(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 574 670**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2006 E 06708798 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1951704**

(54) Título: **1,3-Dihidro-bencimidazol-2-ilidenoaminas como inhibidores de replicación del virus sincicial respiratorio**

(30) Prioridad:

17.03.2005 EP 05102127

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2016

(73) Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

(72) Inventor/es:

BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS;
FORTIN, JÉRÔME, MICHEL, CLAUDE y
DORANGE, ISMET

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 574 670 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

1,3-Dihidro-bencimidazol-2-ilidenoaminas como inhibidores de replicación del virus sincicial respiratorio.

La presente invención se refiere a 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ilidenoamino-derivados con actividad inhibidora sobre la replicación del virus sincicial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés), la preparación de los mismos y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como principio activo.

El RSV o Virus Sincicial Respiratorio humano es un gran virus ARN, miembro de la familia de Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con virus RSV bovino. El RSV humano es responsable de un espectro de enfermedades de las vías respiratorias en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de los niños se enfrenta a RSV en su primer año de vida y casi todos en sus primeros dos años. La infección en niños pequeños puede producir daño pulmonar que persista durante años y puede contribuir a enfermedad pulmonar crónica en la vida posterior (sibilancia crónica, asma). Los niños mayores y los adultos con frecuencia padecen un resfriado común (grave) en la infección por RSV. En la vejez, la susceptibilidad aumenta de nuevo y se ha implicado RSV en una serie de brotes de neumonía en ancianos dando como resultado una mortalidad significativa.

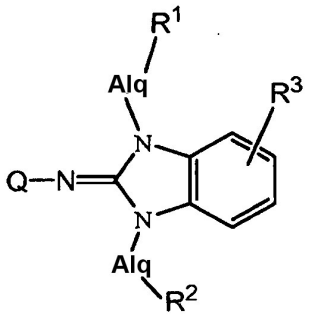
La infección con un virus de un subgrupo determinado no protege contra una infección posterior con un RSV aislado del mismo subgrupo en la siguiente temporada invernal. La reinfección con RSV en así común, a pesar de la existencia de sólo dos subtipos, A y B.

Hoy en día se han homologado tres fármacos para uso contra infección por RSV. Un primero es ribavirina, un análogo de nucleósido, proporciona un tratamiento en aerosol para infección grave por RSV en niños hospitalizados. La vía de administración en aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia altamente variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® y palivizumab, inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, se destinan a ser usados de una manera preventiva.

Otros intentos de desarrollar una vacuna contra RSV segura y eficaz han fracasado todos hasta ahora. Las vacunas inactivadas fracasaron en la protección contra la enfermedad y de hecho en algunos casos estimularon la enfermedad durante la infección posterior. Se han intentado vacunas vivas atenuadas con éxito limitado. Claramente, hay una necesidad de un fármaco no tóxico y fácil de administrar, eficaz, contra la replicación de RSV.

Las patentes internacionales WO-01/00615, WO-01/00611 y WO-01/00612 describen una serie de derivados de bencimidazol con propiedades inhibidoras de RSV. La presente invención está destinada a proporcionar compuestos inhibidores de RSV adicionales que son 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ilidenoamino-derivados, estructuralmente no relacionados con estos compuestos de la técnica anterior.

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

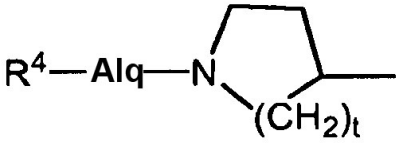


(I)

las sales de adición de los mismos y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos o una forma tautómera de los mismos; en la que:

cada Alq es independientemente alcanodiílo C_{1-6};

Q es hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos radicales Ar^2; alquilo C_{1-6} sustituido con quinolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o con pirrolidinonilo; -CO-Ar^2 o Q es un radical de fórmula:



(a)

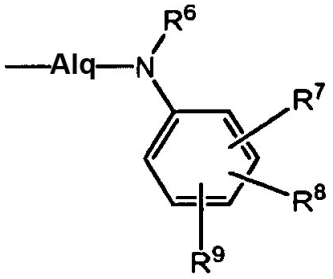
en la que t es 1, 2 ó 3;

R^4 es amino, mono-o di(alquilo C_{1-6})amino;

R^1 es quinolinilo;

R^2 es Ar^2, -CO-Ar^2, morfolinilo o quinolinilo;

donde Q es distinto de hidrógeno, R^3 es hidrógeno o donde Q es hidrógeno, R^3 es un radical de fórmula:



(b)

en la que:

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, Ar^2alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, (alquilo C_{1-6}oxi)-alquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6}, carboxilalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}oxicarbonilalquilo C_{1-6}, aminocarbonilalquilo C_{1-6}, mono- y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilalquilo C_{1-6};

R^7, R^8, R^9 independientemente cada uno se seleccionan de: halo, ciano, alquilo C_{1-6}, Ar^1-alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cianoalquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cianoalquinilo C_{2-6}, Ar^1, R^{10a}-O-, R^{10a}-S-, -N($R^{5a}R^{5b}$), polihaloalquilo C_{1-6} R^{10a}-O-C(=O)-, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-, R^{10a}-O-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-C(=O)-NR^{5b}-, R^{10b}-C(=O)-O-, R^{10b}-C(=O)-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

cada R^{5a} y R^{5b} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o Ar^1alquilo C_{1-6};

R^{10b} es alquilo C_{1-6} o Ar^1alquilo C_{1-6};

Ar^1 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, polihaloalquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6}oxi;

Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, hidroxialquilo C_{1-6}, polihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}oxi, hidroxialquilo C_{1-6}oxi, alquilo C_{1-6}oxicarbonilo, Ar^1 y Ar^1O.

Como se usó anteriormente o se usa de ahora en adelante “alquilo C_{1-4}" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como: metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-propilo, t.butilo; "alquilo C_{1-6}" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido por alquilo C_{1-4} y 1-pentilo, 2-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo y similares; "alquilo C_{1-2}" define metilo o etilo. Son preferidos entre los alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-2}.

El término "alquenilo C_{3-6}" usado en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo significa que comprende radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace y que tienen preferiblemente un doble enlace y de 3 a 6 átomos de carbono tales como: 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-metil-1-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-pentenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo y similares. El término "alquenilo C_{2-6}" usado en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo significa que comprende

grupos alquenilo C_{3-6} y etileno (o vinilo). El término 'alquinilo C_{3-6}' define radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal o ramificada que tienen un triple enlace y de 3 a 6 átomos de carbono tales como: propenilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, hexin-3-ilo, 2-metilbutin-1-ilo y similares. El término "alquinilo C_{2-6}" usado en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo significa que comprende grupos alquinilo -C_{3-6} y etinilo.

Alcanodiílo C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada bivalentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiílo (etileno), 1,3-propanodiílo, 1,4-butanodiílo, 1,2-propanodiílo, 2,3-butanodiílo, 1,5-pentanodiílo y similares, alcanodiílo C_{1-6} significa que incluye alcanodiílo C_{1-4} y los homólogos superiores de los mismos que tienen de 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,5-pentanodiílo, 1,6-hexanodiílo y similares. Son preferidos entre los alcanodiílo C_{1-6} los alcanodiílo C_{1-4}.

Como se usó anteriormente en la presente memoria, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre.

Los términos carboxilo, carboxi o hidroxicarbonilo se refieren a un grupo -COOH.

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

Como se usó en lo anterior y se usa de ahora en adelante, "polihaloalquilo C_{1-6}" como un grupo o parte de un grupo, por ej., en polihaloalquil C_{1-6}oxi, se define como mono- o polihaloalquilo C_{1-6} sustituido, en particular alquilo C_{1-6} sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos de halógeno, tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. También están incluidos los grupos perfluoroalquilo C_{1-6}, que son grupos alquilo C_{1-6} en los que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, por ej., pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C_{1-4}, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Un grupo hidroxialquilo C_{1-6} o un grupo aminoalquilo C_{1-6} cuando se sustituye en un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno preferiblemente es un grupo hidroxialquilo C_{2-6} en el que el grupo hidroxi y el oxígeno o nitrógeno se separa por al menos dos átomos de carbono o un grupo aminoalquilo C_{2-6} en el que el grupo amino y el átomo de hidrógeno se separan por al menos dos átomos de carbono. Son preferidos entre los grupos (alquil C_{1-6}oxi)alquilo C_{1-6} o mono- o di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-6}, cuando se sustituyen en un átomo de nitrógeno, los grupos (alquil C_{1-6}oxi)-alquilo C_{2-6} o mono- o di(alquil C_{1-6})amino-alquilo C_{2-6} en los que el grupo alquil C_{1-6}oxi y el átomo de nitrógeno y el grupo mono- o di(alquil C_{1-6})amino y el átomo de nitrógeno se separan por al menos dos átomos de carbono.

Se debería observar que las posiciones de los radicales sobre cualquier resto molecular usadas en las definiciones pueden ser en cualquier parte sobre dicho resto siempre que sea químicamente estable.

Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros a menos 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 aparece más de una vez en cualquier resto, cada definición es independiente.

Siempre que se use de ahora en adelante, el término “compuestos de fórmula (I)" o "los compuestos presentes" o término similar significa que incluye los compuestos de fórmula (I), las sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se usó anteriormente define todos los compuestos posibles formados de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

A menos que se mencione o se indique de otro modo, la denominación química de un compuesto incluye la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros 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 están destinados a incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y los compuestos intermedios como se menciona en la presente memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En

particular, el término “estereoisoméricamente puro” se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular con un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más en particular con un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” se deberían entender de una manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y los compuestos intermedios de esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diastereómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Los ejemplos de los mismos son: ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido camforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden proceder de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereómeros de fórmula (I) se pueden obtener por separado por métodos convencionales. Los métodos de separación física apropiados que pueden ser empleados ventajosamente son, por ejemplo, cristalización y cromatografía selectivas, por ejemplo, cromatografía de columna.

Para algunos de los compuestos de la fórmula (I) y los compuestos intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta puede no haber sido determinada experimentalmente. Un experto en la materia es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

La presente invención también está destinada a incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los compuestos presentes. Los isótopos incluyen aquéllos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de los ácidos y las 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, farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente están destinadas a comprender las formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente por tratamiento de la forma básica con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido 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, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal básicas 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, con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término sal de adición como se usó anteriormente también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término “compuestos de fórmula (I)", o cualquier término similar tal como “compuestos de la invención” y similares, se destina a comprender también cualquier profármaco que puedan formar los compuestos de la fórmula (I). El término “profármaco” como se usa en la presente memoria se destina a comprender cualquier derivado farmacológicamente aceptable tal como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto de biotransformación en vivo resultante del derivado sea el fármaco activo como se define en los compuestos de la fórmula (I). La referencia por Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1.992, "Biotransformation of Drugs", pág. 13-15) que describe profármacos en general se incorpora en el presente documento. Los profármacos presentan preferiblemente excelente solubilidad acuosa, biodisponibilidad aumentada y son metabolizados fácilmente en los inhibidores activos en vivo. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que se escindan las modificaciones, por manipulación rutinaria o en vivo, al compuesto precursor.

Se prefieren los profármacos de éster farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables en vivo y proceden de los compuestos de fórmula (I) que tienen un hidroxi o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable en vivo es un éster, que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres alcoximetílicos C_{1-6} por ejemplo metoximetílicos, ésteres alcanoiloximetílicos C_{1-6} por ejemplo pivaloiloximetílico, ésteres ftalidílico, ésteres cicloalcoxicarboniloxi C_{3-7}-alquílico C_{1-6} por ejemplo 1-ciclohexilcarbonil-oxietílico; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onlimetílico y ésteres alcoxicarboniloxietílicos C_{1-6} por ejemplo 1-metoxicarbonil-oxietílico que se puede formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable en vivo de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis en vivo del éster se descomponen para proporcionar el grupo hidroxi precursor. Ejemplos de α-aciloxialquil éteres incluyen acetoxi-metoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman éster hidrolizable en vivo para hidroxi incluyen Alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para proporcionar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para proporcionar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino ligados a partir de un átomo de nitrógeno del anillo vía un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoílico. Los ésteres alcanoílicos por ejemplo son cualquier éster alcanoílico C_{1-30}, en particular ésteres alcanoílicos C_{8-30}, más en particular ésteres alcanoílicos C_{10-24}, más en particular ésteres alcanoílicos C_{16-20}, en los que la parte alquílica puede presentar uno o más dobles enlaces. Ejemplos de ésteres alcanoílicos son decanoato, palmitato y estearato.

El término "compuestos de fórmula (I)", o cualquier término similar tal como “compuestos de la invención” y similares, está destinado a comprender también cualquier metabolito que se forme en vivo en la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, (a) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un grupo metilo, un hidroximetil-derivado del mismo; (b) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un grupo alcoxi, un hidroxi-derivado del mismo; (c) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un grupo amino terciario, un amino-derivado secundario del mismo; (d) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo; (e) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo y (f) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un grupo amido, un derivado de ácido carboxílico del mismo.

El término "compuestos de fórmula (I)", o cualquier término similar tal como “compuestos de la invención” y similares, está destinado a comprender también cualquier forma de N-óxido de los compuestos de fórmula (I), que son compuestos de la fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados a la forma N-óxido.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar propiedades de unión de metal, formación quelante y/o de complejo y pueden existir, por lo tanto, como complejos de metal o quelatos de metal. Tales derivados de complejos de metal de los compuestos de la fórmula (I) están destinados a estar incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se especifica a continuación una serie de subgrupos de compuestos de fórmula (I) por definiciones restringidas de los diversos radicales en los compuestos de fórmula (I). Estos subgrupos, sin embargo, están destinados también a comprender aquéllos con cualquier permutación de las definiciones restringidas mencionadas de ahora en adelante.

Los subgrupos I de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, en los que:

(a) uno o más de los radicales Alq es alcanodiílo C_{1-4};

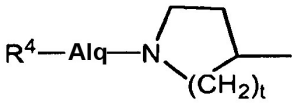
(b) en los que uno o más de los radicales Alq es alcanodiílo C_{1-2};

(c) en los que uno o más de los radicales Alq es metileno o

(d) en los que todos los radicales Alq son metileno.

Los subgrupos II de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, tales como los subgrupos I mencionados anteriormente, en los que:

(a) Q es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos radicales Ar^2; alquilo C_{1-6} sustituido con quinolinilo, morfolinilo o con pirrolidinonilo; -CO-Ar^2 o Q es un radical de fórmula:



(a)

en la que t es 2; R^4 es amino, mono-o di(alquil C_{1-6})amino.

(b) Q es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos radicales Ar^2; alquilo C_{1-6} sustituido con quinolinilo, morfolinilo o con pirrolidinonilo;

(c) Q es -CO-Ar^2 o

(d) Q es un radical de fórmula (a) en la que t es 2; R^4 es amino, mono -o di(alquil C_{1-6})amino.

(e) Q es hidrógeno.

Los subgrupos III de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, tales como los subgrupos I y II mencionados anteriormente, en los que:

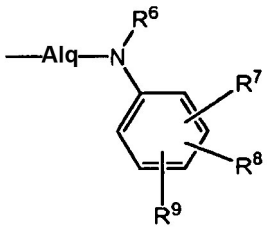
(a) R^1 es quinolinilo o en los que

(b) R^2 es Ar^2, -CO-Ar^2, morfolinilo o quinolinilo.

Los subgrupos V de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, tales como los subgrupos I, II y III mencionados anteriormente, en los que:

(a) R^3 es hidrógeno y Q es distinto de hidrógeno;

(b) R^3 es un radical de fórmula:



(b)

en la que:

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, Ar^2alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, (alquil C_{1-6}oxi)alquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, carboxilalquilo C_{1-6}, aminocarbonil-alquilo C_{1-6};

R^7, R^8, R^9 independientemente entre sí se seleccionan de: halo, ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-, -N($R^{5a}R^{5b}$), trifluorometilo, R^{10a}-O-C(=O)-, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-, R^{10a}-O-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-alquilo C_{1-6}, R^{10b}-C(=O)-O-, R^{10b}-C(=O)-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

cada R^{5a} y R^{5b} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10b} es alquilo C_{1-6} o en la que

(c) R^3 es un radical de fórmula (b) en la que:

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, carboxilalquilo C_{1-6} y aminocarbonilalquilo C_{1-6};

R^7, R^8, R^9 independientemente entre sí se seleccionan de: halo, ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-, -N($R^{5a}R^{5b}$), R^{10a}-O-C(=O)-, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-, R^{10a}-O-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-alquilo C_{1-6}, R^{10b}-C(=O)-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

cada R^{5a} y R^{5b} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10b} es alquilo C_{1-6} o

(d) R^3 es un radical de fórmula (b) en la que:

R^6 se selecciona de hidrógeno, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6} y amino-carbonilalquilo C_{1-6};

R^7, R^8, R^9 independientemente entre sí se seleccionan de: halo, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-, -N($R^{5a}R^{5b}$), R^{10a}-O-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, R^{10b}-C(=O)-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10b} es alquilo C_{1-6} o

(e) R^3 es un radical de fórmula (b) en la que:

R^6 es hidrógeno;

R^7, R^8, R^9 independientemente entre sí se seleccionan de alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y en la que en caso de restricciones (b), (c) y (d),

Q es hidrógeno.

Los subgrupos VI de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, tales como los subgrupos I, II, III y V mencionados anteriormente, en los que Ar^1 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, CF_3 y alquil C_{1-6}oxi;

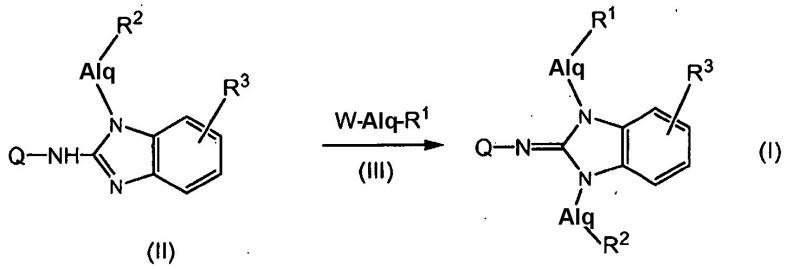
Los subgrupos VII de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, tales como los subgrupos I, II, III, V y VI mencionados anteriormente, en los que Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, hidroxil-alquilo C_{1-6}, CF_3, alquil C_{1-6}oxi, hidroxialquil C_{1-6}oxi, alquil C_{1-6}oxicarbonilo, fenilo y fenoxi.

Son compuestos preferidos cualquiera de los compuestos enumerados en las tablas 1 y 2, más en particular los números 1-7 de los compuestos.

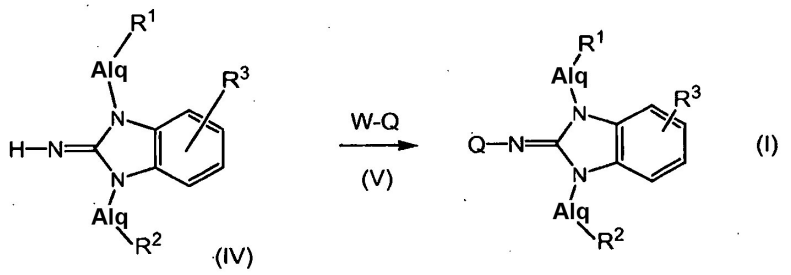
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por *N*-alquilación o en algunos casos por reacciones de *N*-acilación, como se indica en líneas generales en los siguientes esquemas de reacción en los que Q, Alq, R^1, R^2, R^3, R^4 tienen los significados especificados en relación con los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula (I). W representa un grupo saliente tal como tosilo, mesilo, halo, en particular cloro o bromo. Estas reacciones de *N*-alquilación se realizan típicamente en un disolvente adecuado tal como un éter, por ej., THF, dioxano, un hidrocarburo halogenado, por ej., diclorometano, $CHCl_3$, tolueno, un disolvente aprótico polar tal como DMF, DMSO, DMA, HMPT, NMP, acetonitrilo y similares. Se puede añadir una base para captar el ácido

que es liberado durante la reacción, por ej., un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, una trialquilamina tales como trietilamina, o, si se desea, bases más fuertes tales como hidruros de metal alcalino, por ej., NaH. Si se desea, se pueden añadir algunos catalizadores tales como sales de yoduro (por ej., KI).

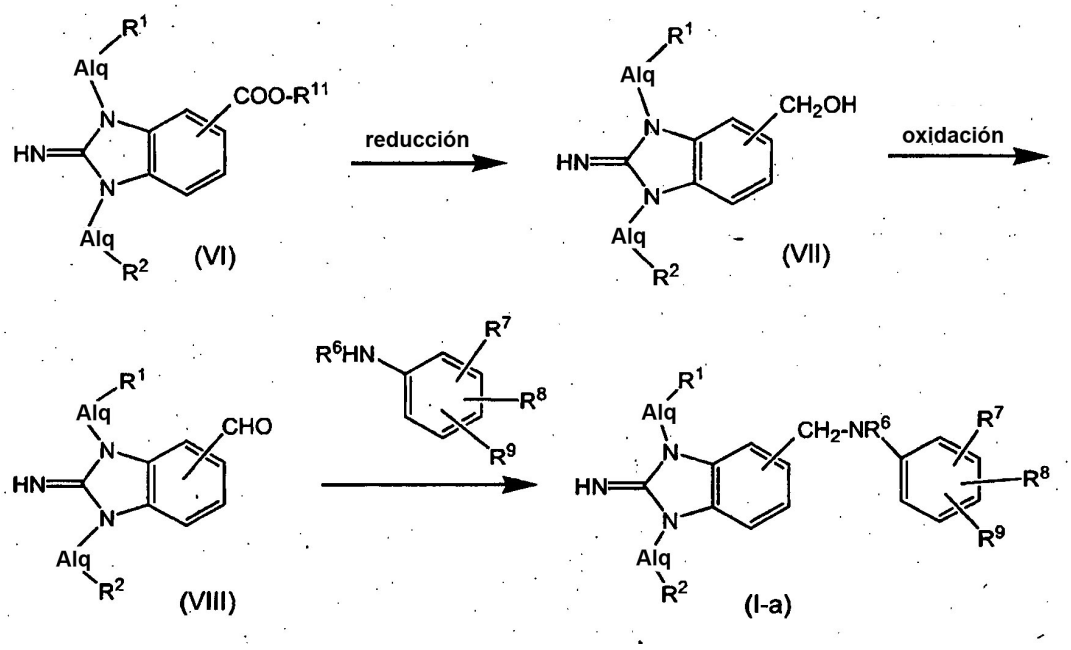
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por *N*-alquilación de un bencimidazol (II) con un agente alquilante (III) como se indica en líneas generales en el siguiente esquema de reacción.



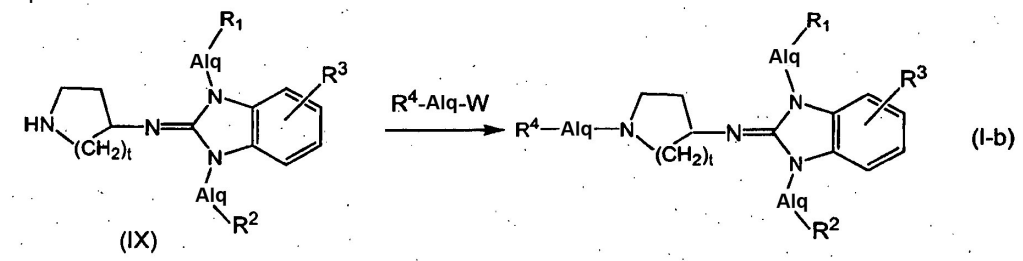
Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar por *N*-alquilación o *N*-acilación (donde Q es Ar^2-CO-) un bencimidazol (IV) con un agente (V) de alquilación o acilación como se indica en líneas generales en el siguiente esquema de reacción.



Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un radical (b) en el que el grupo Alq es metileno, compuestos que se pueden representar por la fórmula (I-a) se pueden preparar partiendo de compuestos intermedios de fórmula (VI) en la que R^{11} es alquilo C_{1-6} en particular metilo o etilo, mediante una reacción de reducción, por ej., con $LiAlH_4$, para compuestos intermedios (VII) que tienen un grupo hidroximetileno. El último grupo se puede oxidar a un grupo aldehído (compuestos intermedios VIII) con un oxidante suave, por ejemplo, con MnO_2, que se puede derivatizar además con aminas, por ejemplo, con un procedimiento de aminación reductora, a los compuestos deseados de fórmula (I-a).



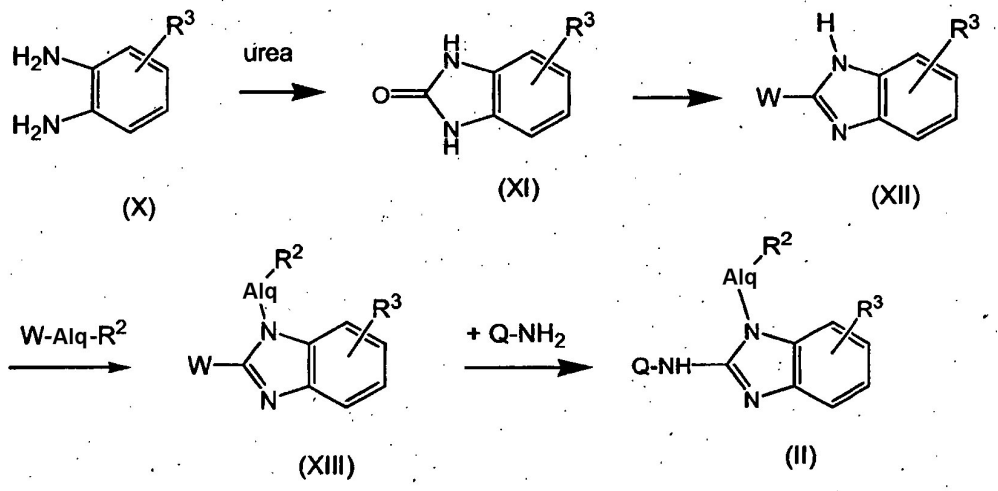
Los compuestos de fórmula (I) en los que Q es un radical (a), compuestos que se pueden representar por la fórmula (I-b) se pueden preparar por *N*-alquilación de compuestos intermedios de la fórmula (IX) con un agente reaccionante R^4-Alq-W usando las mismas condiciones de reacción que se describieron anteriormente para las reacciones de N-alquilación.



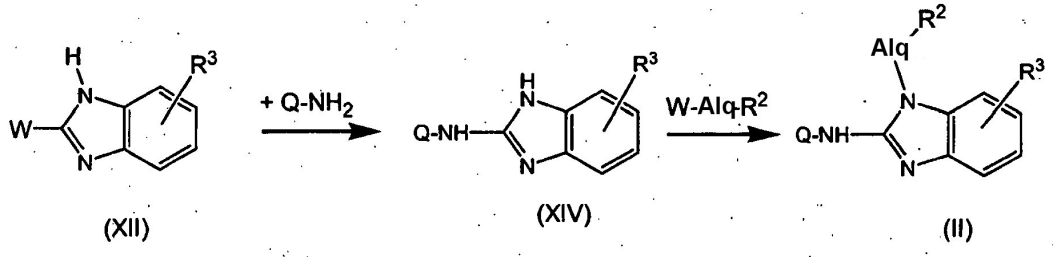
Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupo funcional conocidas en la técnica, comprendiendo las descritas de ahora en adelante. Los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino, que se pueden alquilar con posterioridad a grupos mono- o dialquilamino o grupos acilados a arilcarbonilamino o alquilcarbonil-amino y similares. Los grupos ciano se pueden reducir a grupos aminometileno, que se pueden derivatizar de manera similar.

Algunos de los compuestos intermedios usados para preparar los compuestos de fórmula (I) son compuestos conocidos o son análogos de compuestos conocidos que se pueden preparar siguiendo modificaciones de metodologías conocidas en la técnica fácilmente accesibles para el experto. Se proporciona una serie de preparaciones de compuestos intermedios a continuación con bastante más detalle. En los siguientes esquemas de reacción los radicales Q, R^1, R^2, R^3 tienen los significados especificados en relación con los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula (I). W representa un grupo saliente tal como tosilo, mesilo, halo, en particular cloro o bromo.

Los compuestos intermedios de la fórmula (II) se pueden preparar como se indica en líneas generales en el siguiente esquema:

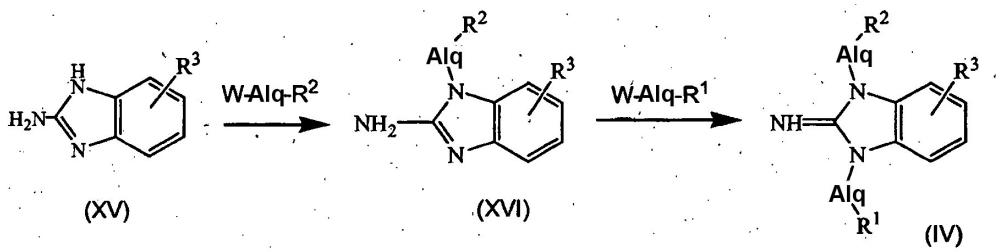


En una primera etapa, se cicla un diaminobenceno (X) con urea en un disolvente adecuado, por ej., xileno, para proporcionar una bencimidazolona (XI). La última se convierte en un derivado de bencimidazol (XII) en el que W es un grupo saliente como se especificó anteriormente, en particular por reacción de (XI) con un agente halogenante adecuado, por ejemplo $POCl_3$ y el compuesto intermedio resultante (XIII) se hace reaccionar con un amino-derivado $Q\text{-}NH_2$ para obtener compuestos intermedios de la fórmula (II). Los últimos se pueden preparar alternativamente como sigue:

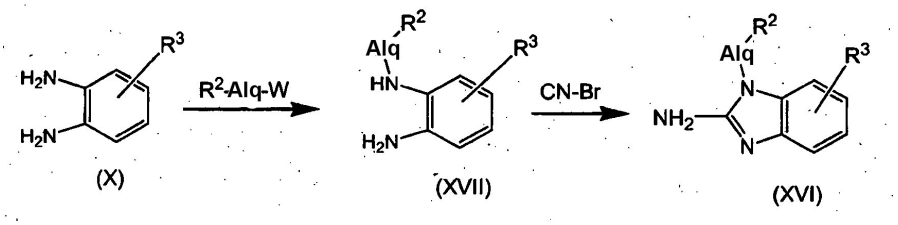


Los compuestos intermedios (XII) se hacen reaccionar con un amino-derivado $Q\text{-}NH_2$ para obtener compuestos intermedios de la fórmula (XIV), que a su vez se hacen reaccionar con un agente reaccionante $W\text{-}Alq\text{-}R^2$ obteniéndose así compuestos intermedios (II).

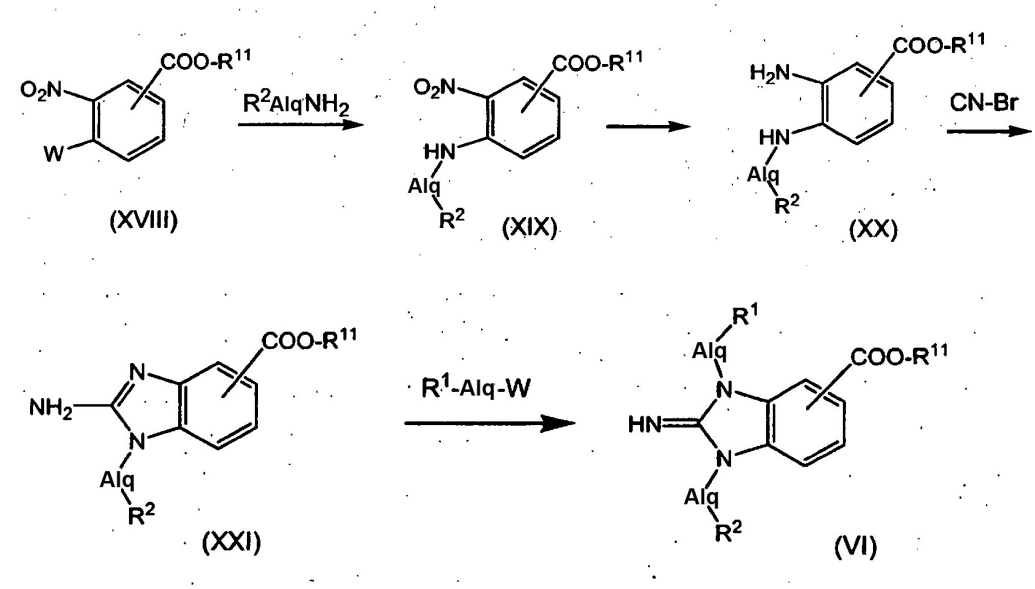
Los compuestos intermedios de la fórmula (IV) se pueden preparar como se indica en líneas generales en el siguiente esquema:



Primero, los derivados de 2-aminobencimidazol (XV) son *N*-alquilados con un agente reaccionante $W\text{-}Alq\text{-}R^2$, proporcionando así los compuestos intermedios (XVI), que son alquilados con posterioridad para proporcionar los compuestos intermedios deseados de la fórmula (IV). Las reacciones de *N*-alquilación se pueden realizar siguiendo los mismos procedimientos que se describieron anteriormente para las alquilaciones de (II) o (IV) para obtener los compuestos (I). Los compuestos intermedios (XVI) también se pueden preparar por alquilación primero de los compuestos intermedios (X) para obtener los compuestos intermedios (XVII) que se ciclan con bromuro de cianógeno a los compuestos intermedios (XVI):



Los compuestos intermedios de la fórmula (VI) se pueden preparar como sigue:



El derivado de nitrobenceno (XVIII) se hace reaccionar con R^2-Alq-NH_2 a compuesto intermedio (XIX) en el que el grupo nitro es reducido, por ej., con níquel Raney para proporcionar los compuestos intermedios (XX) que se ciclan con bromuro de cianógenos a los 2-aminobencimidazoles (XXI). Los últimos a su vez son *N*-alquilados obteniéndose así los compuestos intermedios (VI).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas 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 en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-sustituido, por ejemplo, ácido 3-cloro bencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ej., hidro-peróxido de t.butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ej., tolueno, cetonas, por ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ej., diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

Las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución contracorriente, cromatografía líquida y similares.

Los compuestos de fórmula (I) como se prepararon en los procedimientos descritos anteriormente son en general mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereómeras por reacción con un ácido quiral adecuado, respectivamente base quiral. Dichas formas de sal diastereómeras se separan con posterioridad, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de ahí por álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras

también pueden proceder de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivíricas. Las infecciones víricas tratables usando los compuestos de la presente invención incluyen aquéllas infecciones ocasionadas por orto- y paramixovirus y en particular por virus sincicial respiratorio (RSV) humano y bovino. Algunos de los compuestos de esta invención además son activos contra cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, los compuestos de la invención muestran un perfil farmacocinético favorable y presentan propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una vida media, AUC y valores máximos aceptables y carentes de fenómenos desfavorables tales como insuficiente inicio rápido y retención en tejidos.

La actividad antivírica en *vitro* contra RSV de los compuestos presentes se ensayó en un ensayo como se describió en la parte experimental de la descripción y también se puede demostrar en un ensayo de reducción de producción de virus. La actividad antivírica en vivo contra RSV de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de ensayo usando ratas algodoneras como se describe en Wyde et al. (Antiviral Research (1.998), 38, 31-42).

Debido a sus propiedades antivíricas, en particular sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, las sales de adición o formas estereoquímicamente isómeras de los mismos son útiles en el tratamiento de los individuos que experimentan una infección vírica, en particular una infección por 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 sincicial respiratorio.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar, por lo tanto, como medicinas. Dicho uso como una medicina comprende la administración sistémica a individuos infectados con virus o a individuos susceptibles de infecciones víricas de una cantidad eficaz para combatir las enfermedades asociadas a la infección vírica, en particular la infección por RSV.

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 víricas, en particular infección por RSV.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina en mezcla íntima una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo de metal, como principio activo con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales 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 portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en que caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Las disoluciones inyectables, por ejemplo, se pueden preparar en las que el portador comprenda disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

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

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriores en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tal forma farmacéutica unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiples segregados de los mismos.

En general, se considera que una cantidad diaria antivíricamente eficaz 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 ser formuladas como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, conteniendo 1 a 1.000 mg y en particular 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que esté tomando el individuo, como es conocido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención inmediata. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente son, por lo tanto, sólo directrices.

También, la combinación de otros agentes antivíricos y un compuesto de fórmula (I) se pueden usar como medicina. Así, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de la fórmula (I) y (b) otro compuesto antivírico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento antivírico. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser combinados con interferón-beta o factor de necrosis tumoral-alfa para tratar o prevenir infecciones por RSV.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar la presente invención. Los compuestos se analizaron por LC/MS usando uno de los siguientes métodos:

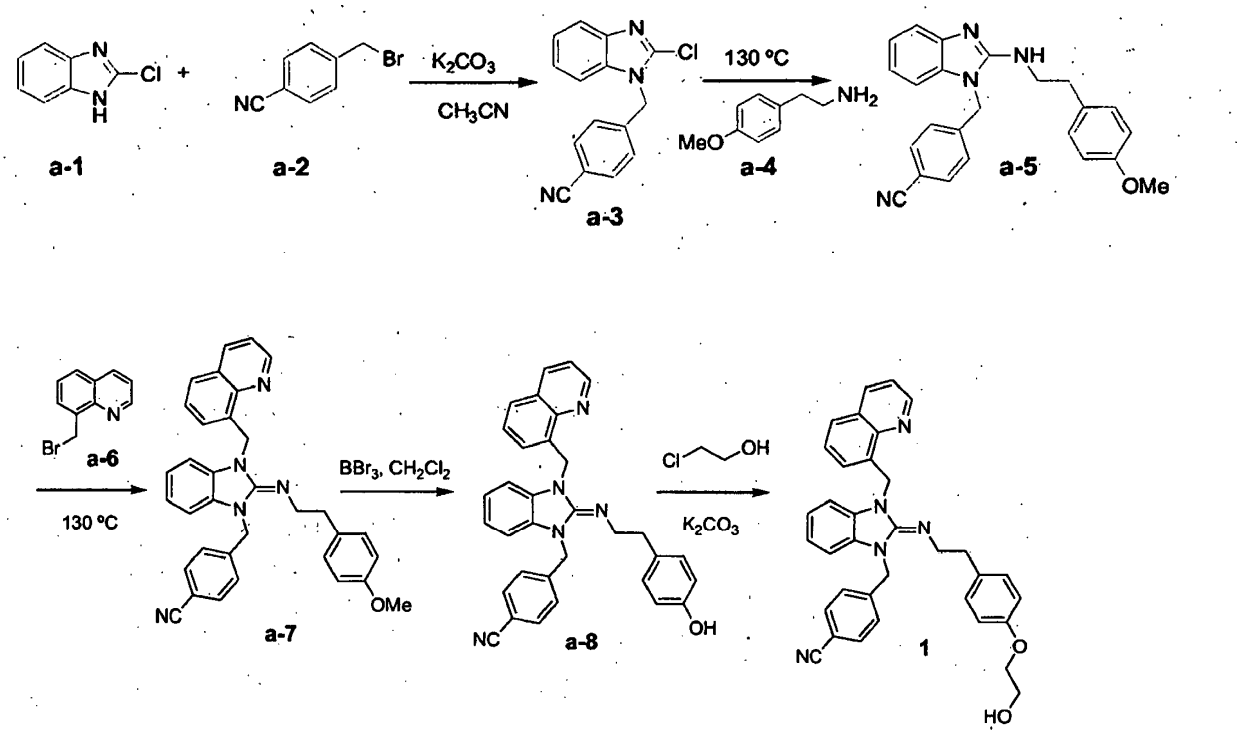
LCT: ionización por electropulverización en modo positivo, modo de barrido de 100 a 900 amu; Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA) 5 µm, 3,9 x 150 mm); caudal 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% de acetato de amonio 6,5 mM + 15% de acetonitrilo; fase móvil B: 20% de acetato de amonio 6,5 mM + 80% de para realizar una condición de gradiente en acetonitrilo) para realizar un 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 se equilibra de nuevo con 100 % de A durante 3 min).

ZQ: ionización por electropulverización en modo tanto positivo como negativo (pulsado) barriendo de 100 a 1.000 amu; Xterra RP C18 (Waters, Milford, MA) 5 µm, 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 realizar 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 se equilibra de nuevo con 100 % de A durante 3 min).

Los números de los productos finales en los siguientes ejemplos (compuesto 1, etc.) corresponden a los números de los compuestos en las Tablas 1 a 5.

Ejemplo 1

Esquema A



Preparación de compuesto intermedio a-3

Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de **a-1** (11,7 g, 0,076 moles), **a-2** (7,5 g, 0,076 moles) y carbonato de potasio (15,9 g, 0,11 moles) en acetonitrilo (280 ml) durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo el producto tres veces con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar **a-3** con rendimiento cuantitativo.

Preparación de *compuesto intermedio a-5*

Se calentó una mezcla de **a-3** (10 g, 0,037 moles) y **a-4** (5,7 g, 0,037 moles) a 130°C durante 4 h. Se enfrió después el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se extrajo el producto con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 97/3/0,5) proporcionó 3,6 g de **a-5** (26%).

Preparación de compuesto intermedio a-7.

Se calentó la mezcla de **a-5** (4,00 g, 0,01 moles) y **a-6** (2,3 g, 0,01 moles) a 130°C durante 3 h. Se enfrió después el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se extrajo el producto con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y la purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 94/6/0,5) proporcionó 1,8 g de **a-7** (33%).

Preparación de compuesto intermedio a-8

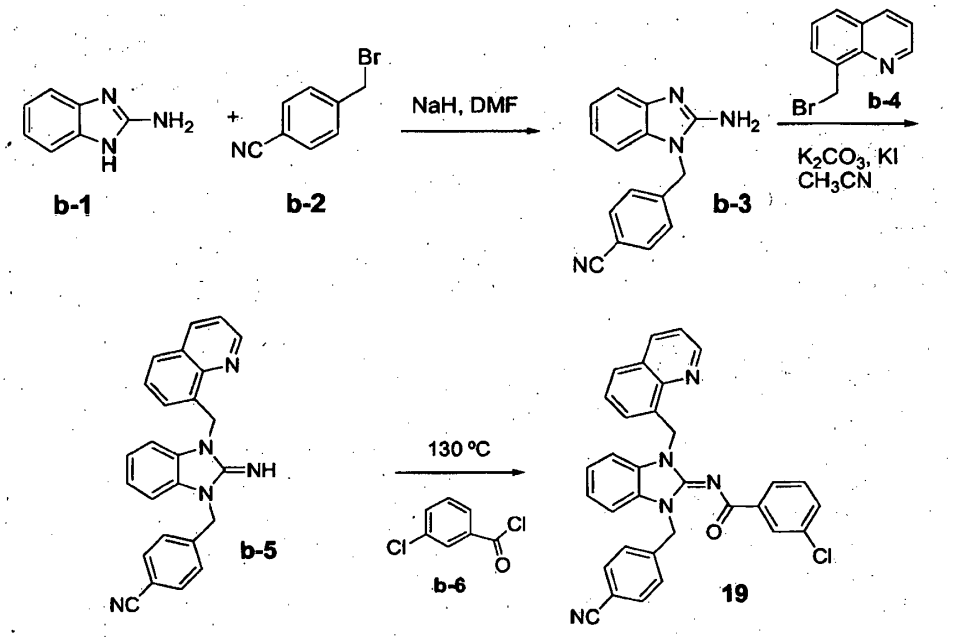
Se disolvió **a-7** (1,4 g, 0,0027 moles) en 70 ml de CH_2Cl_2. Se enfrió después la disolución a 0°C y se añadió una disolución de BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 10,7 ml, 0,011). Se agitó además la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió rápidamente con agua. El tratamiento final normal dio lugar a **a-8** con rendimiento cuantitativo.

Preparación de compuesto 1 final

Se calentó una mezcla de **a-8** (0,5 g, 0,001 moles), 2-cloroetanol (0,1 ml, 0,0015 moles), K_2CO_3 (0,17 g, 0,0012 moles) en DMF seco (5 ml) a 80°C durante 72 h, después de lo cual, se enfrió a temperatura ambiente. La extracción con acetato de etilo seguido por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 95/5/0,5) dio lugar a 130 mg de compuesto 1 (24%).

Ejemplo 2

Esquema B



Preparación de compuesto intermedio b-3

Se añadió en pequeñas porciones NaH (60% de aceite de parafina, 6 g, 0,15 moles) a una disolución de **b-1** (20 g, 0,15 moles) en DMF (100 ml) en N_2. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y después se añadió en pequeñas porciones **b-2** (14,7 g, 0,075 moles) y se continuó con agitación durante 2 h más. Se vertió la mezcla en una mezcla de hielo y agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y la purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 95/5/0,5) proporcionó 14 g de **b-3** (38%, punto de fusión: 221°C).

Preparación de compuesto intermedio b-5

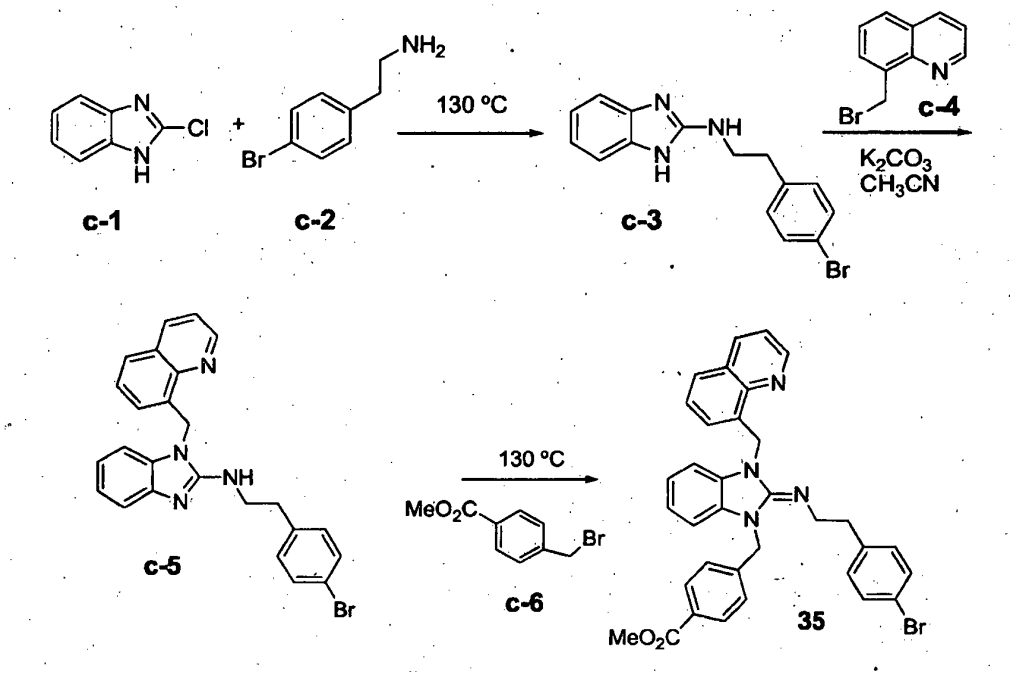
Se calentó una mezcla de **b-3** (13 g, 0,052 moles), **b-4** (11,6 g, 0,052 moles), carbonato de potasio (10,8 g, 0,078 moles) y una cantidad catalítica de KI en acetonitrilo (600 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 12 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo tres veces el producto con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar **b-5**. La purificación por cromatografía de columna (Gel de sílice, Tolueno/Isopropanol/ NH_4OH; 85/15/1) proporcionó 6,5 g de **b-5** (32%).

Preparación de compuesto 19 final.

Se calentó una mezcla de **b-5** (0,3 g, 0,0008 moles) y **b-6** (0,4 g, 0,0023 moles) a 130°C durante 4 h. Se enfrió después el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se extrajo el producto con CH_2Cl_2. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una disolución acuosa de K_2CO_3 (10%) y después se secó sobre $MgSO_4$. La purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/ NH_4OH; 99/1/0,1) proporcionó 0,25 g de compuesto **19** (85%, punto de fusión: 160°C).

Ejemplo 3

Esquema C



Preparación de compuesto intermedio c-3

Se calentó la mezcla de **c-1** (5,00 g, 0,033 moles) y **c-2** (13,13 g, 0,066 moles) a 130°C durante 4 h. Se enfrió después el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se extrajo el producto con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y la purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 97/3/0,1) proporcionó 11,5 g de **c-3** (92%).

Preparación de compuesto intermedio c-5

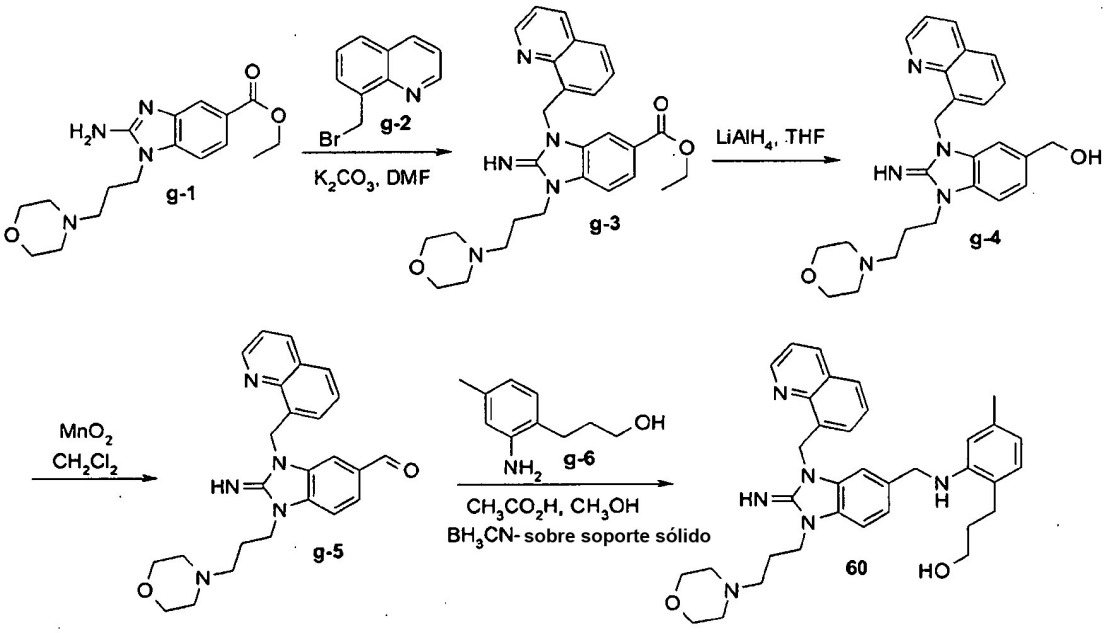
Se calentó la mezcla de **c-3** (11,0 g, 0,035 moles), **c-4** (7,75 g, 0,035 moles) y carbonato de potasio (7,21 g, 0,052 moles) en acetonitrilo (165 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 12 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo tres veces el producto con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y la purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH; 98/2) dio lugar a 9,78 g de **c-5** (61%).

Preparación de compuesto 35 final

Se calentó una mezcla de **c-5** (0,5 g, 0,0011 moles) y **c-6** (0,75 g, 0,0033 moles) a 130°C durante 2 h. Se enfrió después el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se extrajo el producto con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y la purificación del líquido filtrado concentrado por cromatografía de columna (Gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 93/7/0,1) proporcionó 3,6 g de compuesto **35** (23%, punto de fusión: 128 °C).

Ejemplo 7

Esquema G



Preparación de compuesto intermedio g-3

Se calentó una mezcla de **g-1** (0,003 moles), **g-2** (0,0033 moles) y K_2CO_3 (0,006 moles) en DMF (50 ml), se agitó a 60°C durante 6 horas, se vertió en agua de hielo, se saturó con K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2. Se separó la capa orgánica, se secó (sobre $MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. Se purificó el residuo (2,4 g) por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 93/7/0,5; 20-45 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, rendimiento: 0,63 g de **g-3** (44%).

Preparación de compuesto intermedio g-4

Se añadió una suspensión de $LiAlH_4$ (0,0079 moles) en THF (20 ml) a 5°C a una disolución de **g-3** (0,0013 moles) en THF (20 ml) en flujo de N_2. Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió a 5°C. Se añadió hielo. Se añadió CH_2Cl_2/CH_3OH. Se separó la capa orgánica, se secó (sobre $MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando 0,176 g de **g-4** (31%, punto de fusión: 186°C).

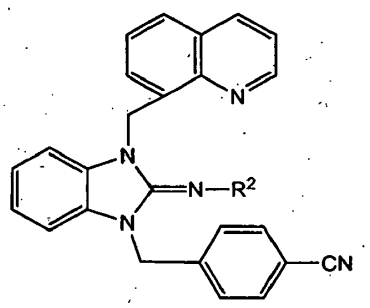
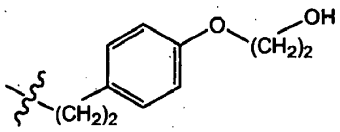
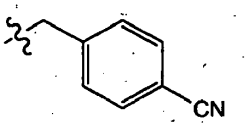
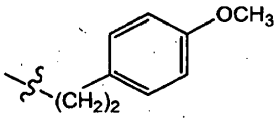
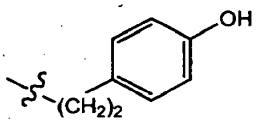
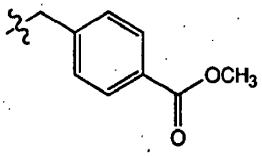
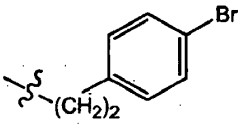
Preparación de compuesto intermedio g-5

Se agitó una mezcla de **g-4** (0,0002 moles) y MnO_2 (0,3 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos y después se filtró sobre celite. Se lavó celite con CH_2Cl_2. Se evaporó el líquido filtrado a sequedad proporcionando 0,126 g de **g-5**.

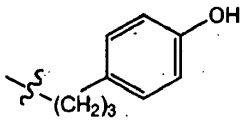
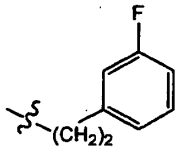
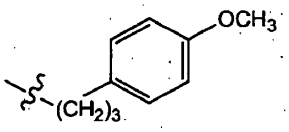
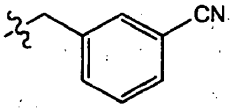
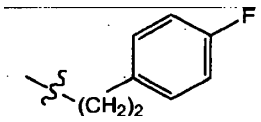
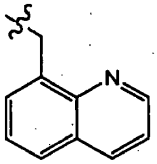
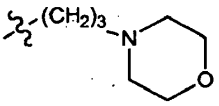
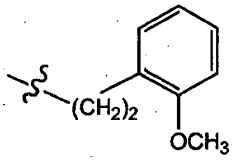
Preparación de compuesto a 60 final

Se agitó una mezcla de **g-5** (0,0003 moles), **g-6** (0,0003 moles), BH_3CN- sobre soporte sólido (0,0004 moles) y CH_3CO_2H (5 gotas) en CH_3OH (7 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas y después se filtró. Se evaporó el líquido filtrado a sequedad. Se absorbió el residuo en $CH_2Cl_2/CH_3OH/K_2CO_3$ 10%. Se saturó la mezcla con K_2CO_3 (polvo) y se extrajo con CH_2Cl_2. Se separó la capa orgánica, se secó (sobre $MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. Se purificó el residuo (0,17 g) por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/$ NH_4OH 89/10/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se absorbió el residuo en 2-propanona. Se separó por filtración el precipitado y se secó proporcionando 0,047 g de compuesto **60** (28%, punto de fusión: 90°C).

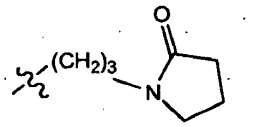
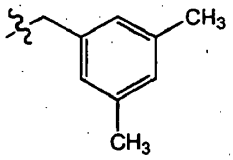
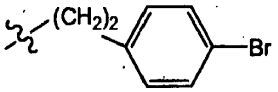
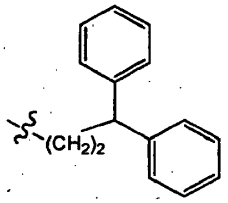
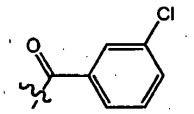
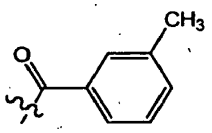
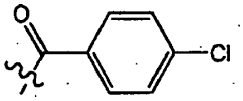
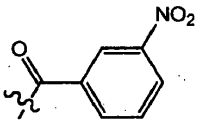
Tabla 1

					
Nº Comp.	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C) / sal	Método de preparación
1		8,2	554		A
2		8	505		B
3		8	525	168 / HCl	A
4		7,9	510	160	A
5		7,8	538		B
6		7,5	572	178 / HCl	A

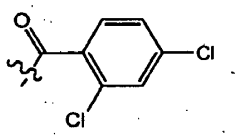
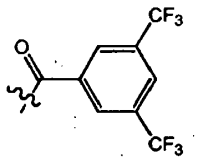
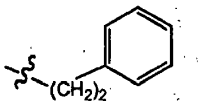
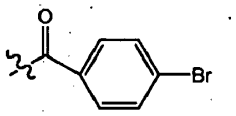
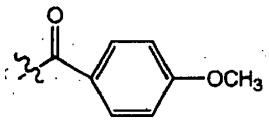
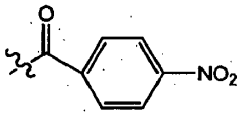
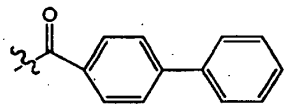
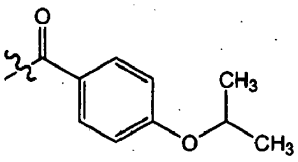
(Continua)

Nº Comp.	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C) / sal	Método de preparación
7		7,5	524	82	C
8		7,3	512	102	A
9		7,3	538	80	C
10		7,2	505		B
11		7,1	512	102 / HCl	A
12		7,1	532	168	B
13		6,9	517	80	A
14		6,8	524	HCl	B

(Continua)

Nº Comp.	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C) / sal	Método de preparación
15		6,7	515	HCl	A
16		6,6	508	142	B
17		6,5	573		B
18		6,5	584	184	A
19		6,5	528	160	B
20		6,4	508	158	B
21		6,4	528	154	B
22		6,2	539	222	B

(Continua)

Nº Comp.	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C) / sal	Método de preparación
23		6,2	562	114	B
24		6,1	630	190	B
25		5,7	494		A
26		5	572	125	B
27		4,7	524	150	B
28		4,5	539	196	B
29		4,4	570	100	B
30		4,3	552	118	B

(Continua)

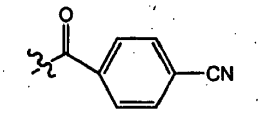
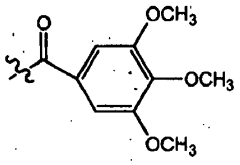
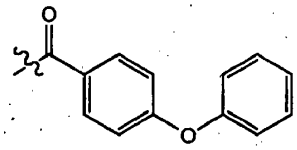
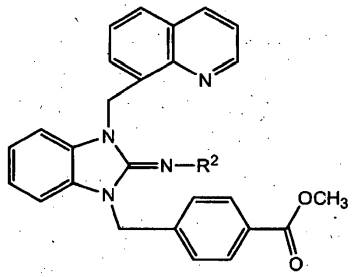
Nº Comp.	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C) / sal	Método de preparación
31		<4	519	182	B
32		<4	584	108	B
33		4	586	66	B

Tabla 2



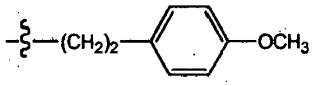
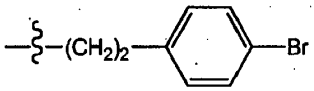
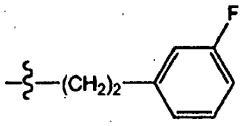
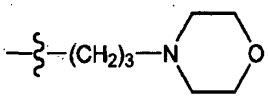
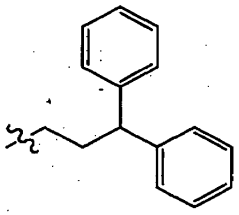
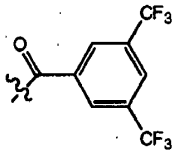
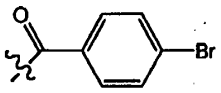
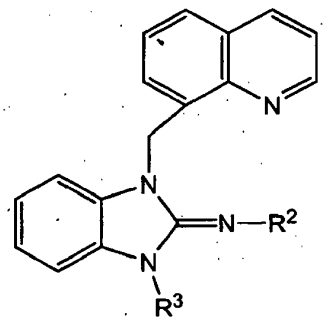
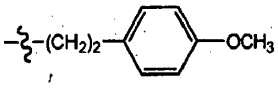
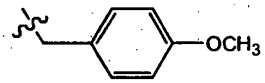
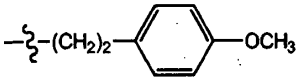
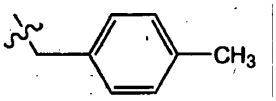
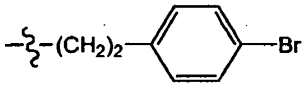
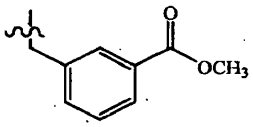
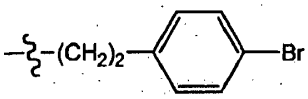
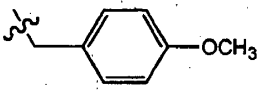
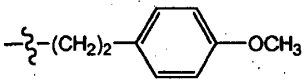
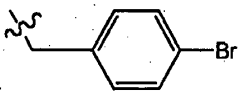
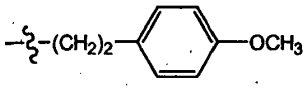
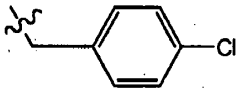
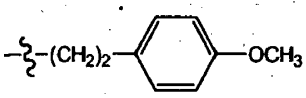
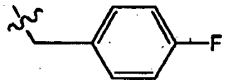
Nº Comp.	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C) / sal	Método de preparación
34					
35		8,1	605	128 / HCl	C
36		7,1	545	89	A
37		6,9	550	96 / HCl	A
38		6,8	617	146	A
39		5,8	663	204	B
40		<4	605	131	B

Tabla 3



Nº Comp.	R^2	R^3	pIC50	MS MH+	Mp (°C)	Método Prep.
41			7,2	529		A
42			7,1	513		A
43			7,1	605	80	C
44			7,1	577	87	C
45			7	577		A
46			7	533	250	A
47			6,8	517		A

(continua)

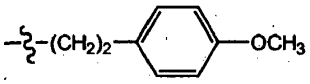
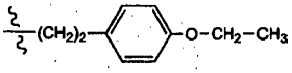
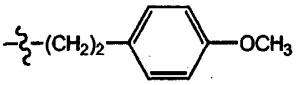
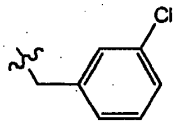
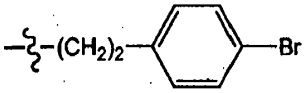
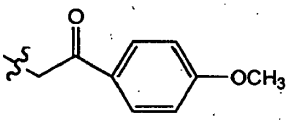
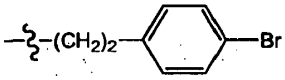
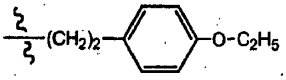
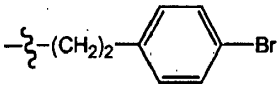
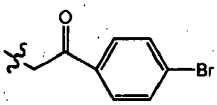
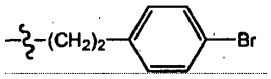
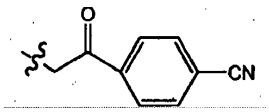
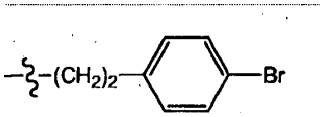
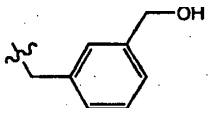
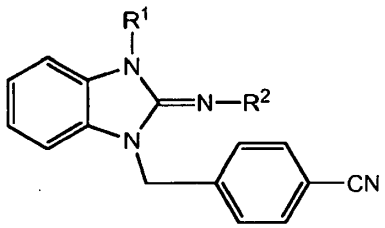
Nº Comp.	R^2	R^3	pIC50	MS MH+	Mp (°C)	
48			6,7	557	102 / HCl	Método Prep.
49			6,6	533	172 / HCl	C
50			6,5	605	152	A
51			6,3	605	96 / HCl	C
52			6,2	653	120	C
53			5,6	600		C
54				577		C

Tabla 4



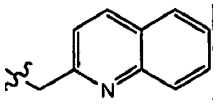
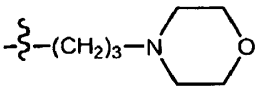
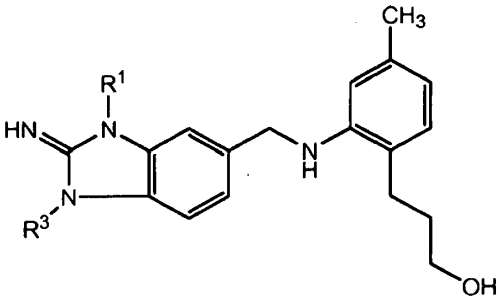
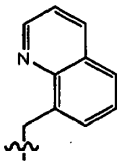
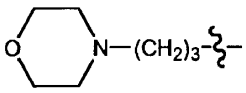
Nº Comp.	R^1	R^2	pIC50	MS MH+	Mp (°C)/ sal	Método Prep.
56			6,7	517	150/ oxalato	B

Tabla 5



Nº Comp.	R^1	R^3	pIC50	MS MH+	Mp (°C)	Método Prep.
60			6,4	579	90	G

Ejemplo 8: Detección sistemática in vitro de compuestos de fórmula (I) en cuanto a la actividad contra RSV. La protección en porcentaje contra la citopatología causada por los virus (actividad antivírica o EC_{50}) conseguida por los compuestos ensayados y su citotoxicidad (CC_{50}) se calculan ambas a partir de las curvas dosis-respuesta. La selectividad del efecto antivírico se representa por el índice de selectividad (IS), calculado dividiendo la CC_{50} (dosis citotóxica para el 50% de las células) por la EC_{50} (actividad antivírica para el 50% de las células). Las tablas en la parte experimental anterior enumeran la categoría a la que pertenece cada uno de los compuestos preparados: Los compuestos que pertenecen a la categoría de actividad “A” presentan un pEC_{50} (-log de EC_{50} cuando se expresa en unidades molares) igual a o mayor que 7. Los compuestos que pertenecen a la categoría de actividad "B" presentan un valor de pEC50 entre 6 y 7. Los compuestos que pertenecen a la categoría de actividad "C" presentan un valor de pEC50 igual a o por debajo de 6.

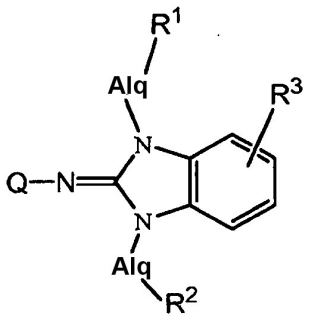
Se usaron ensayos colorimétricos a base de tetrazolio automatizados para la determinación de EC_{50} y CC_{50} de los

compuestos de ensayo. Se cargaron bandejas de microtítulo de plástico de 96 pozos, de fondo plano, con 180 µl de Medio Basal de Eagle, enriquecido con FCS al 5% (0% para FLU) y tampón Hepes 20 mM. Con posterioridad, se añadieron disoluciones madre (7,8 x concentración final de ensayo) de los compuestos en volúmenes de 45 µl a una serie de pozos triplicados para permitir la evaluación simultánea de sus efectos sobre células infectadas por virus y simulado. Se prepararon directamente cinco diluciones de cinco veces en las bandejas de microtítulo usando un sistema robot. Los controles de virus no tratados y los controles de células HeLa se incluyeron en cada ensayo. Se añadieron aproximadamente 100 $TCID_{50}$ de Virus Sincicial Respiratorio a dos de las tres filas en un volumen de 50 µl. 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 antivírica. Después de dos horas de incubación, se añadió una suspensión (4×10^5 células/ml) de células HeLa a los pozos en un volumen de 50 µl. Se incubaron los cultivos a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5%. Siete días después de infección se examinó la citotoxicidad y la actividad antivírica de manera espectrofotométrica. A cada pozo de la bandeja de microtítulo, se añadieron 25 µl de una disolución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). Se incubaron además las bandejas a 37 °C durante 2 horas, después de lo cual se retiró el medio de cada copa. Se consiguió la solubilización de los cristales de formazán añadiendo 100 µl de 2-propanol. La disolución completa de los cristales de formazán se obtuvo después de que se hubieran colocado las bandejas en un agitador de placas durante 10 min. Finalmente, se leyeron las absorbancias en un fotómetro controlado por ordenador de ocho canales (Multiskan MCC, Flow Laboratories) a dos longitudes de onda (540 y 690 nm). La absorbancia medida a 690 nm se sustrajo de manera automática de la absorbancia a 540 nm, para eliminar los efectos de absorción no específica.

La protección en porcentaje contra citopatología causada por los virus (actividad antivírica o EC_{50}) conseguida por los compuestos ensayados y sur citotoxicidad (CC_{50}) se calcularon ambas a partir de curvas dosis-respuesta. La selectividad del efecto antivírico se representa por el índice de selectividad (IS), calculado dividiendo la CC_{50} (dosis citotóxica para el 50% de las células) por la EC_{50} (actividad antivírica para el 50% de las células).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

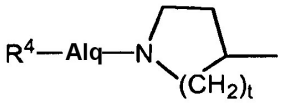


(I)

unas sales de adición del mismo o una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma tautómera del mismo; en la que:

cada Alq es independientemente alcanodiílo C_{1-6};

Q es hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos radicales Ar^2; alquilo C_{1-6} sustituido con quinolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o con pirrolidinonilo; -CO-Ar^2 o Q es un radical de fórmula:



(a)

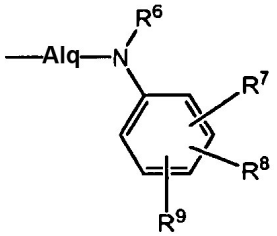
en la que t es 1, 2 ó 3;

R^4 es amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino;

R^1 es quinolinilo;

R^2 es Ar^2, -CO-Ar^2, morfolinilo o quinolinilo;

donde Q es distinto de hidrógeno, R^3 es hidrógeno o donde Q es hidrógeno, R^3 es un radical de fórmula:



(b)

en la que:

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, Ar^2alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, (alquil C_{1-6}oxi)-alquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6}, carboxilalquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}oxicarbonilalquilo C_{1-6}, aminocarbonilalquilo C_{1-6}, mono- y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilalquilo C_{1-6};

R^7, R^8, R^9 independientemente cada uno se seleccionan de: halo, ciano, alquilo C_{1-6}, Ar^1-alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cianoalquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cianoalquinilo C_{2-6}, Ar^1, R^{10a}-O-, R^{10a}-S-, -N($R^{5a}R^{5b}$), polihaloalquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-, R^{10a}-O-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-C(=O)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-C(=O)-NR^{5b}-, R^{10b}-C(=O)-O-, R^{10b}-C(=O)-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

cada R^{5a} y R^{5b} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6};

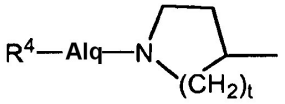
R^{10a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o Ar^1alquilo C_{1-6};

R^{10b} es alquilo C_{1-6} o Ar^1alquilo C_{1-6};

Ar^1 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, polihaloalquilo C_{1-6} y alquil C_{1-6}oxi;

Ar^2 es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, hidroxialquilo C_{1-6}, polihaloalquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}oxi, hidroxialquil C_{1-6}oxi, alquil C_{1-6}oxicarbonilo, Ar^1 y Ar^1O.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos radicales Ar^2; alquilo C_{1-6} sustituido con quinolinilo, morfolinilo o con pirrolidinonilo; -CO-Ar^2 o Q es un radical de fórmula:



(a)

en la que t es 2; R^4 es amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es hidrógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos radicales Ar^2; alquilo C_{1-6} sustituido con quinolinilo, morfolinilo o con pirrolidinonilo;

Q es -CO-Ar^2 o

Q es un radical de fórmula (a) en la que t es 2; R^4 es amino, mono- o di(alquil C_{1-6})-amino.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R^3 es un radical de fórmula (b) en la que:

R^6 se selecciona de hidrógeno, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6} y aminocarbonilalquilo C_{1-6};

R^7, R^8, R^9 independientemente entre sí se seleccionan de: halo, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-, -N($R^{5a}R^{5b}$), R^{10a}-O-alquilo C_{1-6}, N($R^{5a}R^{5b}$)-alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, R^{10b}-C(=O)-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10b} es alquilo C_{1-6}.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R^3 es hidrógeno o un radical de fórmula (b) en la que:

R^6 es hidrógeno;

R^7, R^8, R^9 independientemente entre sí se seleccionan de alquilo C_{1-6}, R^{10a}-O-alquilo C_{1-6} y R^8 y/o R^9 pueden ser también hidrógeno;

R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R^3 es hidrógeno.

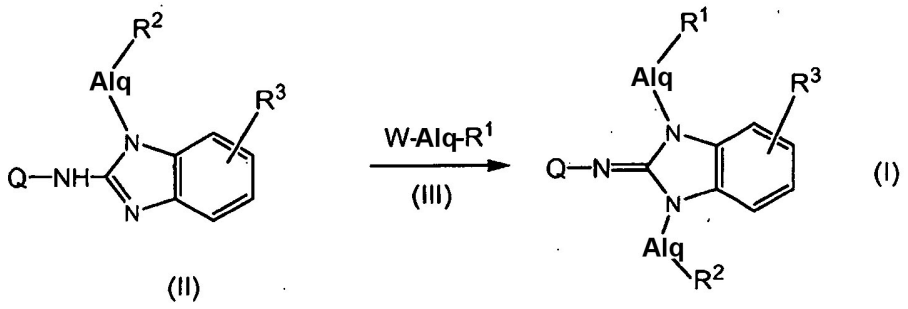
8. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, para uso como una medicina.

9. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto químico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho procedimiento:

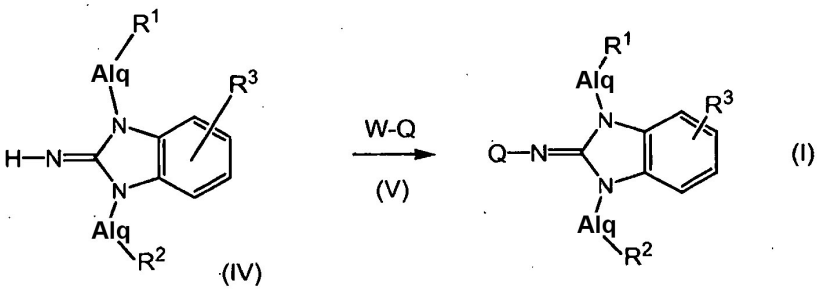
(a) *N*-alquilar un bencimidazol (II) con un agente alquilante (III) como se indica en líneas generales en el

siguiente esquema de reacción:

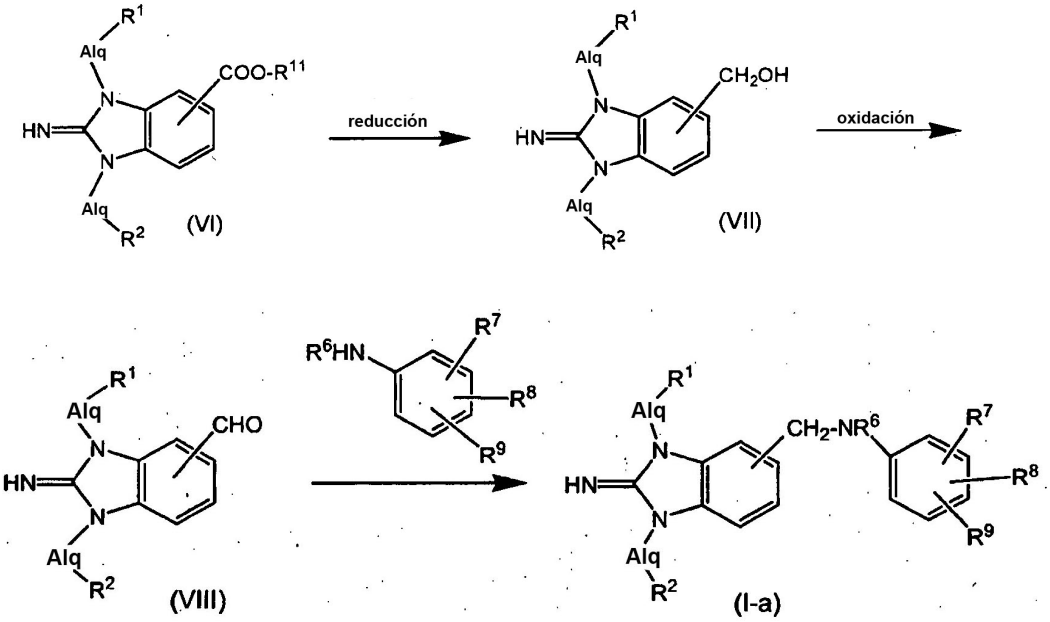


en el que en este y los siguientes esquemas de reacción Q, Alq, R^1, R^2, R^3, R^4 tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 y W representa un grupo saliente;

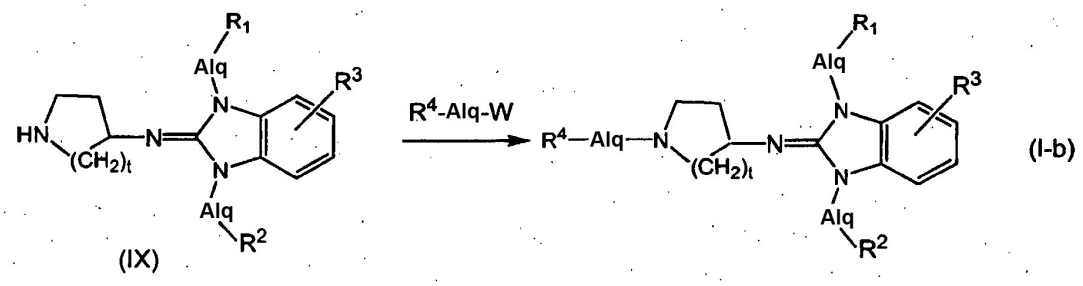
(b) *N*-Alquilar o *N*-acilar (donde Q es Ar^2-CO-) un bencimidazol (IV) con un agente de alquilación o acilación (V) como se indica en líneas generales en el siguiente esquema de reacción:



(c) preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es un radical (b) en la que el grupo Alq es metileno, compuestos que se pueden representar por la fórmula (I-a) por reducción de los compuestos intermedios de la fórmula (VI) en la que R^{11} es alquilo C_{1-6} por una reacción de reducción, a los compuestos intermedios (VII) con un grupo hidroximetileno y oxidar el último grupo a un grupo aldehído (compuestos intermedios VIII) con un oxidante suave, que se puede derivatizar además con aminas a los compuestos de fórmula (I-a):



(d) preparar compuestos de fórmula (I) en la que Q es un radical (a), compuestos que se pueden representar por la fórmula (I-b) *N*-alquilando compuestos intermedios de la fórmula (IX) con un agente reaccionante R^4-Alq-W:



(e) convertir compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica.