sub>O y NaOH 2 M. La fase de Et<sub>2</sub>O fase se separó, se secó y se concentró antes de ser purificada mediante una cromatografía sobre gel de sílice con isohexano / EtOAc (4:1) como eluyente. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de una goma, que se liofilizó en una solución acuosa de MeCN para dar un polvo de color gris (42 mg, 16 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 8,3 (1H, t), 7,2 (1H, dd), 7,68 (1H, m), 7,24 (4H, m), 6,91 (1H, dm), 6,67 (1H, ddd), 4,68 (2H, d), 4,11 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,58 (2H, m), 0,88 (6H, d). CL / EM 403,2 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 15:** ensayos biológicos

65 Los compuestos de la invención, preparados según se ha descrito en los anteriores Ejemplos, se sometieron a los siguientes ensayos biológicos:

Ensayo de reducción en placa

Los compuestos de los Ejemplos 1 - 13 se presentaron para el ensayo en forma de una cantidad pesada previamente equivalente al 100 de su peso molecular. La adición de 1,00 ml de dimetilsulfóxido de calidad para cultivo celular al 100 % (DMSO) proporcionó una solución madre con una concentración de 10 mM. La disolución, si fue necesario, se ayudó de la aplicación de ultrasonidos a la temperatura ambiente o de un calentamiento suave (< 40 °C) con aspiración mediante una pipeta.

Subsiguientemente se extrajeron alícuotas de la solución madre de DMSO y se diluyeron hasta la concentración necesaria mediante la adición de un tampón apropiado para el ensayo a una concentración que contiene no menos del 0,5 % de DMSO. La solución madre de DMSO al 100 % se almacenó a 4 °C según fue necesario con protección frente a la luz y la humedad accidentales. Se dejó descongelar suavemente durante una noche y si el sólido era evidente, se aspiró o se resolubilizó de otro modo antes de la extracción de una alícuota.

15 *Ensayo de reducción en placa:*

Se sembraron células Vero en placas de 96 pocillos en un volumen de 100 µl de Optimem complementado con un 3 % de FCS a una concentración de  $4 \times 10^4$  células por pocillo. Después de una incubación de una noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO<sub>2</sub>, la monocapa de células debería ser confluyente en aproximadamente un 90 %. Los compuestos antivíricos fueron valorados en Optimem precalentado exento de suero (SF) en una placa de 96 pocillos con el fondo en U. Para los compuestos en una solución de DMSO, en primer lugar se llevó a cabo la valoración en DMSO al 100 % y cada concentración se añadió individualmente a una concentración final de 2 x a DMSO al 4 % en medio SF antes de mezclarla con los virus (2 % de DMSO final con virus). Después se retiró el medio de las células y se sustituyó por PBS (100 µl/pocillo). Se descongeló la solución madre del VRS y se diluyó en medio SF Optimem hasta 4.000 UFP/ml. Se añadió un volumen igual de virus a los compuestos de la placa de valoración. Se retiró el PBS de las células, que a continuación se inocularon con la solución de virus / compuesto (50 µl/pocillo). Las células se incubaron durante 2 h en una estufa de incubación humidificada a 37 °C + 5 % de CO<sub>2</sub> para permitir la infección. Se retiró el inóculo y se añadió medio (Optimem + 1 % de FCS) a las células (100 µl/pocillo). Posteriormente las células se incubaron durante 48 h a 37 °C + 5 % de CO<sub>2</sub> en una estufa de incubación humidificada.

*Procedimiento de inmunotinción:*

Se retiró el medio de las células y la monocapa se lavó con PBS. Las células se fijaron con acetona al 80% en PBS enfriada en hielo (100 µl/pocillo) durante 20 min a -20 °C. Se retiró el fijador y las células se secaron durante 30 min con las placas invertidas. Se añadió solución de bloqueo (5 % de leche desnatada en polvo en PBS-T) a las células (150 µl/pocillo) y las placas se incubaron durante 30 min a la temperatura ambiente. Se retiró la solución de bloqueo y las placas se lavaron una vez con PBS-T. Se añadió anticuerpo primario en solución de bloqueo a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 h a 37 °C. Después las placas se lavaron 3 veces con PBS-T. Se añadió anticuerpo secundario en solución de bloqueo a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 h a 37 °C en la oscuridad. Las placas se lavaron como anteriormente y después se secaron durante 10 min. Las placas se escanearon con el Odvssev Imager (Li-Cor Biosciences) a una resolución de 42 µM, con una calidad media y un nivel de intensidad de 5 en el canal de 800 nM.

45 *Análisis de los datos:*

Las imágenes obtenidas se guardaron y se contaron las cifras de las placas con la ayuda del programa informático de imagen del ordenador. Los valores de la CE<sub>50</sub> para los compuestos se derivaron a partir de las curvas de dosis respuesta [log(inhibidor) de tres variables frente a la respuesta] obtenidas mediante el uso del programa informático Graphpad Prism.

*Resultados:*

Se encontró que todos los compuestos ensayados tenían una CE<sub>50</sub> de 80 µM o menor.

**Ejemplo 16: formulación acuosa**

El compuesto del Ejemplo 10 se formula en forma de una solución en captisol al 30 % p/v (es decir sulfobutil éter-beta-ciclodextrina) a pH 4 de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Se prepara un portador de captisol al 30 % p/v (es decir, sulfobutil éter-beta-ciclodextrina) pesando la cantidad requerida de captisol en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente un 80 % del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forma una solución. Después se completa el volumen del portador con agua.

Se prepara una solución acuosa de un compuesto del Ejemplo 10 pesando 175 mg del compuesto en un recipiente adecuado y añadiendo aproximadamente un 80 % del volumen requerido del portador. Mediante el uso de una

solución acuosa de ácido clorhídrico se ajusta el pH a pH 2 y la mezcla resultante se agita magnéticamente hasta que se forma una solución. Después se completa el volumen de la formulación con portador y el pH se ajusta a pH 4 mediante el uso de una solución acuosa de hidróxido de sodio.

5 **Ejemplo 17:** composición en comprimido

Se elaboran comprimidos con un peso de 0,15 g cada uno y que contienen 25 mg de un compuesto de la invención como sigue:

10 Composición para 10.000 comprimidos

	Compuesto de la invención	(250 g)
	Lactosa	(800 g)
	Almidón de maíz	(415 g)
15	Polvo de talco	(30 g)
	Estearato de magnesio	(5 g)

20 Se mezclan el compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz. Después la mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 0,5 mm de luz de malla. Se suspende el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se disgrega en fragmentos pequeños con un tamiz de 1,4 mm de luz de malla. Se añade el resto del almidón, el talco y el magnesio, se mezclan cuidadosamente y se procesan en comprimidos.

25 **Ejemplo 18:** formulación inyectable

	Compuesto de la invención	200 mg
	Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o solución de hidróxido de sodio 0,1 M c. s. hasta pH de 4,0 a 7,0	
	Agua estéril c. s. para	10 ml

30 El compuesto de la invención se disuelve en la mayor parte del agua (a 35 °C - 40 °C) y el pH se ajusta a entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio, según sea apropiado. Después se completa el volumen del lote con agua y se filtra a través de un filtro de microporo estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (de tipo 1) y se precinta con cierres y tapones estériles.

**Ejemplo 19:** inyección intramuscular

	Compuesto de la invención	200 mg
	Alcohol bencílico	0,10 g
	Glicofurool 75	1,45 g
	Agua para inyección c. s. para	3,00 ml

35 El compuesto de la invención se disuelve en el glicofurool. Después se añade el alcohol bencílico y se disuelve, y se añade agua hasta 3 ml. Después, la mezcla se filtra a través de un filtro de microporo estéril y se precinta en viales de vidrio estériles de 3 ml (de tipo 1).

40 **Ejemplo 20:** formulación en jarabe

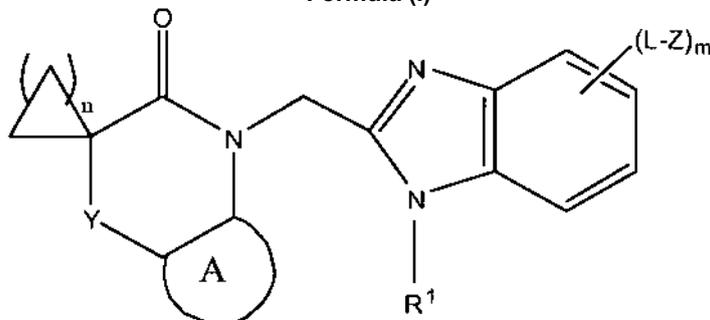
	Compuesto de la invención	250 mg
	Solución de sorbitol	1,50 g
	Glicerol	2,00 g
	Benzoato de sodio	0,005 g
	Aroma	0,0125 ml
	Agua purificada c. s. para	5,00 ml

45 El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Después se añade una solución acuosa del benzoato de sodio a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el aroma. El volumen se completa con agua purificada y se mezcla bien.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un bencimidazol de fórmula (I):

Fórmula (I)



5 en la que:

- A es arilo de entre 5 y 12 miembros o heteroarilo de entre 5 y 12 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido;
- Y es un enlace sencillo,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-X-$ ,  $-CH_2X-$  o  $-X-CH_2-$ ;
- 10 - X es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^2)-$ ,  $>C=O$ ,  $>S(=O)$ ,  $>S(=O)_2$ ,  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-N(R^2)-C(=O)-$  o  $-C(=O)-N(R^2)-$ ;
- cada L es independientemente un enlace sencillo,  $C_{1-3}$ alquileo,  $C_{2-3}$  alqueniлено o  $C_{2-3}$ alquinileno;
- $R^1$  es  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$  alqueniлено o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido;
- cada Z es independientemente  $-N(R^2)_2$ ,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-S(=O)R^2$ ,  $-S(=O)_2R^2$ ;
- 15 - cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$  alqueniлено o  $C_{2-6}$ alquinilo, en el que dichos grupos alquilo, alqueniлено y alquinilo están sin sustituir o sustituidos;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- n es 1, 2 o 3; y
- p es 1, 2 o 3;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es fenilo o heteroarilo de 6 miembros.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que Y es un enlace sencillo,  $-O-$ ,  $-C(=O)-N(R^2)-$  o  $-(CH_2)_p-$ .

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que:

- 30 (a) cada L es  $C_{1-3}$ alquileo; y o
- (b)  $R^1$  es un grupo  $C_{3-6}$  alquilo ramificado,  $C_{3-6}$  alqueniлено ramificado o  $C_{4-6}$  alquinilo ramificado; y/o
- (c) cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-4}$ alquilo.

35 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada Z es independientemente  $-N(R^2)_2$  u  $-OR^2$ .

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que:

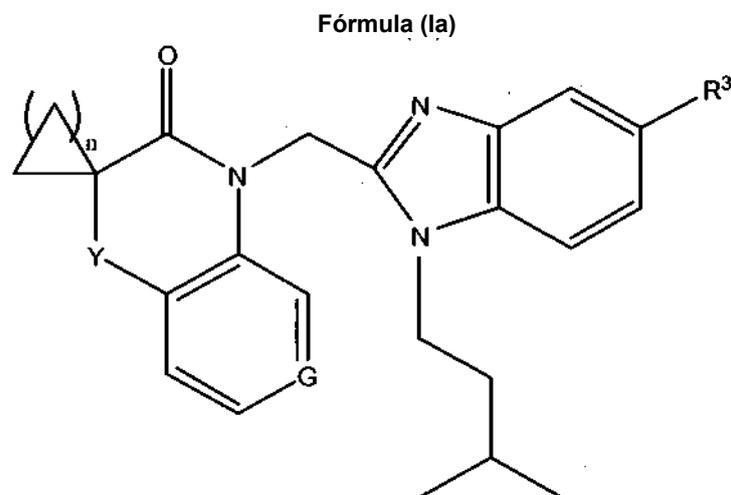
- 40 (a) m es 0 o 1; y/o
- (b) n es 1, 2 o 3; y/o
- (c) p es 1 o 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I):

- 45 - A es un grupo fenilo o sin sustituir o un grupo piridilo sin sustituir;
- Y es un enlace sencillo,  $-O-$ ,  $-C(=O)-NH-$  o  $-CH_2-$ ;
- L es  $-CH_2-$ ;
- $R^1$  es un grupo  $C_{4-6}$  alquilo ramificado sin sustituir;
- Z es  $-NH_2$ ;
- m es 0 o 1; y
- 50 - n es 1, 2 o 3.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el bencimidazol de fórmula (I) tiene la siguiente

fórmula (Ia):

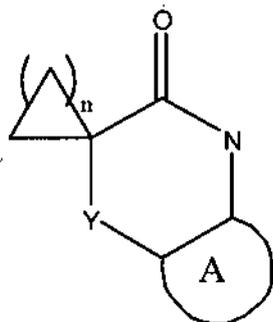


en la que

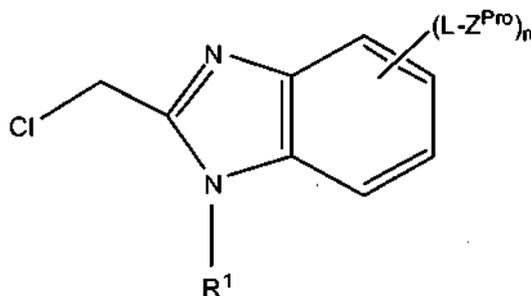
- 5       - G es N o CH  
        - Y es un enlace sencillo, -O-, -C(=O)-NH- o -CH<sub>2</sub>-;  
        - n es 1, 2 o 3; y  
        - R<sup>3</sup> es H o -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- 10   9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de entre
- 15   1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona;  
   1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
   1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
   1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
   1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
   1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
   1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona;  
   4-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;  
   20   4-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;  
   1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona;  
   1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona;  
   1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona;  
   1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona; y  
   25   1'-((1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[benzo[e][1,4]diazepin-3,1'-ciclopropano]-2,5(1H,4H)-diona;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30   10. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
11. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección por el VRS.
- 35   12. Un producto que contiene:
- (a) un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y  
       (b) uno o más agentes terapéuticos adicionales;
- 40   para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto que padece o que es susceptible frente a una infección por el VRS.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 45   14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15. Un proceso para la producción de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, proceso que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (II):

Fórmula (III)



Fórmula (II)



- 5 en las que A, Y, L, R<sup>1</sup>, m y n son según se definen en la reivindicación 1, y Z<sup>Pro</sup> es Z, según se define en la reivindicación 1, o un derivado protegido de Z; y, cuando m es 1, 2 o 3 y Z<sup>Pro</sup> es un derivado protegido de Z, se desprotege el compuesto resultante.