

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 180**

51 Int. Cl.:

C07D 235/26 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11802054 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2651903**

54 Título: **Inhibidores bencimidazólicos del virus respiratorio sincitial**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195467

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

06.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COOYMANS, LUDWIG PAUL;
DEMIN, SAMUËL DOMINIQUE;
HU, LILI;
JONCKERS, TIM HUGO MARIA;
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
TAHRI, ABDELLAH y
VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 576 180 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

Inhibidores bencimidazólicos del virus respiratorio sincitial

Campo de la invención

5 La invención se refiere bencimidazoles que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibidora sobre la replicación del virus respiratorio sincitial (RSV). La invención concierne, además, a la preparación de estos bencimidazoles, a composiciones que comprenden estos compuestos y a los compuestos para uso en el tratamiento de la infección por el virus respiratorio sincitial.

Antecedentes

10 El RSV humano o Virus Respiratorio Sincitial es un virus grande de ARN, miembro de la familia de Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae, junto con el virus RSV bovino. El RSV humano es el responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la principal causa de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de todos los niños se enfrentan al RSV en su primer año de vida, y casi todos dentro de sus dos primeros años. La infección en los niños pequeños puede provocar una lesión pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a la enfermedad pulmonar crónica en su vida posterior (respiración sibilante crónica, asma). Niños mayores y adultos padecen a menudo un resfriado común (malo) después de la infección por el RSV. En la vejez, la susceptibilidad aumenta de nuevo, y el RSV ha sido implicado en un cierto número de brotes de neumonía en los ancianos, que resulta en una mortalidad significativa.

20 La infección con un virus de un subgrupo dado no protege frente a una infección subsiguiente con un aislado de RSV a partir del mismo subgrupo en la siguiente temporada de invierno. La re-infección con el RSV es, por tanto, común, a pesar de la existencia de sólo dos subtipos, A y B.

25 Hoy en día sólo tres fármacos han sido aprobados para su uso contra la infección por el RSV. Un primero es ribavirina, un análogo de nucleósido, que proporciona un tratamiento de aerosol para la infección por RSV grave en niños hospitalizados. La vía de la administración en aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia sumamente variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam[®] (RSV-IG) y Synagis[®] (palivizumab), inmunostimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a ser utilizados de forma preventiva. Ambos son muy caros y requieren una administración parenteral.

30 Otros intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el RSV han fracasado hasta ahora. Las vacunas inactivadas no lograron proteger contra la enfermedad y, de hecho, en algunos casos mejoran la enfermedad durante la infección subsiguiente. Vacunas vivas atenuadas se han probado con éxito limitado. Es evidente que existe una necesidad de un fármaco eficaz, no tóxico y fácil de administrar contra la replicación del RSV. Sería particularmente preferido proporcionar fármacos contra la replicación del RSV que pudieran ser administrados por vía oral.

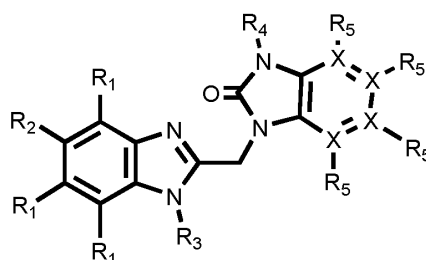
35 Una referencia a agentes antivirales de bencimidazol es el documento WO 01/95910. Compuestos en dicho documento se presentan como que tienen actividad antiviral, sin embargo con valores CE₅₀ en un amplio intervalo de 0,001 µM hasta un máximo de 50 µM (que normalmente no representa la actividad biológica deseada). Otra referencia en relación con agentes antivirales del RSV 2-metil-bencimidazol sustituidos, en la misma gama de actividades es el documento WO 03/053344. Otra referencia de antecedentes relacionados en compuestos en la misma gama de actividades es el documento WO 02/26228 con respecto a agentes antivirales de bencimidazolona.

40 Una referencia sobre las relaciones estructura-actividad, con respecto a la inhibición de RSV, de compuestos de bencimidazol 5-sustituido es X.A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598.

45 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antiviral. En particular, sería deseable proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad inhibidora de la replicación del RSV. Además, sería deseable desentrañar estructuras de compuestos que permitan obtener actividades biológicas antivirales más altas que las descritas en la técnica, y en particular que tengan actividades representadas por valores CE₅₀ por debajo de 0,001 µM. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antiviral oral.

Sumario de la invención

Con el fin de mejor acometer uno o más de los anteriores deseos, la invención, en un aspecto, presenta compuestos antivirales de bencimidazol representado por la fórmula (I), un *N*-óxido, sal por adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo;



5

fórmula (I)

en donde

cada uno de los X, independientemente, es C o N;

R₁ es H;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en Br y Cl;

10 R₃ es -(CR₆R₇)_n-R₈;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₁₀, CH₂CF₃ y -SO₂CH₃;

R₅ está presente en los casos en los que X es C, en que cada uno de los R₅ se selecciona, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y CN;

R₅ está ausente en los casos en los que X es N;

15 R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de H y alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo, C₃-C₇; o

R₆ y R₇, tomados juntos, forman un anillo alifático o aromático de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, CF₃, CHF₂, F, Cl, SO₂CH₃, SO₂cicloalquilo C₃-C₇, NR₆SO₂R₆,

20 SO₂NR₆R₇, NR₆SO₂cicloalquilo C₃-C₇, CN, NR₆R₇, COOH, COOR₆, CONR₆R₇, OCOalquilo C₁-C₆, CONR₆SO₂R₇,

CONHR₆SO₂R₇, CONHR₆SO₂NR₆R₇CONR₆SO₂NR₆R₇, ftalimido o un anillo alifático o aromático de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 6.

En otra realización,

cada uno de los X, independientemente, es C o N;

25 R₁ es H;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en Br y Cl;

R₃ es -(CR₆R₇)_n-R₈;

R₅ está presente en los casos en los que X es C, en que cada uno de los R₅ se selecciona, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y CN;

30 R₅ está ausente en los casos en los que X es N;

R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de H y alquilo C₁-C₁₀; o R₆ y R₇, tomados juntos, forman un anillo alifático de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, CF₃, CHF₂, F, SO₂CH₃, SO₂cicloalquilo C₃-C₇, NR₆SO₂R₆,

35 SO₂NR₆R₇, NR₆SO₂cicloalquilo C₃-C₇, CN, NR₆R₇, COOH, COOR₆, CONR₆R₇, OCOalquilo C₁-C₆;

n es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.

En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos anteriores para uso en el tratamiento de infecciones por el RSV en animales homeotermos, preferiblemente seres humanos.

40 En todavía otro aspecto, la invención reside en el uso de un compuesto según se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de infecciones por el RSV.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define anteriormente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Todavía en un aspecto adicional, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos definidos anteriormente.

Descripción detallada de la invención

5 La invención se basa en el hallazgo inesperado de que, en determinados compuestos de bencimidazol 5-sustituídos, un sustituyente R_2 , específicamente cloro o bromo, proporciona compuestos con actividades biológicas inesperadamente fuertes contra el RSV. Incluso en una presentación científica de la actividad de la estructura (la referencia Wang arriba mencionada), la combinación juiciosa de la presente invención no surge. Ninguno de los resultados presentados por Wang sugiere una actividad biológica que supera el intervalo de 0,001 μM - 50 μM antes mencionado.

10 La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares y con referencia a determinados ejemplos, pero la invención no se limita a los mismos, sino solamente por las reivindicaciones. En los casos en los que la expresión "que comprende" se utiliza en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. En los casos en los que se utiliza un artículo indefinido o definido al referirse a un sustantivo en singular, p. ej., "un" o "una", "el", "la" esto incluye el plural de un sustantivo, a menos que se indique específicamente otra cosa.

Tal como se utiliza en esta memoria, alquilo C_1-C_6 como un grupo o parte de un grupo define una cadena lineal o ramificada de radicales hidrocarbonados saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

20 Alquilo C_1-C_{10} como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C_1-C_6 y heptilo, octilo, nonilo, 2-metilhexilo, 2-metilheptilo, decilo, 2-metilnonilo, y similares.

25 El término 'alqueno C_2-C_{10} ', utilizado en esta memoria como un grupo o parte de un grupo, quiere dar a entender que comprende radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, insaturados, que tienen al menos un doble enlace, y que tienen preferiblemente un doble enlace, y de 2 a 10 átomos de carbono tales como etenilo, propenilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, 2-metilbuten-1-ilo, hepten-1-ilo, hepten-2-ilo, hepten-3-ilo, hepten-4-ilo, 2-metilhexen-1-ilo, octen-1-ilo, octen-2-ilo, octen-3-ilo, octen-4-ilo, 2-metilhepten-1-ilo, nonen-1-ilo, nonen-2-ilo, nonen-3-ilo, nonen-4-ilo, nonen-5-ilo, 2-metilocten-1-ilo, decen-1-ilo, decen-2-ilo, decen-3-ilo, decen-4-ilo, decen-5-ilo, 2-metilnonen-1-ilo, y similares.

30 El término - $(CR_6R_7)_n$ utilizado en esta memoria define n repeticiones del subgrupo CR_6R_7 , en donde cada uno de estos subgrupos se define de forma independiente.

Cada vez que un grupo alqueno C_2-C_{10} está unido a un heteroátomo, éste está preferiblemente unido a través de un átomo de carbono saturado.

Alcoxi C_1-C_6 , como un grupo o parte de un grupo, define un radical O-alquilo C_1-C_6 , en donde alquilo C_1-C_6 tiene, independientemente, el significado dado anteriormente.

35 Cicloalquilo C_3-C_7 es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término halógeno es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

Debe señalarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto con tal de que sea químicamente estable.

40 Radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada una de las definiciones es independiente.

Siempre que se utilice en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o una expresión similar quieren dar a entender que incluye los compuestos de fórmula general (I), sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas.

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

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se utiliza anteriormente en esta memoria define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

10 A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como en mezcla unos con otros están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

15 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios tal como se mencionan en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puros" 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 isómeros posibles) 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 que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones 'enantioméricamente puros' y 'diastereoméricamente puro' deben entenderse de manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma 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 diastereoméricos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

40 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de este tipo de compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

45 La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

50 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que son no aceptables farmacéuticamente también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente

aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

5 El ácido farmacéuticamente aceptable y sales por adición de bases como se ha mencionado anteriormente en esta memoria pretenden comprender las formas de sal por adición de ácidos y bases no tóxicas y terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butano-dioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

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

15 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón de carácter ácido también se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

La expresión sal por adición, tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Solvatos de este tipo son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

25 La expresión "amina cuaternaria", tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo opcionalmente sustituido, haluro de arilo o haluro de arilalquilo, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden utilizar otros reaccionantes con buenos grupos lábiles tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones conjugados farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion conjugado de elección puede introducirse utilizando resinas de intercambio iónico.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido.

35 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes, complejantes y, por lo tanto, pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) pretenden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

40 Sin restar valor al alcance global de la invención, determinadas formas de realización se discuten con más detalle a continuación.

En algunas realizaciones, R_2 es Br. En otras realizaciones, R_2 es Cl. En las realizaciones más preferidas, R_2 es Br.

Con referencia a R_3 que es $-(CR_6R_7)_n-R_8$ como se definió anteriormente, en una realización preferida, tanto R_6 como R_7 son H. Con mayor preferencia, n es 2-4, y lo más preferiblemente n es 3 ó 4.

45 R_8 se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en H, OH, F, CF_3 , CN, y SO_2CH_3 .

R₄ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, alqueniilo C₂-C₁₀, CH₂CF₃ y -SO₂CH₃, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₇, alqueniilo C₂-C₁₀ y -SO₂CH₃. Más preferiblemente, R₄ es cicloalquilo C₃-C₇ o CH₂CF₃. Lo más preferiblemente, R₄ es ciclopropilo o CH₂CF₃.

5 En una realización preferida, y más preferiblemente en combinación con las otras realizaciones preferidas, un X es N, y los otros X son C. En una realización más preferida, el X que es N es el X en posición *para* respecto a N-R₄.

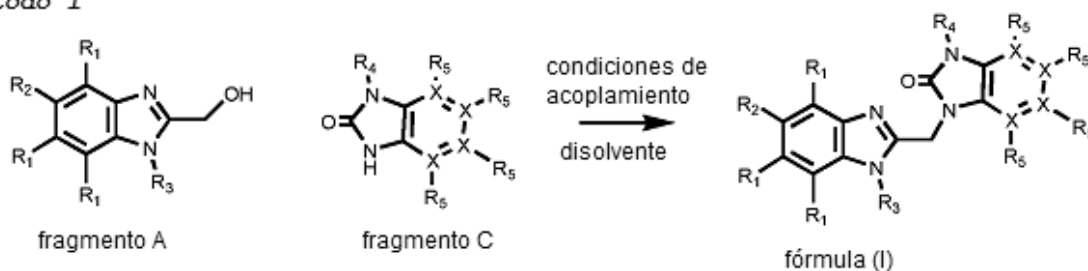
Preferiblemente, a lo sumo, un R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y CN. Lo más preferiblemente, todos los R₅ son H.

En aún otra realización preferida, R₂ es Cl; un X es N y los otros X son C, en donde el N está en posición *para* respecto a NR₄, y R₄ es ciclopropilo o CH₂CF₃.

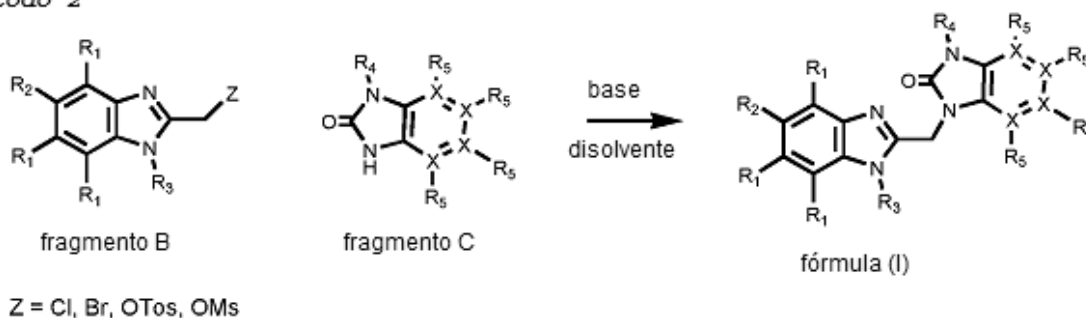
10 Compuestos preferidos son los compuestos enumerados en las Tablas 1 y 2 que figuran más adelante. Los más preferidos son los compuestos P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P22, P23, P24, P25, P26 y P27. Más preferiblemente, los compuestos son los designados P1, P2, P3, P4, P6 y P24. Los compuestos más preferidos son los designados P1, P2, P3 y P4.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar, por ejemplo, utilizando uno de los métodos mostrados en el Esquema 1. En general, un fragmento A o B se acopla con un fragmento C, resultando derivados de fórmula (I).

Método 1



Método 2

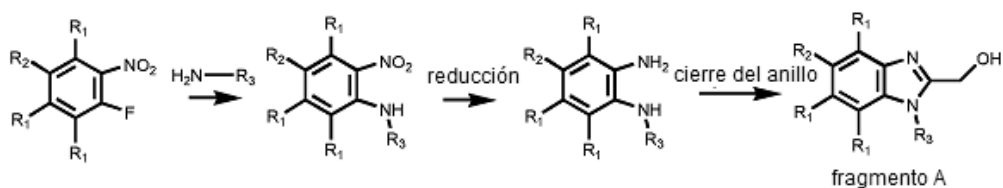


Esquema 1. Síntesis general de compuestos de fórmula (I)

20 Para el método 1, un ejemplo de "condiciones de acoplamiento" adecuadas para hacer reaccionar un fragmento A con un fragmento C para formar compuestos tipo fórmula (I) es una reacción de Mitsunobu. Un disolvente adecuado para este tipo de reacción es THF (tetrahidrofurano).

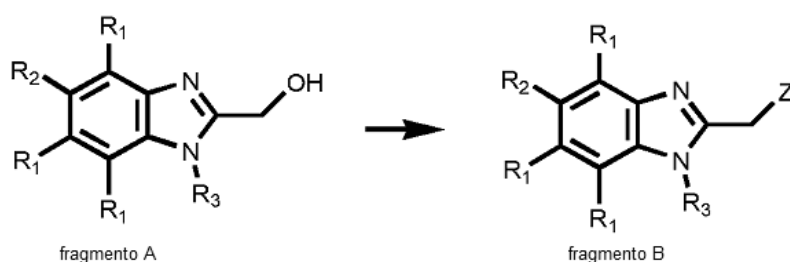
25 Alternativamente (pero no limitado a), un compuesto de tipo fragmento B, en donde Z = Cl, Br, OTos, OMs, se puede hacer reaccionar con un compuesto de tipo fragmento C a través de una reacción de acoplamiento mediada por bases. (Método 2) Posibles bases para efectuar esta reacción (pero no limitadas a) son K₂CO₃, Cs₂CO₃, trietilamina, hidruro de sodio. Un disolvente adecuado (pero no limitado a) para este tipo de acoplamiento mediado por bases es DMF (dimetilformamida).

Compuestos de tipo fragmento A pueden prepararse generalmente como se representa en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis general de compuestos de tipo fragmento A

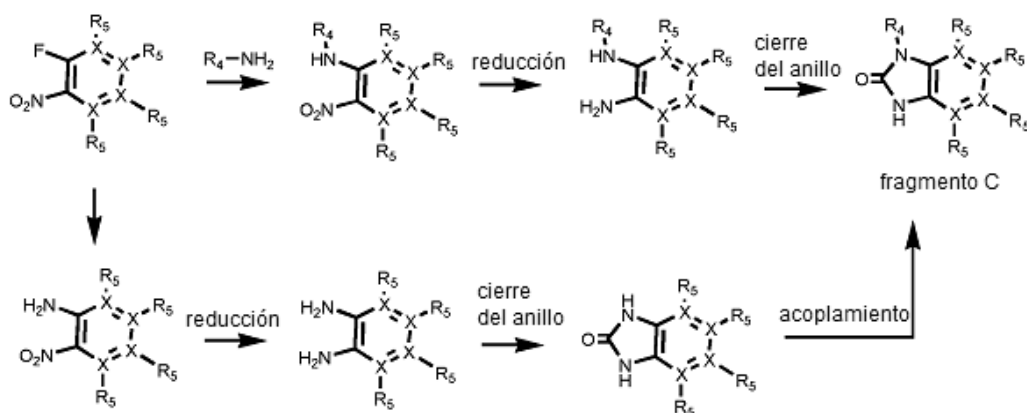
En general, los compuestos de tipo fragmento B pueden prepararse a partir de compuestos de tipo fragmento A a través de reacción con reactivos tales como (pero no limitados a) SOCl_2 , PBr_3 , $p\text{-TsCl}$, MsCl .



5

Esquema 3. Síntesis general de compuestos de tipo fragmento B

Compuestos de tipo fragmento C se pueden preparar como se representa en el Esquema 4.



Esquema 4. Síntesis general de compuestos de tipo fragmento B

- 10 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 puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-sustituido, p. ej., ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidro-peróxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Formas puras estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía líquida y similares.

5 Los compuestos de fórmula (I), tal como se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en esta memoria, son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son
10 suficientemente de carácter básico o ácido se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereoméricas por reacción con un ácido quirál, respectivamente base quirál, adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden
15 derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma 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.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se especifica en esta memoria, o un
20 compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) tal como se especifica en esta memoria, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente en contra de, estabilizar o reducir la infección viral y, en particular, la infección viral por RSV, en sujetos infectados o sujetos en riesgo de ser infectados. En todavía un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica tal como se especifica
25 en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), tal como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) tal como se especifica en esta memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar
30 todas las composiciones empleadas habitualmente para fármacos a administrar sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición o complejo metálico, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en
35 forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal 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 soportes 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
40 administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el soporte comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables en las que el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa.
45 También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel.

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

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

5 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación
10 unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones víricas tratables utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por orto- y para-mixovirus y, en particular, por el virus respiratorio sincitial (RVS) humano y bovino. Un cierto número de los compuestos de esta invención, además, son activos contra cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semivida aceptable, AUC y valores de pico y careciendo de fenómenos desfavorables tales como un inicio rápido y retención tisular insuficientes.

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

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier realización de los mismos, sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, se pueden utilizar, por lo tanto, como medicamentos. Dicho uso como una medicina comprende la administración sistémica a sujetos infectados virales o sujetos susceptibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por RSV.

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

En general, se contempla 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 sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo conteniendo de 1 a 1000 mg y, en particular, 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

40 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular utilizado, de la afección particular a tratar, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso, sexo, grado de trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además de ello, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son, por tanto, sólo directrices.

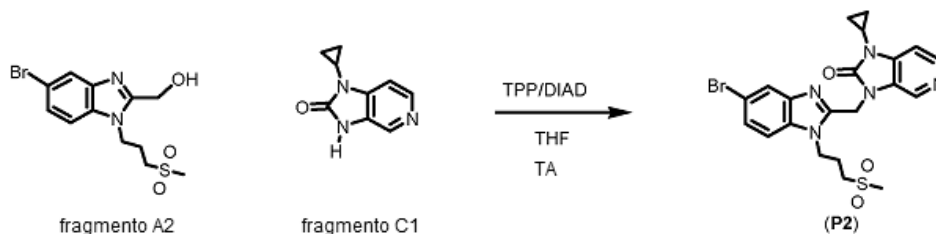
45 Asimismo, la combinación de otro agente antiviral y un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar como una medicina. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro compuesto antiviral, como una preparación combinada para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

La invención se ilustrará en lo que sigue con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Los compuestos P33, P40, P41, P42, P60, P61, P65, P66, P67, P68, P71 y P72 se proporcionan para fines de ilustración.

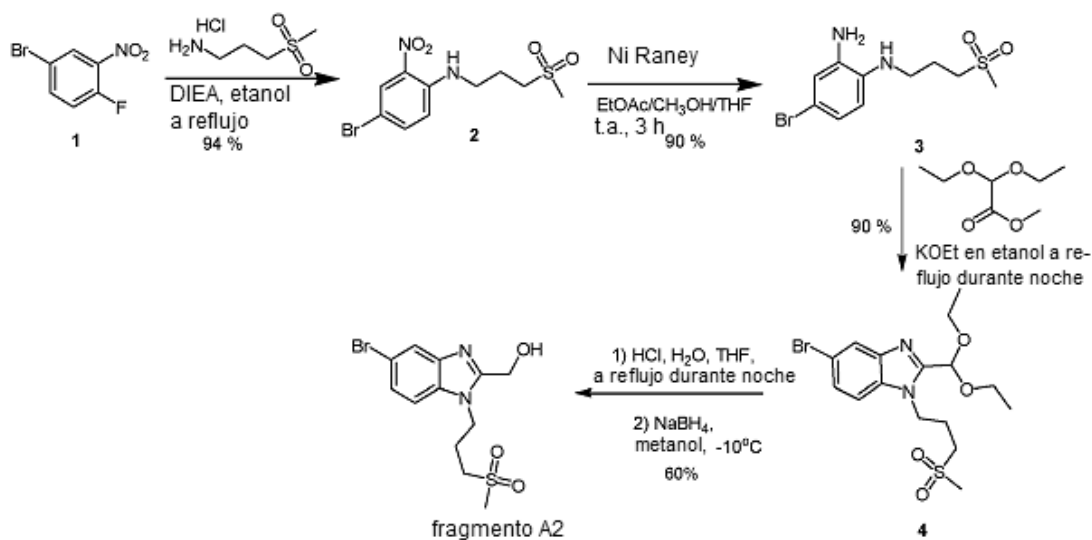
Ejemplo 1

Una descripción detallada de la síntesis de 3-((5-bromo-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-benzimidazol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (P2), un ejemplo representativo de la invención, se da en el Esquema 5.



Esquema 5

En un matraz seco de 100 mL fragmento A2 (750 mg, 2,14 mmol), trifetilfosfina (645 mg, 2,46 mmol, 1,15 eq) y fragmento C1 (393 mg, 2,25 mmol, 1,05 eq) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (60 mL). La disolución se colocó bajo una atmósfera de N₂ y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,484 mL, 2,46 mmol, 1,15 eq) se añadió mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna RP Vydac Denali C18 (10 μm, 250 g, 5 cm) utilizando NH₄HCO₃ al 0,25% en disolución de agua-CH₃CN como eluyente. Después de la evaporación y el secado en vacío, se obtuvieron 620 mg (1,23 mmol, 57,5%) de un sólido blanco. La síntesis de {5-bromo-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-benzimidazol-2-il}-metanol (fragmento A2) se realizó como se muestra en el esquema 6.

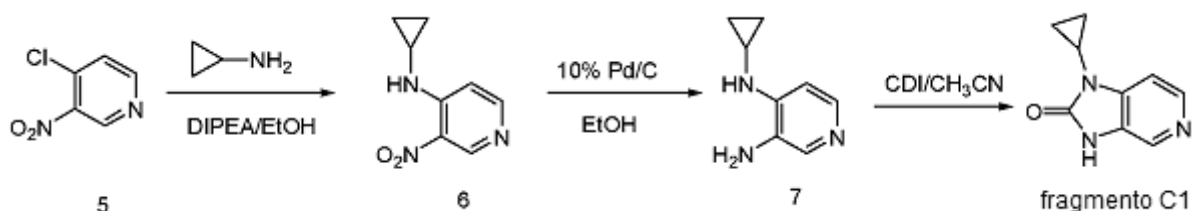


Esquema 6

Compuesto 1 (7,6 g, 35 mmol), hidrocloreto de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina (6 g, 35 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (13,5 g, 105 mmol) se disolvieron en etanol (70 mL) y se sometió a refluxo durante 14 h. La mezcla se enfrió a 20°C. El precipitado se filtró y se lavó con etanol. 11 g (94%) del compuesto 2 se obtuvieron como un polvo naranja. Compuesto 2 (10 g, 29,7 mmol) en metanol (200 mL), EtOAc (200 mL) y THF (200 mL) se hidrogenó con Ni Raney (10 g) como catalizador a 20°C (1 atm) durante 3 h. Tras la captación de H₂ (3 eq), el catalizador se separó por

filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 10 g (90%) del compuesto **3** en forma de un sólido negro. Compuesto **3** (10 g, 29,7 mmol) y dimetoxiacetato de metilo (9,2 g, 68,31 mmol) en KOEt al 24% en peso en etanol (13,5 g, 38,5 mmol) se agitaron y se sometieron a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó en vacío. Se añadió agua (200 mL). Se añadió ácido acético para neutralizar la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío para proporcionar 12,3 g (90%) de compuesto **4** en forma de un aceite oscuro. Compuesto **4** (12,3 g, 29,3 mmol) en THF (100 mL) se agitó durante 0,5 h a 20°C para disolver. Se añadieron HCl conc. (21 mL) y H₂O (42 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 h y después se enfrió a -10°C. Se añadió CH₃OH (50 mL), seguido de la adición cuidadosa de NaBH₄ (24 g, 629 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 10°C y se concentró en vacío. Se añadió agua (200 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo (2x5 mL) y se secó en vacío. Se obtuvieron 6,8 g (60%) de fragmento A2 en forma de un sólido de color blanquecino. m/z = patrón de 347 y 349 (M + H) + Br. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (dc, J = 7,8, 7,5 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,16-3,24 (m, 2 H), 4,42 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 5,73 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,79-7,83 (m, 1 H)

La síntesis de 1-(ciclopropil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (fragmento C1) se realizó como se muestra en el esquema 7.



Esquema 7

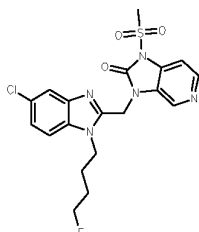
Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-nitro-4-cloropiridina (600 g, 3,8 mol), EtOH absoluto (3 L), diisopropiletilamina (DIPEA) (1320 mL, 7,6 mol) y ciclopropil-amina (432 g, 7,6 mol). La disolución resultante se sometió a reflujo durante 10 h. La reacción se enfrió a 0°C, y el sólido se recogió mediante filtración. La torta del filtro se lavó con etanol frío (2x500 mL) para dar el compuesto **6**. Las aguas madre se concentraron y se repartieron entre agua (1000 mL) y acetato de etilo (1000 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x500 mL), se secó sobre MSO₄, se filtró y se concentró para dar un segundo lote de producto (total: 650 g, 96%). Una suspensión de compuesto **6** (650 g, 3,65 mol) y Pd al 10%/C (50% de agua; 163 g) en EtOH (7 L) se hidrogenó a 50 psi de H₂ durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se secó en vacío para proporcionar compuesto **7** (490 g, 90,6%). A una disolución de compuesto **7** (490 g, 3,29 mol) en CH₃CN (4 L) a 0°C se añadió carbonildiimidazol (CDI) (559 g, 3,45 mol, 1,05 eq.) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y el sólido se lavó con CH₃CN frío (2 X 1000 mL). El sólido se secó en vacío para dar un fragmento C1. (450 g, 78,2%). m/z = 176 (M + H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84-0,91 (m, 2 H), 0,98-1,06 (m, 2 H), 2,89 (tt, J = 7,0, 3,5 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 10,98 (s a, 1 H).

Ejemplos 2-27

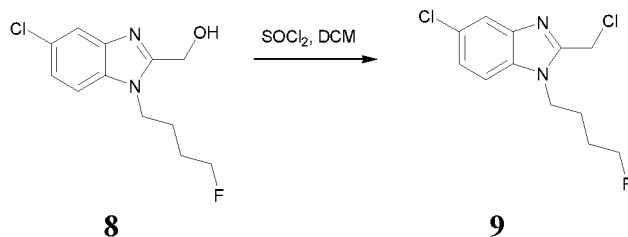
Derivados P1 y P3-P27 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente para la síntesis de P2. Los compuestos P1-P27 se testaron para la actividad inhibidora de RSV (Tabla 1).

Ejemplo 28

Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-(metilsulfonyl)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (P34).

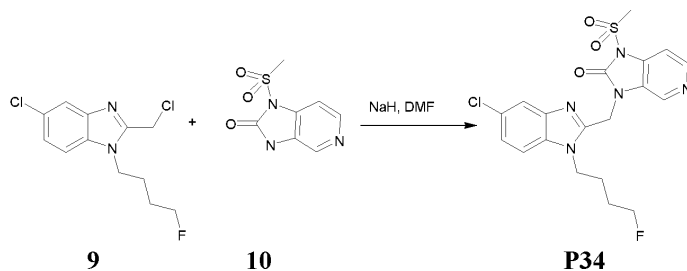


Etapa 1



- 5 A una disolución de alcohol 8 (363 mg, 1,414 mmol) en 30 mL de diclorometano se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tionilo (336 mg, 2 eq) en 10 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 45°C. Después se concentró bajo vacío para dar el compuesto intermedio 9 (440 mg, 99%) deseado en forma de una sal de HCl, que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

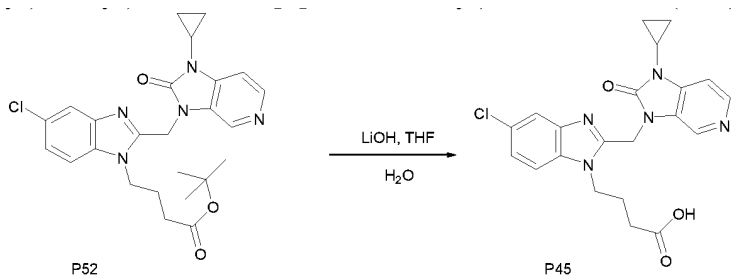
Etapa 2



- 10 A una disolución de hidrocloruro de 1-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona 10 (720 mg, 2,626 mmol) en 10 mL de DMF seca extra se añadió hidruro de sodio (210 mg, 5,253 mmol, dispersión al 60% en aceite) en porciones a temperatura ambiente. Después de 20 minutos se añadió gota a gota una disolución de hidrocloruro de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol 9 (440 mg, 1,313 mmol) en 5 mL de DMF. Se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El aceite ligeramente de color naranja resultante se trituró en DCM y el precipitado se separó por filtración. Se lavó adicionalmente con DCM, a continuación, éter isopropílico y se secó bajo alto vacío, para proporcionar el producto del título 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona P34 en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 40%; m/z = 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 29

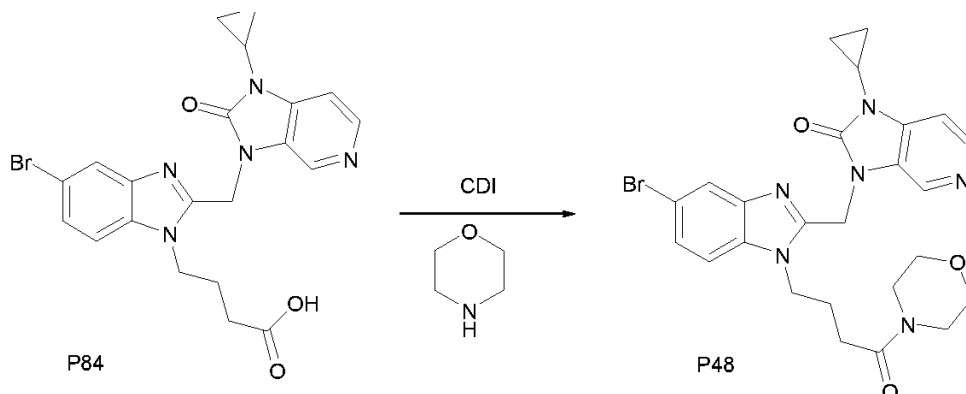
Síntesis de ácido 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoico (**P45**)



Al compuesto **P52** (2,8 g, 5,8 mmol) disuelto en THF (100 mL), se añadió hidróxido de litio (556 mg, 23 mmol) disuelto en agua (25 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se acidificó a pH 4 con una disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol para dar el compuesto del título **P45** en forma de un polvo blanco (2,37 g, 84%); $m/z = 426$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 30

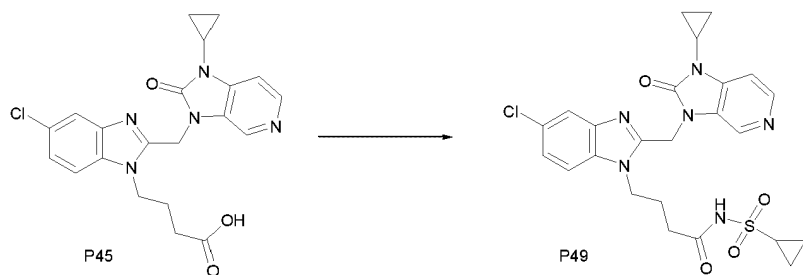
Síntesis de 3-((5-bromo-1-(4-morfolino-4-oxobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (**P48**).



Al ácido carboxílico **P84** (500 mg, 1 mmol) disuelto en acetonitrilo ((50 mL) se añadió carbonil-diimidazol (207 mg, 2,3 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente y se añadió morfolina (278 mg, 3,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MSO_4 . y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol El producto **P48** se aisló en forma de un polvo blanco (200 mg, 34%); $m/z = 540$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 31

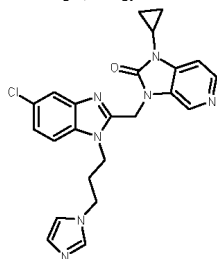
Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(ciclopropilsulfonyl)butanamida (**P49**)



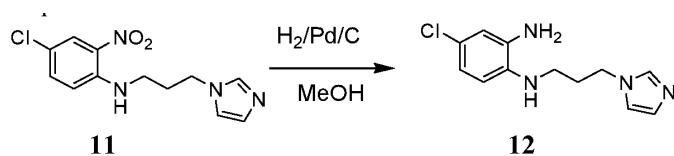
5 A una disolución de **P45** (500 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió carbonil-diimidazol (210 mg, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron sucesivamente ciclopropan-sulfonamida (157 mg, 1,29 mmol) y DBU (268 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se vertió en agua (50 mL) y luego se añadió diclorometano (50 mL). La mezcla se acidificó con una disolución 1 M de ácido clorhídrico hasta pH 4 y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MSO₄ y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar **P49** (487 mg, 78%) en forma de un polvo blanco; $m/z = 544$ (M + H)⁺.

10 Ejemplo 32

Síntesis de 3-({5-cloro-1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (**P51**)

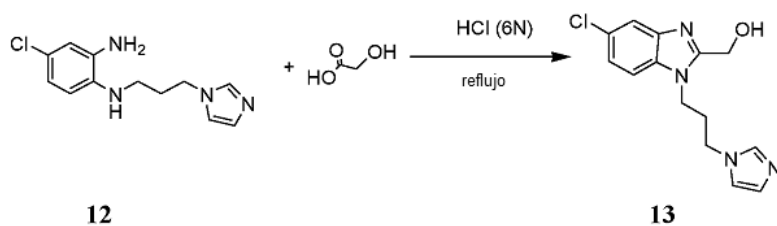


Etapa 1



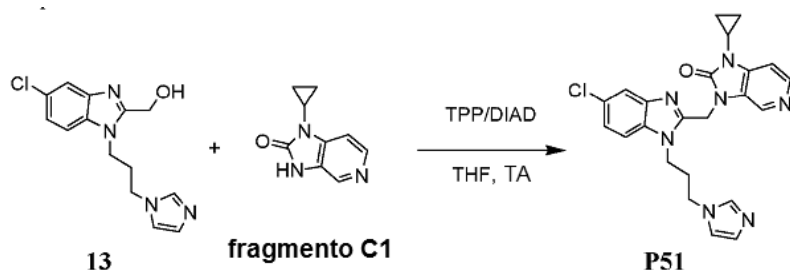
15 4-cloro-*N*-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-nitroanilina (**11**, 5 g, 17,8 mmol) se disolvió en 100 mL de metanol (MeOH) y se añadió paladio sobre carbono activado (al 10%, 120 mg, 0,1 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se hidrogenó a 1 bar durante 16 horas. La reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró *en vacio* y se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (gradiente de 0 a 10% de metanol en CH₂Cl₂) para dar 4-cloro-*N*-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]benceno-1,2-diamina (**12**, 2,18 g, 49%) en forma de un sólido; LCMS $m/z = 251$ (M + H)⁺

Etapa 2



Se añadió ácido glicólico (1,98 g, 26 mmol, 3 eq.) a una disolución de 4-cloro-*N*¹-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]benceno-1,2-diamina (**12**, 2,18 g, 8,7 mmol) en HCl (6 N, 20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua, seguido de la adición de NaHCO₃ hasta que el pH fue de aproximadamente 7. Se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ adicional (20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MSO₄), se filtraron y se concentraron *en vacío* y se purificaron mediante cromatografía de resolución instantánea (0 a 10% MeOH en CH₂Cl₂) para dar {5-cloro-1-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metanol (**13**, 740 mg, 30%) en forma de un sólido blanco; LCMS *m/z* = 291 (M + H)⁺

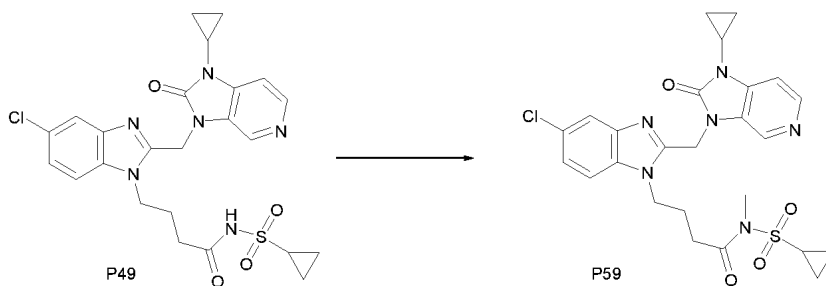
Etapa 3



En un matraz de 100 mL, {5-cloro-1-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metanol (**13**) (740 mg, 2,54 mmol), trifetilfosfina (667,5 mg, 2,54 mmol, 1 eq.) y 1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ona (fragmento C1) (443,3 mg, 2,54 mmol, 1 eq.) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (60 mL). La disolución se colocó bajo una atmósfera de N₂ y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,752 mL, 3,8 mmol, 1,5 eq.) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna RP SunFire Prep C18 (OBD-10 μm, 30x150mm) utilizando NH₄HCO₃ al 0,25% en disolución de agua-CH₃CN como eluyente. Después de la evaporación y el secado *en vacío*, se obtuvo 3-({5-cloro-1-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ona (**P51**, 635 mg, 58%) en forma de un sólido blanco; LCMS *m/z* = 448 (M + H)⁺

Ejemplo 33

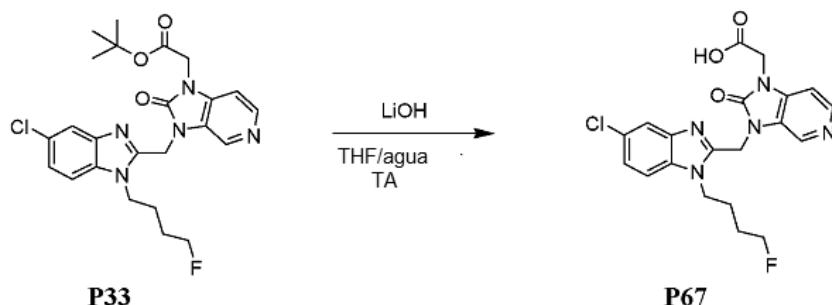
Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-(ciclopropilsulfonil)-*N*-metilbutanamida (**P59**)



A una disolución de **P49** (500 mg, 0,94 mmol) en DMF (50 mL) se añadió carbonato de cesio (616 mg, 1,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió yoduro de metilo (0,059 mL, 1,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y después se extrajo con diclorometano, se secó sobre MSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol para proporcionar **P59** (120 mg, 21%) en forma de un polvo blanco; *m/z* = 544 (M + H)⁺.

Ejemplo 34

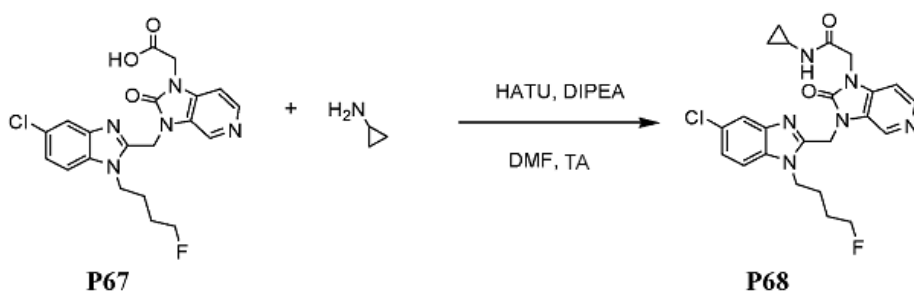
Síntesis de ácido (3-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acético (**P67**)



5 En un matraz seco de 100 mL, (3-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo (**P33**) (1,74 g, 3,49 mmol) se disolvió en 50 mL de una mezcla de tetrahidrofurano/agua (3/1). Se añadió hidróxido de litio (167,3 mg, 6,98 mmol, 2 eq.) a la disolución y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) seguido de la adición de HCl acuoso (1M) hasta que el pH fue de aproximadamente 6. Se añadió diclorometano (40 mL) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se evaporó a sequedad y se secó en la estufa durante 16 horas para dar ácido (3-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acético (**P67**, 1,6 g, 100%) en forma de un sólido blanco; LCMS $m/z = 432$ ($M + H$)⁺

Ejemplo 35

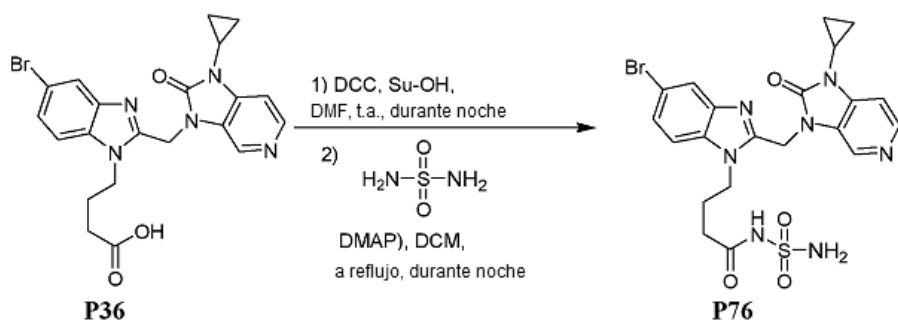
Síntesis de 2-(3-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamida (**P68**)



15 En un matraz seco de 100 ml, ácido (3-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acético (**P67**, 300 mg, 0,69 mmol), diisopropilamina (0,29 mL, 2,08 mmol, 3 eq.), ciclopropilamina (60 μL , 0,83 mmol, 1,2 eq.) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU, 316,9 mg, 0,83 mmol, 1,2 eq.) se disolvieron en DMF (50 mL). La disolución se colocó bajo una atmósfera de N_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó. El residuo fue cristalizado adicionalmente en diisopropiléter/acetonitrilo. El sólido se separó por filtración y se secó en la estufa durante 16 horas, lo que dio 2-(3-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamida (**P68**, 86 mg, 26%) en forma de un sólido blanco; LCMS $m/z = 471$ ($M + H$)⁺

Ejemplo 36

Síntesis de 4-(5-bromo-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-sulfamoilbutanamida (**P76**)



5 El compuesto P36 (4,5 g, 9,57 mmol), DCC (2,0 g, 9,57 mmol) y SuOH (1,4 g, 12,4 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante 14 h a 20°C. Después, la mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2*100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en vacío para dar 4,5 g del compuesto intermedio que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 El compuesto intermedio previo (1,0 g, 1,76 mmol), sulfonamida (0,51 g, 5,3 mmol) y DMAP (0,65 g, 5,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitaron y se sometieron a reflujo durante 14 h. Después, la mezcla se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN / H₂O desde 15/85 a 35/65 con 10 mmol/L de HCl como tampón). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. Se añadió NaHCO₃ al 10% hasta pH = 8. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con H₂O (2*10 mL). El producto se obtuvo por liofilización (80 mg, rendimiento 10%).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d) d ppm 0,88-0,94 (m, 2 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,82-1,92 (m, 2 H) 2,20- 2,28 (m, 2 H) 2,97 (c, J = 3,47 Hz, 1 H) 4,34 (t, J = 7,98 Hz, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 7,29 (d, J = 5,10 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J₁ = 8,68 Hz, J₂ = 1,74 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,68, 1 H) 7,80 (d, J = 1,74 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)

15 Ejemplos 37-85

Los derivados P28-33, P35-44, P46,47,50, P52-58, P60-66, P69-75 y P77-P85 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Todos los compuestos P28-83 se testaron en cuanto a la actividad inhibidora de RSV (Tabla 2).

Ejemplos 86-89

20 Los derivados P86-P89 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y/o de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (Tabla 3).

Detalles generales experimentales

El análisis por HPLC-MS se realizó utilizando cualquiera de los métodos siguientes:

Método 1:

25 La medición por HPLC se realizó utilizando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada 220 nm), un calentador de la columna y una columna tal como se especifica a continuación. El flujo de la columna se dividió a un Agilent MSD Serie G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electroproyección a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000. La tensión de la aguja capilar era de 2500 V para el modo de ionización positivo y de 3000 V para el modo de ionización negativo. La tensión de fragmentación era 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo en 350 °C a un caudal de 10 l/min. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, de 50x2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%, fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, el 100% A se mantuvo durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente a 40% de A y 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 mL. La temperatura de la estufa era de 50 °C. (MS polaridad: positiva)

30

35

Método 2:

La medición por HPLC se realizó utilizando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada 220 nm), un calentador de la columna y una columna tal como se especifica a continuación. El flujo de la columna se dividió a un Agilent MSD Serie G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electroproyección a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000. La tensión de la aguja capilar era de 2500 V para el modo de ionización positivo y de 3000 V para el modo de ionización negativo. La tensión de fragmentación era 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo en 350 °C a un caudal de 10 l/min. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, de 50x2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%, fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, el 90% A y el 10% de B se mantuvieron durante 0,8 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente a 20% de A y 80% de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 mL. La temperatura de la estufa era de 50 °C. (MS polaridad: positiva)

Método 3:

Columna: XTerra MS C18 2,5 μ , 4,6 x 50 mm, fase móvil A: NH₄OOCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en H₂O, fase móvil B: MeOH que opera a una temperatura de la columna de 50 °C utilizando un caudal de 1,5 mL/min. Condiciones de gradiente: t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 3,5 min, 5% A, 95% B; t = 5,5 min, 5% A, 95% B; t = 5,6 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 65% A, 35% B.

Método 4:

Columna: SunFire C18 3,5 μ 4.6x100mm, fase móvil A: NH₄OOCH⁺ 10 mM, HCOOH al 0,1% en H₂O, fase móvil B: MeOH que opera a una temperatura de la columna de 50 °C utilizando un caudal de 1,5 mL/min. Condiciones de gradiente: t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 5% A, 95% B; t = 9,6 min, 5% A, 95% B; t = 9,8 min: 65% A, 35% B; t = 12 min, 65% A, 35% B.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 que opera a 400 MHz para ¹H. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y el valor *J* en Hz. La multiplicidad se indica utilizando las abreviaturas siguientes: d para doblete, t para un triplete, m para un multiplete, etc. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en láminas de aluminio de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck KGaA).

Actividad antiviral

Placas de microtitulación negras de fondo transparente de 96 pocillos (Corning, Amsterdam, Países Bajos) se llenaron por duplicado utilizando un sistema robot personalizado con diluciones en serie de 4 veces de compuesto en un volumen final de 50 μ l de medio de cultivo [medio RPMI sin rojo fenol, FBS al 10%, gentamicina al 0,04% (50 mg/mL) y DMSO al 0,5%]. Entonces, se añadieron 100 μ l de una suspensión de células HeLa (5 x 10⁴ células/mL) en medio de cultivo a cada uno de los pocillos seguido de la adición de 50 μ l de virus rgRSV224 (MOI (multiplicidad de infección) = 0,02) en medio de cultivo utilizando un dispensador Multidrop (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). El virus rgRSV224 es un virus diseñado que incluye un gen GFP adicional (Hallak et al, 2000) y fue licenciado por NIH (Bethesda, MD, EE.UU.). Medio, controles infectados con virus y de forma simulada fueron incluidos en cada uno de los ensayos. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂. Tres días post-exposición del virus, se cuantificó la replicación viral mediante la medición de la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM (Tibotec, Beerse, Bélgica). La CE₅₀ se definió como la concentración inhibidora del 50% para la expresión de GFP. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en un conjunto de placas de microtitulación blancas de 96 pocillos (Corning) y la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa se determinó midiendo el contenido de ATP de las células utilizando el kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La CC₅₀ se definió como la concentración de 50% para la citotoxicidad.

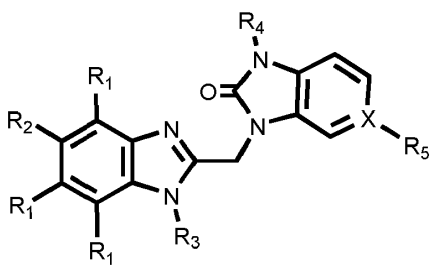


Referencias

Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 740, 10508-10513 (2000).

Evaluación de la seguridad cardiovascular

- Los efectos sobre los parámetros cardio-hemodinámicos y cardio-electrofisiológicos de los compuestos descritos aquí y el compuesto de referencia BMS-433771 se evaluaron en cobayas anestesiados. Para tal fin, se midieron las características del electrocardiograma de superficie (ECG), la frecuencia cardíaca y la presión arterial media en dos grupos de experimentos. En el primer grupo (n = 7), dosis crecientes de compuesto evaluado (0,32, 0,64, 1,25, 2,5, 5 y 10 mg/kg) se administraron i.v. a lo largo de un periodo de 5 min a intervalos de 15 min. En el segundo grupo (n = 7), correspondientes volúmenes de vehículo se administraron de acuerdo con el mismo protocolo. Este modelo experimental se conoce para detectar fácilmente efectos del ECG inducidos por compuestos que producen cambios electrofisiológicos cardíacos, incluyendo la prolongación del intervalo QTc, similares a los esperados en el hombre (De Clerck, F, Fundam Clin Pharm.; 2002; 16: 125 -139;. Testai J. Appl Toxicol; 2004; 24: 217-222).
- 5
- 10 Las concentraciones que conducen a una prolongación significativa de QTcB ($p < 0,05$) en el modelo de cobaya anestesiado eran 3,5 μM con el compuesto de referencia BMS-433771, mientras que un compuesto representativo de acuerdo con la presente invención sólo mostró una prolongación significativa a concentraciones superiores a 18 μM (P6).

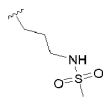

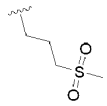









Tabla 1

 <p>fórmula (I)</p>							Actividad WT EC ₅₀ (nM)	Tox CC ₅₀ (μM)
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H RMN			
P1	H	Br		N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 - 1,21 (m, 2 H), 1,61 - 1,82 (m, 4 H), 2,92 (tdd, J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5 Hz, 1 H), 4,34 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 4,43 (dt, J=48,0, 5,0 Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,13 (dd, J=5,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H)	0,033	>9,83603	
P2	H	Br		N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,98 (m, 2 H), 1,07 (m, J=5,3 Hz, 2 H), 2,14 (ddd, J=15,2, 7,8, 7,7 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,23 (m, J=15,3 Hz, 2 H), 4,49 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 5,35 - 5,49 (m, 2 H), 7,30 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,37 - 8,51 (m, 1 H)	0,034	>9,83603	
P3	H	Br		C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 (s a, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,01 - 3,13 (m, 2 H), 4,47 -	0,047	>9,83603	

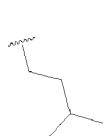

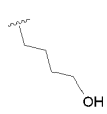

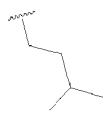

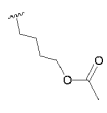

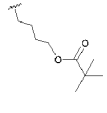

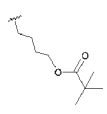

ES 2 576 180 T3

					4,59 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,77 - 6,86 (m, 0 H), 7,06 - 7,13 (m, 0 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,27 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)		
P4	H	Br		N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 2 H), 1,14 - 1,22 (m, 2 H), 1,67 - 1,78 (m, 3 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 2,39 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 2,96 (m, $J=6,9, 3,4, 3,3$ Hz, 1 H), 2,95 - 2,98 (m, 1 H), 4,37 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,14 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J=8,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H)	0,077	>9,83603
P5	H	Br		N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (s, 2 H), 1,07 (m, $J=5,5$ Hz, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 4,35 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,01 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J=8,5, 1,6$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)	<0,150	>100,839
P6	H	Cl		N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 1,02 (m, $J=3,7, 1,8, 1,8$ Hz, 2 H), 1,16 (m, $J=6,9, 1,9$ Hz, 2 H), 2,22 (quin, $J=7,5$ Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,95 (m, $J=7,0$ Hz, 1 H), 3,10 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,42 - 4,62 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,15 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,76 (dd, $J=1,8, 0,8$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H)	<0,150	>9,83603
P7	H	Br		C-H	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 2,16 (m, $J=7,6, 7,6, 7,6$ Hz, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,93 (m, $J=6,9, 6,9, 3,5$ Hz, 1 H), 3,04 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 4,49 - 4,56 (m, 2 H), 5,32 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 7,09 (m, $J=7,0, 7,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,93 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)	<0,150	>9,83603
P8	H	Br		N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,11 - 1,21 (m, 2 H), 1,71 - 1,86 (m, 6 H), 2,94 (m, $J=7,0, 3,4, 3,4$ Hz, 1 H), 3,45 - 3,57 (m, 2 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,13 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H)	<0,205	>9,83603
P9	H	Br		N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO) δ ppm 0,90 - 1,00 (m, 2 H), 1,11 (m, $J=6,0$ Hz, 2 H), 1,91 - 2,05 (m, 2 H), 2,84 - 2,96 (m, 4 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 4,34 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,48 - 5,59 (m, 1 H), 7,10 (d,	0,210	>100,839



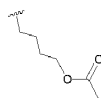

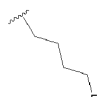

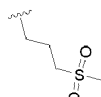



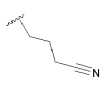

ES 2 576 180 T3

					$J=5,3$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J=8,8$, 1,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)			
P10	H	Cl			C- F	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,98 - 1,04 (m, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 2,19 (m, $J=7,6$, 7,6, 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,08 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,49 - 4,59 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,81 (m, $J=9,3$, 2,0 Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J=8,5$, 4,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 3 H), 7,78 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)	0,230	>9,83603
P11	H	Cl			C- F	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,98 - 1,04 (m, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 1,59 - 1,68 (m, 2 H), 1,75 (m, $J=7,5$, 7,5, 7,4, 7,2 Hz, 2 H), 2,53 (s a, 1 H), 2,89 (m, $J=6,9$, 3,4, 3,3 Hz, 1 H), 3,69 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,76 - 6,83 (m, 1 H), 7,09 (dd, $J=8,5$, 4,3 Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=1,3$ Hz, 2 H), 7,29 (dd, $J=8,4$, 2,4 Hz, 1 H), 7,76 (t, $J=1,1$ Hz, 1 H)	0,253	>9,83603
P12	H	Cl			C- H	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 2 H), 1,68 - 1,79 (m, 2 H), 2,59 (s a, 1 H), 2,91 (m, $J=7,1$, 3,5, 3,3 Hz, 1 H), 3,68 (t, $J=5,5$ Hz, 2 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 5,31 - 5,31 (m, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 7,08 (m, $J=7,6$, 7,4, 7,4, 7,4, 1,4 Hz, 2 H), 7,20 (dd, $J=7,0$, 1,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H)	0,307	>9,83603
P13	H	Cl			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 2 H), 1,04 - 1,12 (m, 2 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H), 1,59 - 1,72 (m, 2 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 3 H), 4,34 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,55 (t, $J=5,1$ Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,62 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H)	0,454	>9,83603
P14	H	Br			N	$^1\text{H RMN}$ (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (m, $J=2,9$ Hz, 2 H), 1,07 (m, $J=5,1$ Hz, 2 H), 1,37 - 1,49 (m, 2 H), 1,57 - 1,71 (m, 2 H), 2,99 (tt, $J=7,0$, 3,5 Hz, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 4,34 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 4,48 (t, $J=5,1$ Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,29 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J=8,4$, 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H)	0,523	>98,3603
P15	H	Cl			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,97 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,02 (s, 2 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 1,40 - 1,50 (m, 2 H), 1,61 - 1,77 (m, 1 H), 2,91 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,13 (dd, $J=5,3$, 0,8 Hz, 1 H), 7,22 (s,	<0,620	>98,3603

ES 2 576 180 T3

						2 H), 7,75 (dd, $J=1,8, 0,6$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H)		
P16	H	Br			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 0,96 - 1,04 (m, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 1,59 - 1,65 (m, 2 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 2,44 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H), 2,44 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H), 2,90 (m, $J=6,9, 3,4, 3,3$ Hz, 1 H), 3,68 (m, $J=5,6, 5,6, 5,6$ Hz, 1 H), 4,34 (m, $J=7,8$ Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,80 (ddd, $J=9,5, 8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J=8,7, 4,4$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)	0,744	>9,83603
P17	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 0,90 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 0,95 (m, $J=3,5, 1,8, 1,8$ Hz, 2 H), 1,10 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 1,32 - 1,45 (m, 2 H), 1,54 - 1,68 (m, 1 H), 2,84 (spt, $J=3,5$ Hz, 1 H), 4,14 - 4,26 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 7,06 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J=8,5, 1,8$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H)	0,808	>49,1802
P18	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,14 - 1,21 (m, 2 H), 1,60 - 1,79 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 2,89 - 2,97 (m, 1 H), 4,04 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,34 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,13 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H)	1,07	>100,839
P19	H	Cl			C-H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,11 - 1,20 (m, 2 H), 1,15 (s, 9 H), 1,62 - 1,69 (m, 4 H), 2,90 (m, $J=7,0, 3,4, 3,4$ Hz, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 2 H), 4,37 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 - 7,24 (m, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,74 - 7,78 (m, 1 H)	2,59	>9,83603
P20	H	Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 0,91 - 1,04 (m, 2 H), 1,10 - 1,19 (m, 2 H), 1,10 - 1,19 (m, 2 H), 1,15 (s, 9 H), 1,57 - 1,74 (m, 4 H), 2,90 (m, $J=6,9, 3,4, 3,3$ Hz, 1 H), 4,02 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H), 4,37 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,79 (ddd, $J=9,6, 8,6, 2,4$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,5, 4,3$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,38 (m, 4 H), 7,77 (t, $J=1,1$ Hz, 1 H)	4,09	>9,83603
P21	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO) δ ppm 0,95 (m,	4,12	>98,3603

ES 2 576 180 T3

					$J=3,5$ Hz, 2 H), 1,09 (m, $J=5,8$ Hz, 2 H), 1,79 (m, $J=6,7$ Hz, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 8 H), 2,85 (spt, $J=3,6$ Hz, 1 H), 4,33 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,05 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J=8,3$, 1,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H)			
P22	H	Br			C- F	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 1,01 (m, $J=3,6$, 1,9, 1,9 Hz, 2 H), 1,13 (m, $J=7,4$, 1,6 Hz, 2 H), 1,59 - 1,73 (m, 4 H), 2,00 (s, 3 H), 2,89 (m, $J=6,9$, 6,9, 3,8, 3,5 Hz, 1 H), 4,01 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H), 4,35 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,79 (td, $J=9,2$, 2,5 Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,7$, 4,4 Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J=8,7$, 1,9 Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)	<0,810	>9,83603
P23	H	Br			C- F	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,96 - 1,04 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 1,65 - 1,83 (m, 4 H), 2,88 (m, $J=6,9$, 3,4, 3,3 Hz, 1 H), 4,31 - 4,39 (m, 3 H), 4,47 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,79 (ddd, $J=9,5$, 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,7$, 4,4 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,38 (dd, $J=8,5$, 1,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)	<1,6	>9,83603
P24	H	Cl			C- H	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 2 H), 1,05 (m, $J=5,3$ Hz, 2 H), 2,08 (dt, $J=14,4$, 7,2 Hz, 2 H), 2,88 - 3,02 (m, 4 H), 3,20 (s, 2 H), 4,48 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,96 - 7,15 (m, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,30 (dd, $J=8,8$, 1,3 Hz, 1 H), 7,59 - 7,76 (m, 2 H)	<0,150	>9,83603
P25	H	Cl			C- H	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,99 - 1,05 (m, 2 H), 1,11 - 1,17 (m, 2 H), 1,65 - 1,81 (m, 4 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 4,36 (m, $J=5,8$ Hz, 2 H), 4,46 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,76 (m, $J=1,5$ Hz, 1 H)	<0,150	>9,83603
P26	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2 H), 1,14 - 1,22 (m, 2 H), 2,02 - 2,12 (m, 2 H), 2,47 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,93 (m, $J=7,0$, 3,4, 3,4 Hz, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,14 (dd, $J=5,3$, 0,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,75 (t, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H)	<0,150	>9,83603
P27	H	Br			N	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2 H), 1,13 - 1,22 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,47 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,93 (m, $J=7,0$, 3,4, 3,4 Hz, 1 H), 4,42 - 4,54 (m, 2 H), 4,42 - 4,54 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,14 (dd, $J=5,3$, 0,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H), 7,42	<0,150	>9,83603



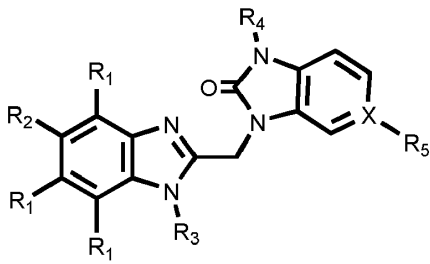
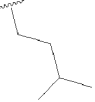



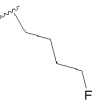

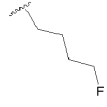

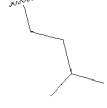


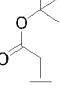
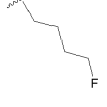
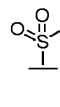
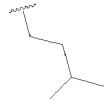

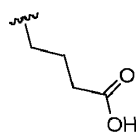

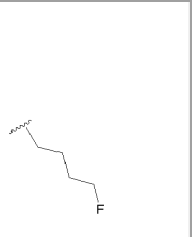
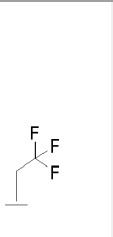
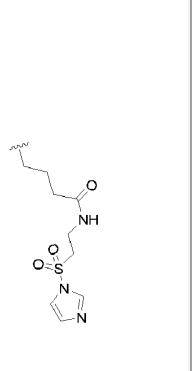

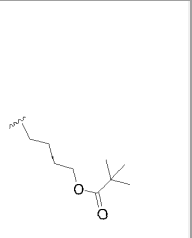
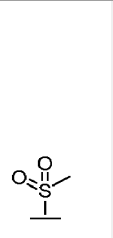
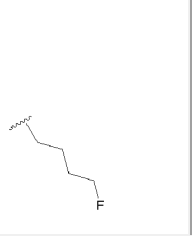
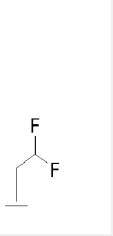
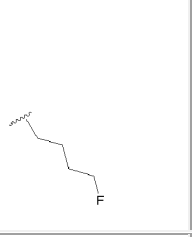
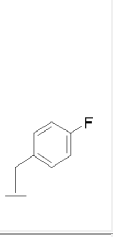
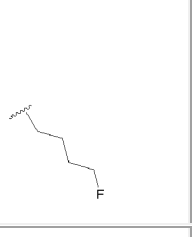
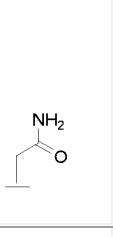
					(dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H)		
--	--	--	---	---	---	--	--

Tabla 2

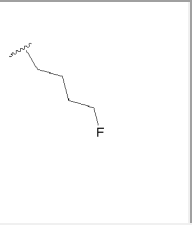
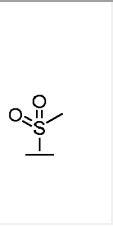
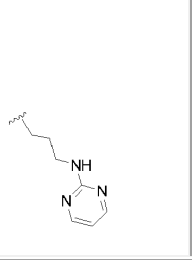

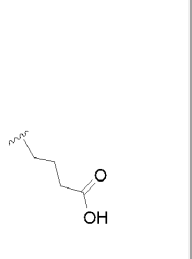

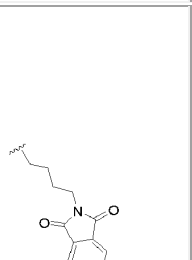

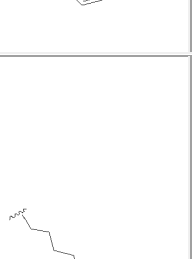

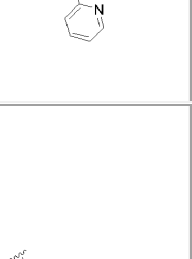

								
fórmula (I)								
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H RMN	Actividad WT EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P28	H	Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,95 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,13-1,2 (m, 2 H), 1,35 - 1,46 (m, 2 H), 1,67-1,7 (m, 1 H), 2,87-1,9 (m, 1 H), 4,24 - 4,32 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,74 - 6,83 (m, 1 H), 7,07 (dd, $J=8,7, 4,4$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 3 H), 7,76 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)	2,32	14563
P29	H	Cl			N		0,08	> 1 240 820
P30	H	Cl			N		0,09	1 000 000

P31	H	Cl			N		0,19	>267110
P32	H	Br			C-F	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,95 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,10 - 1,18 (m, 2H), 1,35 - 1,45 (m, 2 H), 1,68-1,7 (m, 2 H), 2,87-2,9 (m, 1 H), 4,25 - 4,32 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H), 7,07 (dd, $J=8,5$, 4,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,37 (dd, $J=8,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)	2,53	25508
P33	H	Cl			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,66 - 1,79 (m, 4 H) 4,29 (t, $J=7,28$ Hz, 2 H) 4,37 (t, $J=5,14$ Hz, 1 H) 4,46 - 4,51 (m, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,83 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,25 (m, 2 H) 7,76 (s a, 1 H) 8,32 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H)	1,9	>49120
P34	H	Cl			N		0,09	>1 048 580
P35	H	Cl			CH	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 0,99 - 1,06 (m, 2H), 1,10 - 1,18 (m, 2H), 1,33 - 1,44 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 1 H), 2,83 - 2,93 (m, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,99 - 7,12 (m, 2 H), 7,15 - 7,25	2,63	33466
						(m, 3 H), 7,36 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H)		
P36	H	Br			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i>) δ ppm 1,02 (s, 2 H) 1,13 (s, 2 H) 2,03 (s, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 3,14 (s, 1 H) 4,43 (s, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,71-7,90 (a, 3 H) 8,53-8,72 (a, 1) 8,80 - 8,99 (a, 1 H)	nd	nd

ES 2 576 180 T3

P37	H	Cl			N	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,67 - 1,84 (m, 4 H) 4,32 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=5,14 Hz, 1 H) 4,44 - 4,55 (m, 3 H) 5,42 (s, 2 H) 7,02 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 7,76 (d, J=1,00 Hz, 1H) 8,39 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H)	0,26	>387686
P38	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,12 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 2 H), 2,09 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 3,22 - 3,53 (m, 2 H), 3,88 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,30 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,08 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,26 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)	0,22	>445390
P39	H	Cl			N	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (s, 9 H) 1,67 - 1,89 (m, 4 H) 3,56 (s, 3 H) 4,09 (t, J=6,02 Hz, 2 H) 4,34 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 3 H) 7,68 (dd, J=5,40, 0,88 Hz, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H) 8,43 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=0,50 Hz, 1 H)	0,27	124761
P40	H	Cl			N	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,67 - 1,85 (m, 4 H) 4,19 - 4,35 (m, 4 H) 4,38 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 4,50 (t, J=5,14 Hz, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 6,07 (tt, J=55,00, 3,80 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 2 H) 7,71 - 7,81 (m, 1 H) 8,37 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H)	0,048	2000000
P41	H	Cl			N	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 - 1,82 (m, 4 H) 4,33 - 4,43 (m, 3 H) 4,46 - 4,52 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,65 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,21 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H)	0,16	503466
P42	H	Cl			N	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 - 1,80 (m, 4 H) 4,34 - 4,42 (m, 3 H) 4,49 - 4,52 (m, 1 H) 4,53 (s, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 7,21 (m, J=4,77 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,31 - 7,34 (m, 1 H) 7,65 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,67 - 7,71 (m, 2 H) 8,22 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H)	1,68	>59490
P43	H	Cl			N	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,72 - 1,83 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,33 - 4,41 (m,	0,078	>1285610

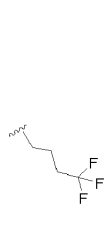









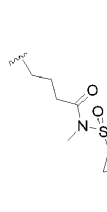


ES 2 576 180 T3

						2 H) 4,48 (t, J=5,02 Hz, 2H) 5,49 (s, 2 H) 7,30 (dd, J=8,80, 1,80 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=6,27 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,37 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H)		
P44	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 2 H) 1,02 - 1,09 (m, 2 H) 1,93 - 2,04 (m, 2 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 4,43 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,54 - 6,59 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 3 H) 7,63 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 8,23 - 8,28 (m, 1H) 8,37 (s, 1 H)	0,3	302162
P45	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 2 H), 1,02 - 1,08 (m, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 2,11 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,99 (m, 1 H), 4,33 (t, J=7,7 Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,25 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H)	C.5,15	D. >19412
P46	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,06 (m, 2 H) 1,14 - 1,22 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 4 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 3,64 - 3,72 (m, 2 H) 4,33 - 4,42 (m, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 7,10 (dd, J=75,27, 0,50 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=78,78, 1,76 Hz, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 3 H) 7,81 - 7,86 (m, 2 H) 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H)	0,57	>44185
P47	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,95 (m, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,61 - 1,75 (m, 4 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,62 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 8,24 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,45 (d, J=4,27 Hz, 1 H)	0,76	84254
P48	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,95 (m, 2 H), 1,03 - 1,12 (m, 2 H), 1,90 (tdd, J=7,3, 7,3, 7,2, 6,9 Hz, 2 H), 2,39 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 1 H), 3,40 (dt, J=17,9, 4,5 Hz, 4 H), 3,48 - 3,61 (m, 4 H), 4,36 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,28 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)	0,97	>102584

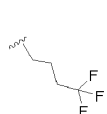

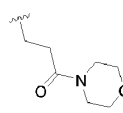

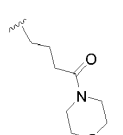

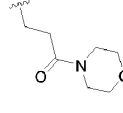

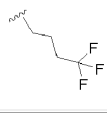

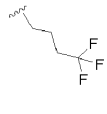
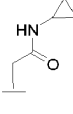
ES 2 576 180 T3

P49	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,70 - 0,77 (m, 2 H), 0,80 - 0,87 (m, 2 H), 0,89 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,10 (m, 3 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 2,13 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 2 H), 2,76 - 2,86 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,29 (dt, <i>J</i> =13,0, 6,5 Hz, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> =8,5,2,0 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> =5,3, 0,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,85 - 8,19 (m, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H)	1,8	>55412
P50	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,94 - 1,03 (m, 2 H) 1. 12 - 1,20 (m, 2 H) 1,90 - 2,01 (m, 2 H) 2,65 (t, <i>J</i> =8,00 Hz, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 1 H) 4,35 (t, <i>J</i> =7,50 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 7,06 - 7,13 (m, 4 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,75 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =5,27 Hz, 1 H) 8,67 (d, <i>J</i> =0,50 Hz, 1 H)	0,23	93799
P51	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,92 - 1,05 (m, 2 H) 1,11 - 1,26 (m, 2 H) 2,09 - 2,30 (m, 2 H) 2,79 - 3,03 (m, 1 H) 4,08 (t, <i>J</i> =7,03 Hz, 2 H) 4,25 - 4,46 (m, 2 H) 5,28 (s, 2H) 6,94 (t, <i>J</i> =1,25 Hz, 1 H) 7,03 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,23 (dd, <i>J</i> =8,66, 1,88 Hz, 1H) 7,50 (s, 1 H) 7,75 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =5,27 Hz, 1 H) 8,73 (d, <i>J</i> =0,50 Hz, 1 H)	0,25	>401504
P52	H	Cl			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,11 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,86 (s, 2 H), 2,29 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 2,99 (tt, <i>J</i> =7,0, 3,5 Hz, 1 H), 4,34 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 8,26 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)	0,55	70937
P53	H	Cl			c-F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,17 (m, <i>J</i> =7,03 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 4,49 (t, <i>J</i> =7,28 Hz, 2 H) 4,85 (c, <i>J</i> =9,29 Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 6,94 - 7,04 (m, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,31 (m, <i>J</i> =8,50 Hz, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,64 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> =8,78 Hz, 1 H)	0,221	77253
P54	H	Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,15 (m, 2 H) 1,81 - 1,99 (m, 2 H) 2,26 - 2,45 (m, 2 H) 2,90 - 3,06 (m, 1 H) 4,34 - 4,54 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 8,26 (d, <i>J</i> =5,27 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H)	0,072	>1391750

ES 2 576 180 T3

P55	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,87 - 2,04 (m, 2 H) 2,28 - 2,46 (m, 2 H) 4,35 - 4,55 (m, 2 H) 4,78 - 5,01 (m, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 7,31 (d, $J=8,28$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	0,024	2000000
P56	H	Cl			C-F	^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 - 1,85 (m, 4 H), 4,31 - 4,58 (m, 4 H), 4,87 (c, $J=9,1$ Hz, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 6,92 - 7,06 (m, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,36 (dd, $J=8,8, 4,4$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H)	1,71	>58644
P57	H	Cl			C-F	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,81 - 2,03 (m, 2 H) 2,27 - 2,44 (m, 2 H) 4,43 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H) 4,85 (c, $J=9,29$ Hz, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 6,91 - 7,07 (m, 1 H) 7,27 (dd, $J=9,03, 2,51$ Hz, 1 H) 7,31 (dd, $J=8,78, 2,01$ Hz, 1 H) 7,35 (dd, $J=8,66, 4,39$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H)	1,1	92032
P58	H	Cl			C-F	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 - 0,91 (m, 2 H) 1,02 - 1,08 (m, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 2,30 - 2,43 (m, 2 H) 2,88 - 2,95 (m, 1 H) 4,42 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,89 - 6,96 (m, 1 H) 7,17 (dd, $J=9,03, 2,51$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J=8,53, 4,52$ Hz, 1 H) 7,30 (dd, $J=8,66, 1,88$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 2H)	0,49	104559
P59	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 2 H), 1,01 - 1,15 (m, 6 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,82 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 4,38 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,40 (s a, 1 H)	0,17	>604770
P60	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 4,27 - 4,38 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,84 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H)	1,68	>59486
P61	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,84 - 2,01 (m, 2 H), 2,30 - 2,47 (m, 2 H), 4,34 - 4,59 (m, 4 H), 5,48 (s, 2 H), 7,24 (s a, 1 H),	10	>9874

ES 2 576 180 T3

					7,31 (dd, $J=8,7, 1,6$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H)			
P62	H	Cl			C- F	^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 - 0,92 (m, 2 H), 1,01 - 1,08 (m, 2 H), 2,87 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 2,94 (tt, $J=6,9, 3,6$ Hz, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,35 - 3,43 (m, 4 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 4,58 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 6,91 (ddd, $J=10,2, 8,6, 2,6$ Hz, 1 H), 7,13 (dd, $J=9,1, 2,5$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J=8,6, 4,6$ Hz, 1 H), 7,26 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H)	1,36	>73334
P63	H	Cl			N	^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 - 0,93 (m, 2 H), 1,03 - 1,10 (m, 2 H), 1,85 - 1,94 (m, 2 H), 2,39 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,99 (tt, $J=7,0, 3,6$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,45 (m, 4 H), 3,48 - 3,56 (m, 4 H), 4,35 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 8,26 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)	1	>98994
P64	H	Cl			N	^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (m, $J=2,93$ Hz, 2 H) 1,07 (s, 2 H) 2,88 (t, $J=6,59$ Hz, 2 H) 2,99 (tt, $J=6,95, 3,48$ Hz, 1H) 3,30 (m, $J=4,80$ Hz, 2 H) 3,37 - 3,50 (m, 6H) 4,59 (t, $J=6,59$ Hz, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 7,27 (s, 2 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 8,24 (d, $J=5,12$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H)	1,45	>68795
P65	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,90 (m, 2 H), 2,37 (dd, $J=16,3, 11,3$ Hz, 2 H), 4,42 (t, $J=7,8$ Hz, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,22 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,69 (m, 2 H), 8,23 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H)	2,06	>48603
P66	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,44 (s a, 2 H), 0,63 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 4,42 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 7,21 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J=4,3$ Hz, 2 H), 8,23 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H)	1,995	>55811
P67	H	Cl			N	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,37 - 0,49 (m, 2 H) 0,60 - 0,67 (m, 2 H) 1,63 - 1,71 (m, 1 H) 1,72 - 1,80 (m, 3 H) 2,65 (td, $J=7,28, 3,76$ Hz, 1 H) 4,34 - 4,43 (m, 3 H)	1,25	48249

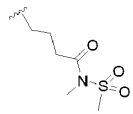

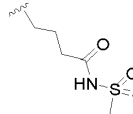

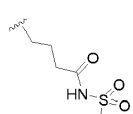

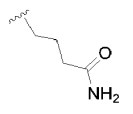

ES 2 576 180 T3

					4,53 (t, $J=5,27$ Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 7,30 (dd, $J=8,66, 1,88$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 2 H) 8,36 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=4,27$ Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H)			
P68	H	Cl			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,58 - 1,79 (m, 4 H) 4,26 (s, 2 H) 4,32 - 4,42 (m, 3 H) 4,47 - 4,53 (m, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 7,10 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 7,28 (dd, $J=8,53, 2,01$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H)	10	>10299
P69	H	Cl			C-F	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,76 - 0,95 (m, 2 H) 0,98 - 1,11 (m, 2 H) 1,53 - 1,80 (m, 4 H) 2,82 - 3,02 (m, 1 H) 4,32 - 4,42 (m, 3 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 6,89 (m, $J=77,50, 2,50, 2,50$ Hz, 1 H) 7,14 (dd, $J=8,78, 2,26$ Hz, 1 H) 7,21 (dd, $J=8,53, 4,77$ Hz, 1 H) 7,28 (dd, $J=8,53, 2,01$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H)		
P70	H	Cl			CH	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 2 H) 1,02 - 1,11 (m, 2 H) 2,00 (quin, $J=7,40$ Hz, 2 H) 2,60 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H) 2,90 - 2,99 (m, 1 H) 4,41 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 7,01 - 7,07 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,29 (dd, $J=8,66, 1,88$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H)	0,631	>159787
P71	H	Cl			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,60 - 1,79 (m, 4 H) 2,85 (s, 3 H) 3. 10 (s, 3 H) 4,34 - 4,42 (m, 3 H) 4,51 (t, $J=5,40$ Hz, 1 H) 4,85 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 7,21 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 7,29 (dd, $J=8,78, 2,01$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H)	2,5	>39781
P72	H	Cl			N	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,58 - 1,79 (m, 4 H) 2,62 (d, $J=4,52$ Hz, 3 H) 4,31 - 4,42 (m, 3 H) 4,47 - 4,56 (m, 3 H) 5,45 (s, 2 H) 7,21 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 7,29 (dd, $J=8,66, 1,88$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=4,52$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)	3,16	>30931
P73	H	Cl			C-F	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,86 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,09 (m, 2 H) 2,05 (quin, $J=7,40$ Hz, 2 H) 2,62 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 2,89 - 3,00 (m, 1 H) 4,41 (t, $J=7,40$ Hz,	1,58	23633

ES 2 576 180 T3

					2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,88 - 6,97 (m, 1 H) 7,17 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=8,53, 4,52 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,66, 1,63 Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H)			
P74	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 0,98-1,05 (m, 2 H) 1,13-1,20 (m, 2 H) 1,58-1,66 (m, 2 H) 1,97-2,07 (m, 2 H) 2,18-2,26 (m, 2 H) 2,87-2,97 (m, 3 H) 3,10 (t, J=6,01 Hz, 2 H) 4,03 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 4,37 (t, J=7,41 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 7,15 (d, J=5,12 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,65 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J1=8,65 Hz, J2=1,74 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,12 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H)	1,18	>84529
P75	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,85-0,92 (m, 2 H) 1,00-1,08 (m, 2 H) 1,89-1,98 (m, 2 H) 2,20-2,29 (m, 2 H) 2,71 (a, 2 H) 2,99 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 3,58 (a, 2 H) 3,73 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 4,35 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 7,27 (d, J=5,20 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,68, 1 H) 7,80 (d, J=1,74 Hz, 1 H) 8,23 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H)	0,2	>444590
P76	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,88-0,94 (m, 2 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,82-1,92 (m, 2 H) 2,20-2,28 (m, 2 H) 2,97 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 4,34 (t, J=7,98 Hz, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 7,29 (d, J=5,10 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,68, 1 H) 7,80 (d, J=1,74 Hz, 1 H) 8,26 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)	0,47	>214887
E. P77	F. H	G. Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,88-0,94 (m, 2 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,84-1,94 (m, 2 H) 2,36 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 2,76 (s, 6 H) 2,99 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 4,34 (t, J=7,45 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,29 (d, J=5,10 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,68, 1 H) 7,80 (d, J=1,74 Hz, 1 H) 8,26 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)	1,1	>22961
P78	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,87-0,94 (m, 2 H) 0,96 (t, J=7,31 Hz, 3 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,56-1,71 (m, 2H) 1,82-1,94 (m, 2 H) 2,35 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,00 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 3,25 (t, H= 7,47, 2 H) 4,34 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,29 (d, J=5,20 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,68, 1 H) 7,80 (d,	1,73	>57893

ES 2 576 180 T3

						J=1,74 Hz, 1 H) 8,26 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 11,52-11,93 (a, 1 H)		
P79	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,85-0,91 (m, 2 H) 1,01-1,08 (m, 2 H) 1,86-1,96 (m, 2 H) 2,77 (d, J=7,12 Hz, 2 H) 2,97 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 4,35 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,27 (d, J=5,10 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,68, 1 H) 7,78 (d, J=1,74 Hz, 1 H) 8,24 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)	0,56	>177178
P80	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,88-0,95 (m, 2 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,80-1,90 (m, 2 H) 2,35 (d, J=7,12 Hz, 2 H) 2,99 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 4,35 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,29 (d, J=5,20 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,68, 1 H) 7,80 (d, J=1,74 Hz, 1 H) 8,26 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 11,60-12,14 (a, 1H)	1	>99444
P81	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 0,89-0,94 (m, 2 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,30-1,40 (m, 2 H) 1,53-1,62 (m, 2H) 1,81-1,89 (m, 2 H) 2,27 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,00 (c, J=3,47 Hz, 1 H) 3,16-3,22 (m, 2 H) 4,34 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,29 (d, J=5,20 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J1=8,68 Hz, J2= 1,74 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,68, 1 H) 7,79 (d, J=1,74 Hz, 1 H) 8,24 (d, J= 5,20 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 11,24-12,53 (a, 1 H)	7,25	>13798
P82	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,89-0,94 (m, 2 H) 1,03-1,10 (m, 2 H) 1,80-1,90 (m, 2 H) 2,15 (t, J=7,12 Hz, 3 H) 2,99 (c, J=3,25 Hz, 1 H) 4,33 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,83 (s a, 1 H) 7,30 (d, J=5,40 Hz, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 7,40 (dd, J1=8,40 Hz, J2= 2,00 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,40, 1 H) 7,80 (d, J=2,00 Hz, 1 H) 8,26 (d, J= 5,3Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)	0,58	>85761
P83	H	Br			N	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1,01-1,09 (m, 2 H) 1,17-1,24 (m, 2 H) 2,05-2,14 (m, 2 H) 2,20-2,27 (m, 2 H) 2,76 (d,	0,9	>111709

ES 2 576 180 T3

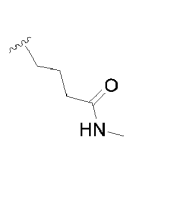

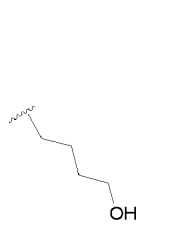

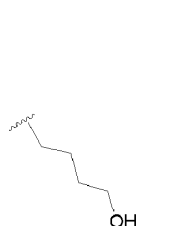

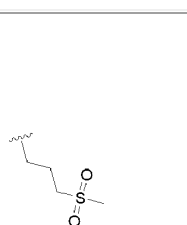

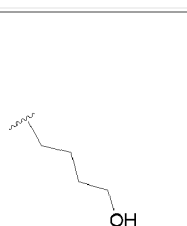

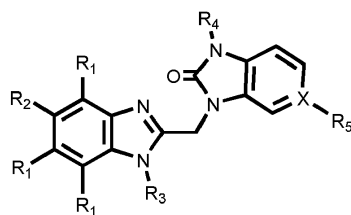
					J= 4,55 Hz, 3 H) 2,96-3,02 (m, 1 H) 4,37 (t, J=6,82 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,90 (s a, 1 H) 7,28-7,33 (m, 2 H) 7,38 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,82 (s a, 1 H) 8,39 (s a, 1 H) 8,70 (s a, 1 H)		
P84	H	Cl			¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,56 - 1,67 (m, 2 H), 1,71 - 1,83 (m, 3 H), 3,67 (t, J=6,02 Hz, 2 H), 4,27 - 4,35 (m, 2 H), 4,50 (c, J=8,53 Hz, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,01 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,75 (t, J=1,25 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H)		
P85	H	Cl			¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,58 - 1,68 (m, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 1,89 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 3,66 (c, J=5,8 Hz, 2 H), 4,25 - 4,37 (m, 2 H), 4,48 (c, J=8,5 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,84 (td, J=9,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J=8,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 7,37 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H)		
Ref1	H	H			N	2,5	>4315
Ref2	H	H			N	3,98	>27750

Tabla 3

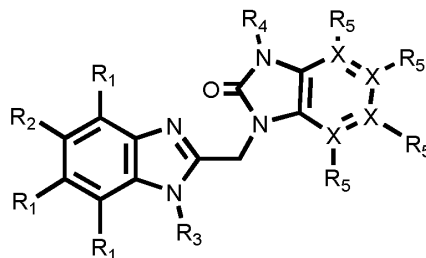


fórmula (I)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅
P86	H	Cl			C-F
P87	H	Cl			C-F
P88	H	Cl			C-H
P89	H	Cl			N

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I, un *N*-óxido, sal por adición, amina cuaternaria, complejo metálico o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo:



5 fórmula (I)

en donde

cada uno de los X, independientemente, es C o N;

R₁ es H;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en Br y Cl;

10 R₃ es -(CR₆R₇)_n-R₈;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, CH₂CF₃ y -SO₂CH₃;

R₅ está presente en los casos en los que X es C, en que cada uno de los R₅ se selecciona, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y CN;

R₅ está ausente en los casos en los que X es N;

15 R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de H y alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo, C₃-C₇; o

R₆ y R₇, tomados juntos, forman un anillo alifático o aromático de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, CF₃, CHF₂, F, Cl, SO₂CH₃, SO₂cicloalquilo C₃-C₇, NR₆SO₂R₆,

20 SO₂NR₆R₇, NR₆SO₂cicloalquilo C₃-C₇, CN, NR₆R₇, COOH, COOR₆, CONR₆R₇, OCOalquilo C₁-C₆, CONR₆SO₂R₇,

CONH-R₆-SO₂R₇, CONH-R₆-SO₂NR₆R₇CONR₆SO₂NR₆R₇, ftalimido o un anillo alifático o aromático de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es Br.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es Cl.

25 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₆ y R₇ son H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde n es 2-4.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₈ se selecciona del grupo que consiste en F, CN, OH, CF₃ y SO₂CH₃.

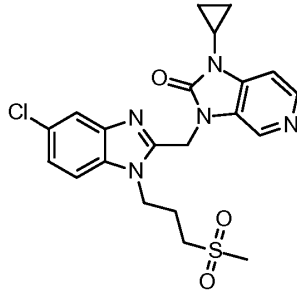
30 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₈ se selecciona del grupo que consiste en F, CN, OH y SO₂CH₃.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₄ es cicloalquilo C₃-C₇ o CH₂CF₃.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₄ es ciclopropilo o CH₂CF₃.

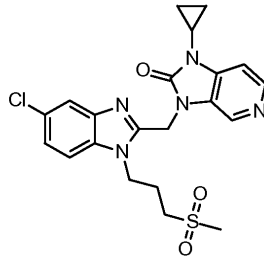
35 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un X es N y los otros X son C.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o complejo metálico del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto es



5

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como una medicina.

14. Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y, en calidad de ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

10 15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 14, comprendiendo dicho procedimiento mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como un medicamento para inhibir la replicación de RSV.

15 17. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de RSV.