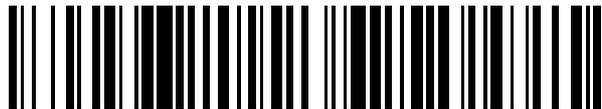


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 784**

51 Int. Cl.:

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014 PCT/EP2014/051465**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO2014114776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014 E 14701389 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2948444**

54 Título: **Quinoxalinonas y dihidroquinoxalinonas como agentes antivíricos contra el virus sincitial respiratorio**

30 Prioridad:

**28.01.2013 EP 13152915**

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

**14.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAHRI, ABDELLAH;  
JONCKERS, TIM HUGO MARIA;  
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD y  
DEMIN, SAMUËL DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 616 784 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

Quinoxalinonas y dihidroquinoxalinonas como agentes antivíricos contra el virus sincitial respiratorio

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a quinoxalinonas y dihidroquinoxalinonas que tienen actividad antivírica, en particular, que tienen una actividad inhibitora sobre la replicación del virus sincitial respiratorio (RSV). La invención se refiere adicionalmente a la preparación de estas quinoxalinonas y dihidroquinoxalinonas, composiciones que comprenden estos compuestos, y los compuestos para su uso en el tratamiento de infección por el virus sincitial respiratorio.

**Antecedentes**

El RSV o virus sincitial respiratorio humano es un virus de ARN grande, miembro de la familia de Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con RSV bovino. El RSV humano es responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de enfermedad del tracto respiratorio inferior durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de todos los lactantes se encuentran con el RSV en su primer año de vida, y casi todos en sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede causar daños que persisten durante años y pueden contribuir a enfermedad pulmonar crónica posteriormente en su vida (sibilancias crónicas, asma). Los niños mayores y adultos a menudo padecen un catarro común (nocivo) tras infección por RSV. En edad avanzada, la susceptibilidad aumenta de nuevo, y el RSV se ha implicado en varios brotes de neumonía en los ancianos, que provoca mortalidad significativa.

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

Actualmente, se han aprobado solamente tres fármacos para su uso contra infección por RSV. Un primero es ribavirina, un análogo nucleosídico, que proporciona un tratamiento en aerosol para infección grave por RSV en niños hospitalizados. La vía de administración en aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia altamente variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® (RSV-IG) y Synagis® (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están pretendidos para usarse de un modo preventivo. Ambos son muy caros y requieren administración parenteral.

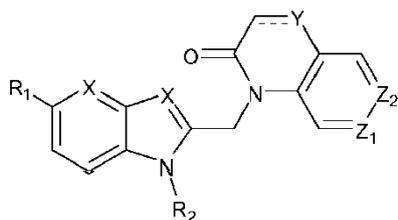
Otros intentos por desarrollar una vacuna segura y eficaz contra RSV han fracasado todos hasta ahora. Las vacunas inactivadas no lograron proteger contra la enfermedad y, de hecho, en algunos casos, potenciaron la enfermedad durante una posterior infección. Se han intentado vacunas atenuadas vivas con éxito limitado. Claramente existe una necesidad de un fármaco eficaz no tóxico y fácil de administrar contra la replicación de RSV. Sería particularmente preferido proporcionar fármacos contra la replicación de RSV que pudieran administrarse por vía oral.

Una referencia relacionada con agente antivíricos de bencimidazol es el documento WO2012/080446 y el documento WO2010/103306. Se presenta que los compuestos de este documento tienen actividad anti-RSV. Una referencia sobre las relaciones de estructura-actividad, respecto a la inhibición de RSV, de compuestos de bencimidazol 5-sustituídos es X.A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598.

Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antivírica. Particularmente, se desearía proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad inhibitora de la replicación de RSV. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antivírica oral.

50 **Sumario de la invención**

Para abordar mejor uno o más de los deseos anteriores, la invención, en un aspecto, presenta compuestos antivíricos de quinoxalinonas y dihidroquinoxalinonas representados por la **fórmula I**:



Fórmula I,

55

o una forma estereoquímicamente isomérica o tautomérica de los mismos donde:

X independientemente es CH o N;

Y es N o N-R<sub>4</sub>;

Z<sub>1</sub> es N o C-R<sub>6</sub>;

Z<sub>2</sub> es N o C-R<sub>3</sub>;

n es un número entero de 1 a 6;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo de H, halógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

5 R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, arilo y heteroarilo, donde arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>10</sub>;

10 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub>, OH, CN, F, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H y CF<sub>3</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, CN, halógeno, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>,

15 OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, morfolinilo o halógeno;

o una sal de adición o solvato de los mismos.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso como medicina.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

25 En otro aspecto más, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho proceso mezclar de forma íntima un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

30 En un aspecto adicional más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I para su uso como medicamento para inhibir la replicación de RSV.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos anteriores para su uso en el tratamiento de infecciones por RSV en animales de sangre caliente, preferiblemente seres humanos. En otro aspecto más, se describe un método de tratamiento de infecciones víricas por RSV en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se define anteriormente. En otro aspecto más, la invención consiste en el uso de un compuesto como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de infecciones por RSV.

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

En un aspecto adicional más, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos definidos anteriormente.

#### 45 Descripción detallada de la invención

Las moléculas de fórmula I, en desviación desde la técnica anterior, tienen un resto de quinoxalinona o dihidroquinoxalinona. La invención, en un sentido amplio, se basa en el reconocimiento oportuno de que estos compuestos poseen, en líneas generales, una interesante actividad inhibidora de RSV.

50 La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares y con referencia a ciertos ejemplos, pero la invención no se limita a los mismos, sino solamente por las reivindicaciones. Cuando se usa el término "comprender" en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre singular, por ejemplo "un" o "una", "el" o "la", este incluye un plural de ese nombre salvo que se indique específicamente algo más.

60 Como se usa en este documento alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como un grupo o parte de un grupo, define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

AlcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como un grupo o parte de un grupo, define un radical O-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde alquiloC<sub>1-6</sub> tiene, independientemente, el significado dado anteriormente.

CicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

65 El término "arilo" significa fenilo.

- El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno, y uno o más heteroátomos, preferiblemente, 1 a 3 heteroátomos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de la invención, un grupo heteroarilo debe tener solamente algún grado de carácter aromático. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,-) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, un grupo heteroarilo es un anillo monocíclico, donde el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos.
- Debe apreciarse que pueden existir diferentes isómeros de los diversos heterociclos dentro de las definiciones que se usan durante toda la memoria descriptiva. Por ejemplo, pirrolilo puede ser 1H-pirrolilo o 2H-pirrolilo.
- El término  $-(CR_8R_9)_n$  usado en este documento define n repeticiones del subgrupo  $CR_8R_9$ , donde cada uno de estos subgrupos está definido independientemente. En particular, n es un número entero de 1 a 6.
- El término halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.
- Debe apreciarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier lugar en dicho resto, siempre que sea químicamente estable.
- Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros, salvo que se indique otra cosa. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.
- Siempre que se use a partir de ahora en este documento, la expresión "compuestos de fórmula (I)" o "los presentes compuestos" o expresiones similares, se entiende que incluyen los compuestos de fórmula general (I), sus sales de adición y formas estereoquímicamente isoméricas.
- Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas.
- La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa anteriormente en este documento, define todos los posibles compuestos formados de los mismos átomos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.
- Salvo que se mencione o indique de otro modo, la denominación 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. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura o en mezcla unas con otras, estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.
- Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios como se menciona en este documento se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (es decir, 90% mínimo de un isómero y 10% máximo de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico del 90% hasta el 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100% y mucho más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de una manera similar, pero después teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.
- Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de esta invención pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse entre sí por 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. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción suceda 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. Los métodos apropiados de separación física que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo, cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos y los intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente.

Un experto en la materia es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

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

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que son no farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se entiende que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables como se menciona anteriormente en este documento, comprenden las formas salinas de adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

A la inversa, dichas formas salinas pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas salinas de adición de metal o amina no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

La expresión sal de adición, como se usa anteriormente en este documento, también comprende los solvatos, que los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión "amina cuaternaria", como se usa anteriormente en este documento, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente apropiado de cuaternizado, tales como, por ejemplo, un alquilhaluro, arilhaluro o arilalquilhaluro opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilyoduro o bencilyoduro. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente.

Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

Se entiende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el llamado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) puede tener propiedades de unión, quelación, formación de complejos con metales y, por lo tanto, pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se pretende que dichos derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

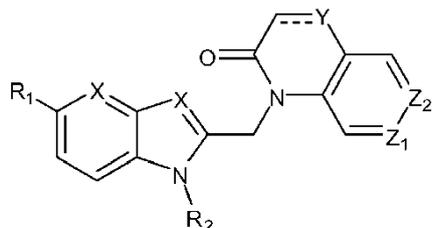
Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que dichas

formas, aunque no se indica de forma explícita en la fórmula anterior, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Se apreciará que los compuestos de la invención, con referencia a las partes mencionadas anteriormente a mano izquierda y mano derecha de la fórmula I, presentan una amplia diversidad de modificaciones.

Sin restar importancia al alcance global de la invención, se analizan ciertas realizaciones en más detalle a continuación.

10 La presente invención se refiere a compuestos que satisfacen la fórmula I



Fórmula I,

o una forma estereoquímicamente isomérica o tautomérica de los mismos donde:

15 X independientemente es CH o N;

Y es N o N-R<sub>4</sub>;

Z<sub>1</sub> es N o C-R<sub>6</sub>;

Z<sub>2</sub> es N o C-R<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo de H, halógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

20 R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, arilo y heteroarilo, donde arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>10</sub>;

25 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub>, OH, CN, F, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H y CF<sub>3</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, CN, halógeno, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>,

30 OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, morfolinilo o halógeno;

o una sal de adición o solvato de los mismos.

Una realización preferida abarca compuestos de fórmula I donde R<sub>1</sub> es halógeno.

35 Un subgrupo de compuestos se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R<sub>2</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>.

Otro subgrupo de compuestos se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de hidrógeno o CH<sub>3</sub>, y n es un número entero 3 o 4, y R<sub>9</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> donde R<sub>7</sub> es CH<sub>3</sub>.

Otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la invención se refiere a compuestos de fórmula I donde R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10</sub>.

45 Preferiblemente, R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CF<sub>3</sub>, morfolinilo o halógeno.

Incluso más preferiblemente, R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que comprende fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno.

En otro subgrupo más de acuerdo con la invención, R<sub>2</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más F o SO<sub>2</sub>-Me.

55 En un subgrupo adicional de compuestos de acuerdo con la invención, R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno y R<sub>4</sub> es ciclopropilo o H.

En un subgrupo preferido, se combinan una o más de las limitaciones indicadas anteriormente.

Se prefieren compuestos de fórmula I donde:

R<sub>1</sub> es halógeno;

R<sub>2</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

5 R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de hidrógeno o CH<sub>3</sub>, y n es un número entero de 3 o 4, y R<sub>9</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> donde R<sub>7</sub> es CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno, n es un número entero de 4, y R<sub>9</sub> es flúor o CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno, n es un número entero 4, y R<sub>9</sub> es SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> donde R<sub>7</sub> es CH<sub>3</sub>;

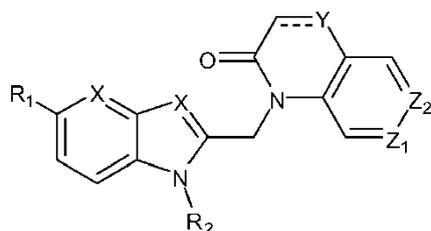
R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno, más preferiblemente hidrógeno o F;

10 R<sub>4</sub> es ciclopropilo o H;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10</sub>.

La presente invención también se refiere a los siguientes compuestos de fórmula I

15



Fórmula I,

o una forma estereoquímicamente isomérica o tautomérica de los mismos donde:

X independientemente es CH o N;

20 Y es N cuando representa un doble enlace, o N-R<sub>4</sub> cuando representa un enlace sencillo;

Z<sub>1</sub> es N o C-R<sub>6</sub>;

Z<sub>2</sub> es N o C-R<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> es halógeno;

R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> donde n es un número entero de 3 o 4;

25 R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

R<sub>4</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, arilo y heteroarilo, donde arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de H, o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, y CF<sub>3</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>7</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que comprende NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o morfolinilo;

arilo es fenilo;

heteroarilo se selecciona de piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo o tiazolilo;

35 o una sal de adición o solvato de los mismos.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por los métodos descritos a continuación, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos en la materia. Los materiales de partida usados en este documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos rutinarios conocidos en la técnica, tales como aquellos métodos descritos en libros de referencia convencionales. Los métodos preferidos incluyen, aunque sin limitación, los descritos a continuación.

40

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999. Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción analizados en este documento a continuación. Salvo que se indique otra cosa, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y purificación de los productos se consigue por procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico de habilidades habituales.

50

### Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por los métodos descritos a continuación, usando métodos sintético conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos en la materia. Los materiales de partida usados en este documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos rutinarios conocidos en la técnica, tales como aquellos métodos descritos en libros de referencia convencionales. Los métodos preferidos incluyen, aunque sin limitación, los descritos a continuación.

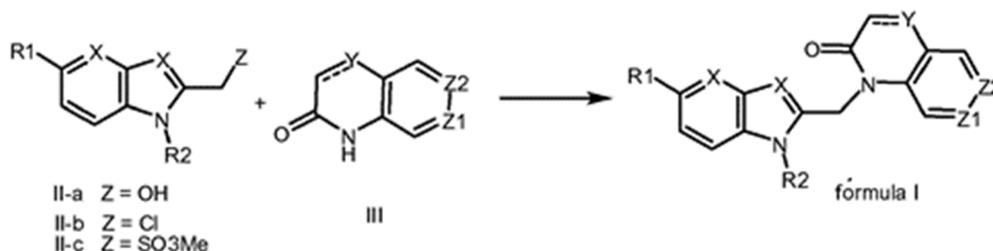
55

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivo en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999. Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción analizados en este documento a continuación. Salvo que se indique otra cosa, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y purificación de los productos se consigue por procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico de habilidades habituales.

El esquema 1 ilustra un método para la preparación de compuestos de fórmula I, donde R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, X e Y se definen como anteriormente.

Con referencia al esquema 1, un compuesto de fórmula I puede sintetizarse acoplando 2-hidroxiiminoimidazopiridinas II-a con quinoxalinas o dihidroquinoxalinas III en un método conocido de la técnica tal como una reacción de Mitsunobu que usa azadiisopropildicarboxilato y trifenilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede prepararse por desplazamiento de Z, que es un haluro, preferiblemente cloro II-b, o un sulfonato tal como mesilato II-c en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

### Esquema 1



### Preparación de compuesto II-b y II-c

El tratamiento del alcohol II-a con cloruro de tionilo proporciona intermedios de 2-clorometilo II-b. Como alternativa, el alcohol II-a puede transformarse al intermedio II-c por una reacción con cloruro de metanosulfonio en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano (esquema 2).

### Esquema 2

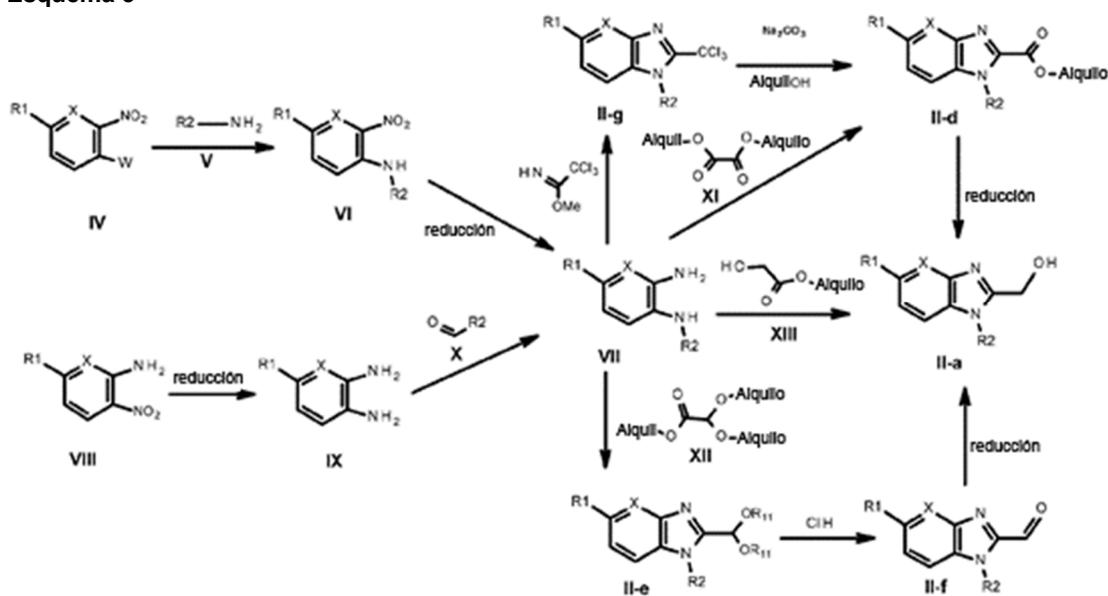


### Preparación de compuesto II-a

Los compuestos de fórmula II-a están disponibles en el mercado o pueden prepararse, aunque sin limitación, por procedimientos generales ilustrados por el esquema 3, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X se definen como anteriormente. Con referencia al esquema 3 a continuación, los haloheteroarilos IV, donde W es un haluro, preferiblemente flúor, pueden tratarse con aminas primarias de fórmula V en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico y similares, en un disolvente adecuado tal como etanol o diclorometano a una temperatura de reacción que varía de temperatura ambiente hasta 100°C para dar compuestos de fórmula VI. La hidrogenación del grupo nitro usando condiciones con buenos precedentes tales como Pd/C, u otro catalizador, en atmósfera de hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl<sub>2</sub> puede producir diamina de fórmula VII. Como alternativa, la hidrogenación del grupo nitro del compuesto VIII usando condiciones con buenos precedentes tales como Pd/C, u otro catalizador, en atmósfera de hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl<sub>2</sub> produce diamina de fórmula IX que puede tratarse con los aldehídos de fórmula X en presencia de agentes reductores adecuados tales como NaBH(OAc)<sub>3</sub> o Na(CN)BH<sub>3</sub> en disolventes tales como cloruro de metileno, DMF o THF, a aproximadamente temperatura ambiente que da compuestos de fórmula VII. El anillo imidazol puede formarse tratando diaminas VII con ácido glicólico o un éster como XIII en condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a temperatura elevada tal como reflujo para producir los alcoholes de

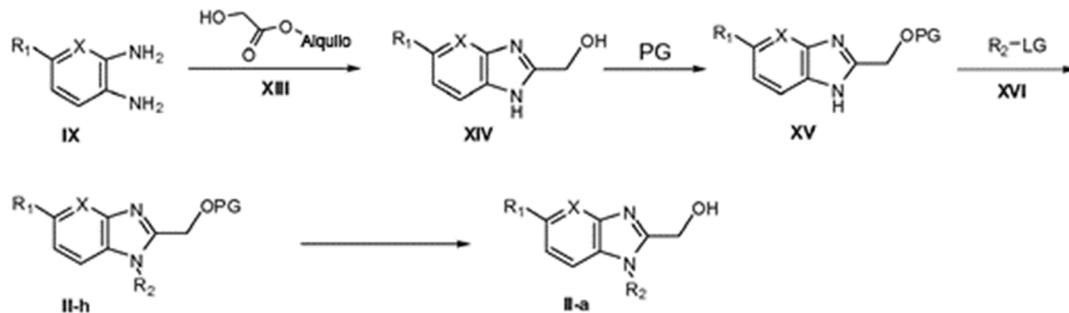
fórmula II-a. Como alternativa, las diaminas VII pueden condensarse con dialcoxiacetato de fórmula XII, en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado tal como metanol que da el acetal II-e. El acetal de los compuestos II-e puede retirarse con ácidos tales como ácido clorhídrico para dar los aldehídos de fórmula II-f. Los aldehídos de fórmula II-f resultantes pueden reducirse a alcoholes usando un agente reductor adecuado tal como NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como etanol o THF para producir los alcoholes de fórmula II-a deseados. Además, las diaminas VII pueden ciclarse con oxalato de dialquilo de fórmula XI en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevada con o sin calentamiento por microondas para producir imidazoles de fórmula II-d. Como alternativa, los compuestos de fórmula II-d pueden prepararse en síntesis de dos etapas partiendo de diaminas VII. En primer lugar, la diamina VII puede hacerse reaccionar con un trihaloacetimidato de alquilo, preferiblemente 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo, en un medio ácido, preferiblemente ácido acético, a una temperatura que varía entre 25 y 50°C para producir compuestos de fórmula II-g. En segundo lugar, una reacción de compuestos de fórmula II-g con carbonato de metal, preferiblemente carbonato sódico en un disolvente adecuado tal como metanol, conduce a compuestos de fórmula II-d. Los compuestos II-d pueden reducirse posteriormente a los alcoholes deseados de fórmula II-a usando un agente reductor adecuado tal como NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como etanol o THF.

**Esquema 3**



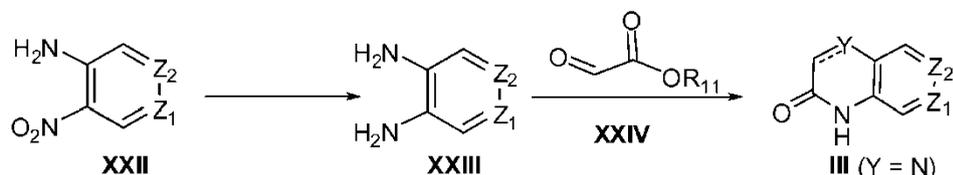
Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de tipo II-a se representa en el esquema 4. La diamina IX puede acoplarse primero a un ácido alquilglicólico o un éster tipo XIII en condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a temperatura elevada tal como reflujo para producir los alcoholes de fórmula XIV. Este alcohol puede protegerse por un PG, donde PG es un grupo protector tal como, aunque sin limitación, un tritilo que por consiguiente produce compuestos XV. Un disolvente adecuado para este tipo de reacciones puede ser, aunque sin limitación, diclorometano. El tratamiento del compuesto XV con el compuesto XVI, donde el LG es un grupo saliente, tal como haluro, preferiblemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, da el compuesto II-h. La retirada del PG en el compuesto II-h puede hacerse en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en presencia de un disolvente, sin limitación, tal como dioxano para producir el compuesto II-a.

**Esquema 4**

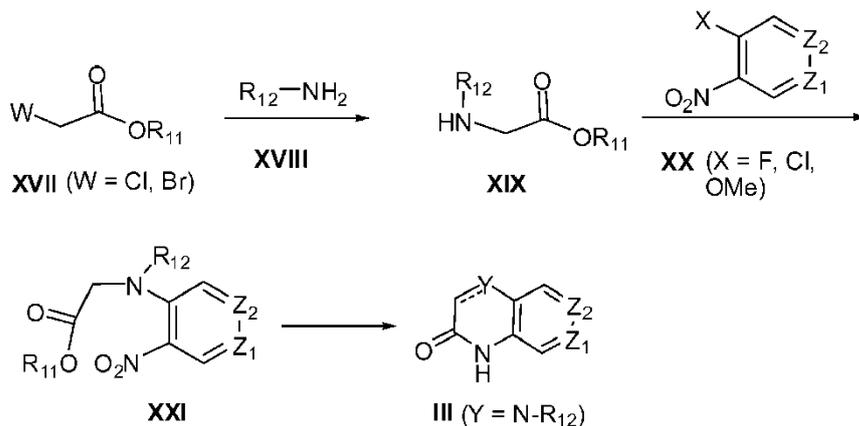


La síntesis de quinoxalinonas y piridopirazinonas se muestra en el esquema 5. Los compuestos III pueden sintetizarse usando el procedimiento representado en el esquema 5. Los compuestos de nitroamino de fórmula XXII

disponibles en el mercado pueden reducirse a los compuestos de bis-amino de fórmula XXIII de un modo catalítico usando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, o de un modo estequiométrico usando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado. La condensación de los compuestos de diamina de fórmula XXIII resultantes con compuestos de 2-oxoacetato de alquilo de fórmula XXIV, en un disolvente en ebullición tal como etanol o isopropanol, da los compuestos de quinoxalinonas y piridopirazinonas de fórmula III.

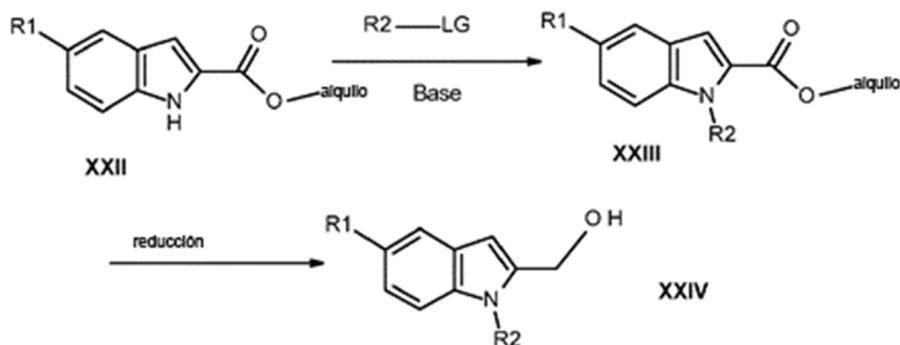
**Esquema 5**

- 10 La síntesis de dihidropiridopirazinonas se muestra en el esquema 6. El desplazamiento de W, que es un haluro, preferiblemente bromo o cloro, de compuestos de éster de fórmula XVII con compuestos de amina de fórmula XVIII, en un disolvente adecuado tal como etanol o butanol, da compuestos de fórmula XIX. La condensación de compuestos de fórmula XIX con compuestos de halonitro intermedios de fórmula XX donde X es un haluro, preferiblemente flúor, o un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, en un disolvente adecuado tal como tolueno, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio o carbonato potásico, da el compuesto XXI. La reducción del grupo nitro puede hacerse de un modo estequiométrico usando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado para dar los compuestos ciclados de fórmula III.

**Esquema 6****Preparación de compuestos de fórmula XXIV**

- 25 Los materiales de partida XXII usados en esta invención están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse, aunque sin limitación, por métodos conocidos en la técnica tal como la síntesis de Reissert o la síntesis de Fischer, la reacción de dichos indoles con R<sub>2</sub>-LG, donde LG es un grupo saliente tal como haluro, preferiblemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, da compuestos de fórmula XXIII (esquema 7). La conversión del éster de alquilo de compuestos de fórmula XXIII a los alcoholes de fórmula XXIV se realizó con hidruro de metal tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF, metanol o etanol.

**Esquema 7**



Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse a las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede realizarse generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido sódico, peróxido potásico; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoxiico o ácido bencenocarboxiperoxiico halo-sustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxiperoxiico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de *t*.butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

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

Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procesos descritos anteriormente en este documento son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son suficientemente básicos o ácidos pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado, respectivamente una base quiral. Dichas formas salinas diastereoméricas posteriormente se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por compuesto alcalino o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción suceda 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) como se especifica en este documento, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica en este documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para que actúe de forma profiláctica contra, para estabilizar o reducir la infección vírica y, en particular, infección vírica por RSV, en sujetos infectados o sujetos que están en riesgo de estar infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se especifica en este documento, que comprende mezclar de forma íntima un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en este documento, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica en este documento.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, o cualquier realización de los mismos, puede formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para administrarse de forma sistémica fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma monodosis adecuada, particularmente, para administración por vía oral, vía rectal, vía percutánea o por inyección

parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas orales monodosis más ventajosas, en cuyo caso se empelan, obviamente, vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están pretendidas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente edulcorante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, que son aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para su administración a través de esta vía. Por tanto, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, siendo preferida una solución. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos a través de inhalación oral o insuflación es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis por la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma monodosis, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivíricas. Las infecciones víricas tratables usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones ocasionadas por orto- y paramixovirus y, en particular, por el virus sincitial respiratorio (RSV) humano y bovino. Varios compuestos de esta invención, además, son activos contra cepas mutadas de RSV. Además, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo valores de semivida, AUC y pico aceptables y careciendo de fenómenos desfavorables tales como inicio rápido y retención tisular insuficientes.

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

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

Los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos pueden usarse, por lo tanto, como medicinas. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con virus o a sujetos susceptibles a infecciones víricas, de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección vírica, en particular la infección por RSV.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquier realización de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones víricas, particularmente infección por RSV.

Se describe en este documento un método para tratar a un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que

está en riesgo de infección por un virus, en particular por RSV, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antivíricamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en este documento, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), como se especifica en este documento.

5 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 subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis pueden formularse o como formas monodosis, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma monodosis.

10 La dosificación y frecuencia de administración exactas depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, género, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como saben bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse 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 este documento, por lo tanto, son solamente directrices.

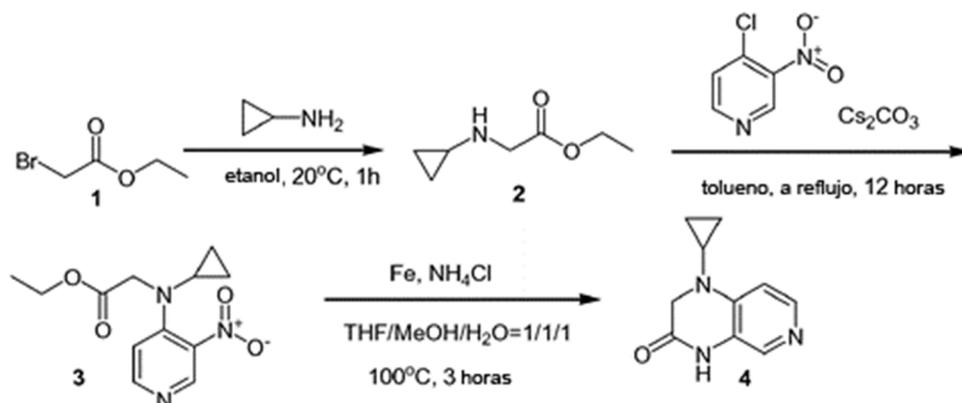
15 Además, puede usarse la combinación de otro agente antivírico y un compuesto de fórmula (I) como medicina. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro compuesto antivírico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento antivírico. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con interferón-beta o factor de necrosis tumoral-alfa para tratar o prevenir infecciones por RSV.

20 La invención se ilustrará a partir de ahora en este documento con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Parte experimental

#### 30 Síntesis de intermedios

##### Síntesis de etil 1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[4,3-b]pirazin-3(4H)-ona 4



35 Etapa 1: síntesis de 2-(ciclopropilamino)acetato de etilo 2

La ciclopropilamina (348,6 g, 6736,5 mmol, 4,5 equiv.) disponible en el mercado en etanol (1500 ml) se agitó a 0°C. Se añadió gota a gota bromoacetato de etilo 1 (250 g, 1497 mmol, 1 equiv.). La mezcla se dejó calentar hasta 20°C y se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Se aislaron 170 g del intermedio 2 del título (rendimiento: 79%).

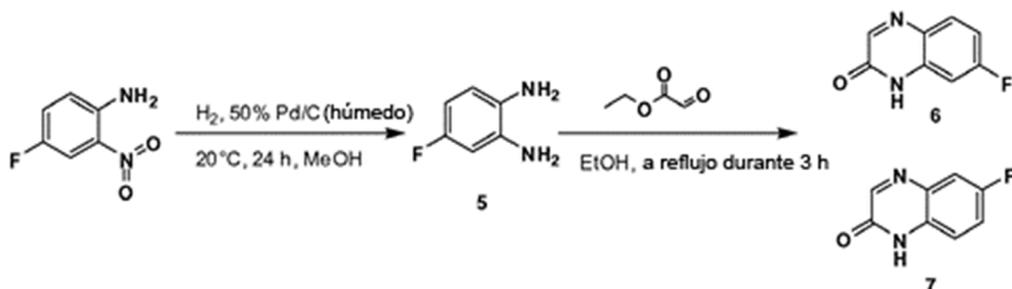
45 Etapa 2: síntesis de 2-(ciclopropil(3-nitropiridin-4-il)amino)acetato de etilo 3

La 4-cloro-3-nitropiridina (80 g, 504,6 mmol, 1 equiv.) disponible en el mercado, 2-(ciclopropilamino)acetato de etilo 2 (75,9 g, 529,8 mmol, 1,05 equiv.) y carbonato de cesio (197,3 g, 605,5 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno (800 ml) se calentaron a reflujo durante 12 horas. La mezcla se filtró. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1). Se obtuvieron 50 g del intermedio 3 del título (rendimiento: 37,4%).

50 Etapa 3: síntesis de etil 1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[4,3-b]pirazin-3(4H)-ona 4

Una mezcla de intermedio 3 (50 g, 188,5 mmol, 1 equiv.), hierro (42,1 g, 754 mmol, 4 equiv.) y cloruro de amonio (40,3 g, 754 mmol, 4 equiv.) en THF (500 ml), metanol (500 ml) y agua (500 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se filtró. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado se añadió hasta pH = 9. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2000 ml x 5). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se lavó con t-butil metil éter y se secó al vacío. Se obtuvieron 25,5 g del intermedio 4 del título (rendimiento: 71,5%).

#### Síntesis de 7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 6 y 6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 7



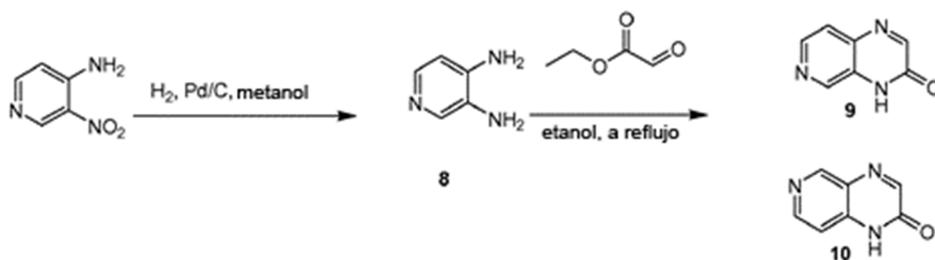
#### Etapa 1: síntesis de 4-fluorobenceno-1,2-diamina 5

Una solución de la 4-fluoro-2-nitro anilina (50 g, 320 mmol) disponible en el mercado en metanol (1000 ml) se hidrogenó con Pd al 50%/C (10 g) como catalizador a 20°C (1 atm.) durante 24 h. Después de la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv.), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 49 g del intermedio 5 del título como polvo negro (rendimiento pureza 80%).

#### Etapa 2: síntesis de 7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 6 y 6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 7

Una solución de 4-fluorobenceno-1,2-diamina 5 (49 g, 320 mmol) en etanol (500 ml) se agitó a 25°C. La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió 2-oxoacetato de etilo (24,48 g, 240 mmol) y se agitó durante 0,5 h a 0°C. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 3 h a 120°C. La mezcla se evaporó al vacío. Se añadió diclorometano (500 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25°C. El precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con tetrahidrofurano (300 ml x 2) y se lavó con metanol (300 ml x 2). El filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se lavó con metil t-butil éter (100 ml). Se obtuvieron 5,8 g de una mezcla (50/50) de intermedios 6 y 7 como un polvo marrón (rendimiento 11,24%).

#### Síntesis de pirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona 9 y pirido[4,3-b]pirazin-2(1H)-ona 10



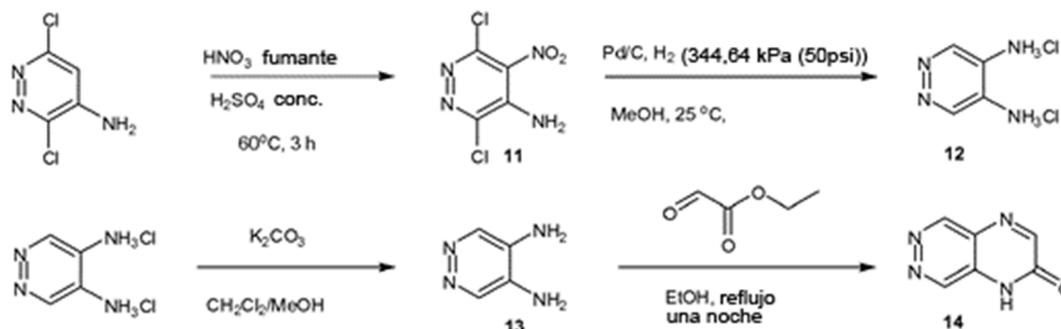
#### Etapa 1: síntesis de piridina-3,4-diamina 8

La 3-nitropiridina-4-amina (50 g, 395 mmol) disponible en el mercado en la mezcla de metanol (500 ml) y THF (500 ml) se hidrogenó con Pd al 10%/C (5 g) como catalizador a 10°C (1 atm.) durante 24 h. Después de la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv.), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 38 g del intermedio 8 del título (rendimiento 97%).

#### Etapa 2: síntesis de pirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona 9 y pirido[4,3-b]pirazin-2(1H)-ona 10

El intermedio piridina-3,4-diamina 8 (15 g, 137 mmol) se disolvió en etanol (300 ml). Se añadió 2-oxoacetato de etilo (30 g, 150 mmol) a 10°C. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 3 h a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se lavó con CH<sub>3</sub>OH (2 x 100 ml) y se evaporó al vacío. Se aislaron 16 g de una mezcla (50/50) de intermedios 9 y 10 (rendimiento 40%).

#### Síntesis de pirazino[2,3-d]piridazin-2(1H)-ona 14



Etapa 1: síntesis de 3,6-dicloro-5-nitropiridazin-4-amina 11

5 La 3,6-dicloropiridazin-4-amina (15 g, 92 mmol, 1 equiv.) disponible en el mercado se añadió gota a gota a la solución de  $\text{HNO}_3$  fumante (12 ml, 290 mmol, 3,15 equiv.) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (60 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo machacado cuidadosamente, se neutralizó hasta  $\text{pH} = 7$  con solución acuosa de  $\text{NaOH}$ . La solución se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío. El residuo se lavó con t-butil metil éter para dar intermedio 11 puro (8,5 g, 45% de rendimiento).

Etapa 2: síntesis de cloruro de piridazin-4,5-diaminio 12

15 El  $\text{Pd/C}$  (5%, 5 g) se añadió a la mezcla de intermedio 11 (17 g, 81,7 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1000 ml). La solución se agitó durante una noche a  $25^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{H}_2$  (344,64 kPa (50 psi)). El catalizador se filtró a través de una capa de diatomita. El disolvente se retiró al vacío. Se aislaron 15 g (rendimiento en bruto 100%) de intermedio 12.

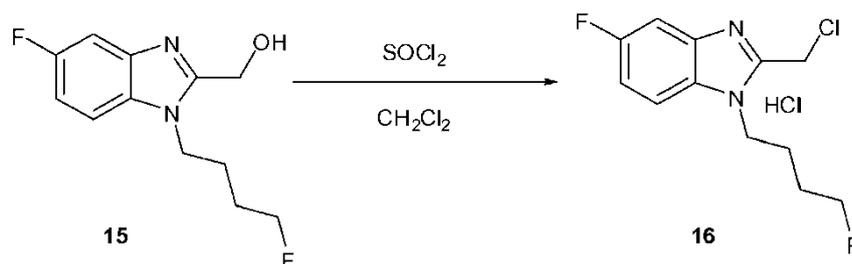
Etapa 3: síntesis de piridazin-4,5-diamina 13

25 El carbonato potásico (22,6 g, 164 mmol, 2 equiv.) se añadió a la mezcla de intermedio 12 (15 g, 82 mmol, 1 equiv.) en MeOH (150 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío, se aisló intermedio 13 (9 g, rendimiento 95%).

Etapa 4: síntesis de pirazino[2,3-d]piridazin-2(1H)-ona 14

30 La mezcla de intermedio 13 (4,6 g, 41,8 mmol, 1 equiv.) y 2-oxoacetato de etilo (10,2 g, 50,1 mmol, 1,2 equiv. 50% en tolueno) en EtOH (240 ml) se agitó durante una noche a  $80^\circ\text{C}$ . El disolvente se retiró al vacío. El residuo se calentó a reflujo durante 3 h en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , y después se filtró para dar intermedio 14 puro (3,07 g, rendimiento 49,7%).

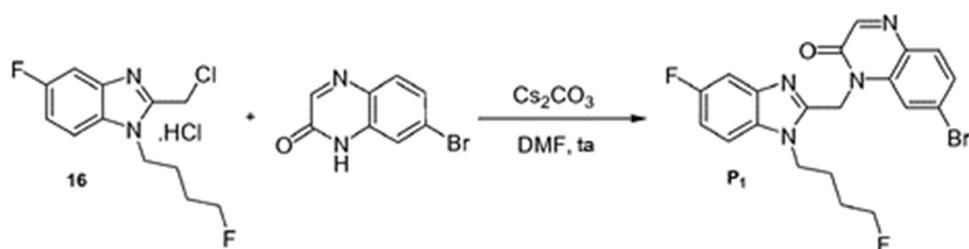
Síntesis de 2-(clorometil)-5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol 16



35 A una solución de alcohol 15 (preparado siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2002/026228 A1) (363 mg, 1,414 mmol) en 30 ml de diclorometano se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (336 mg, 2 equiv.) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a  $45^\circ\text{C}$ . Después se concentró al vacío para dar el intermedio 16 deseado (440 mg, 99%) como una sal de  $\text{HCl}$ , que se usó tal cual en la siguiente etapa.

## Ejemplos

45 Síntesis de 7-bromo-1-([5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzimidazol-2-il]metil)quinoxalin-2(1H)-ona P1

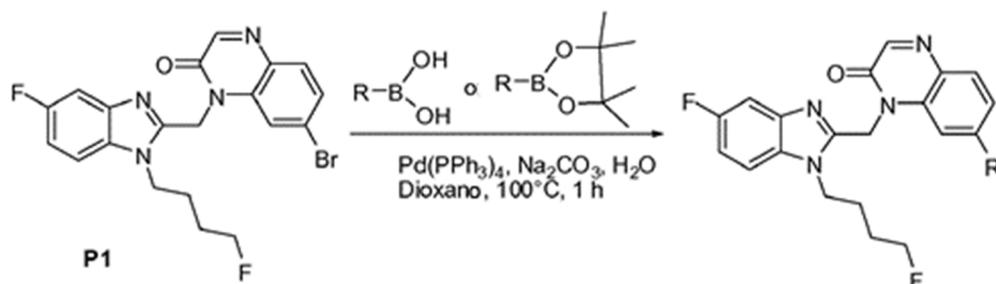


Se disolvió sal cloruro de ácido de 2-(clorometil)-5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol 16 (4 g, 13,5 mmol) en 100 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 7-bromoquinoxalin-2(1H)-ona (CAS82031-32-1) (3,05 g, 13,5 mmol, 1 equiv.) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13 g, 40 mmol, 3 equiv.) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC prep. (RP Vydac Denali C18 - 10  $\mu\text{m}$ , 200 g, 5 cm), usando una solución al 0,25% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua- $\text{CH}_3\text{CN}$  como eluyente. Después de la evaporación y secado al vacío se obtuvieron 3 g de producto P1 (48%).

LCMS  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

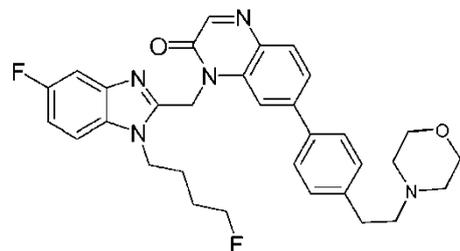
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,70 - 1,91 (m, 4 H) 4,39 (t, J = 7,65 Hz, 2 H) 4,49 (dt, J = 47,18, 5,27 Hz, 2 H) 5,70 (s, 2 H) 7,06 (td, J = 9,10, 2,38 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,43 (dd, J = 9,29, 2,51 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 2,01 Hz, 1 H)

Procedimiento general para la síntesis de compuestos P2 a P8



A una solución de 7-bromo-1-[[5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]-metil]quinoxalin-2(1H)-ona P1 (1 equiv.) en agua/dioxano (1/1) se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,2 equiv.), ácido borónico o éster borónico (1,5 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0,2 equiv.) en un vial de microondas sellado equipado con un agitador magnético. La reacción experimentó irradiación microondas durante 30 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC prep. (RP Vydac Denali C18 - 10  $\mu\text{m}$ , 200 g, 5 cm) usando una solución al 0,25% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua- $\text{CH}_3\text{CN}$  como eluyente, para dar los compuestos finales (10 al 30% de rendimiento).

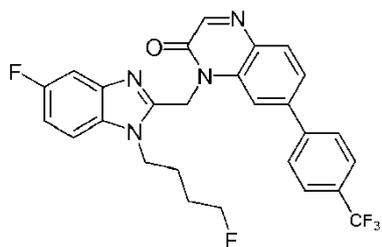
1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(2-morfolinoetil) fenil)quinoxalin-2(1H)-ona P2



LCMS  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,71 - 1,84 (m, 4 H) 2,51 - 2,60 (m, 4 H) 2,63 - 2,70 (m, 2 H) 2,84 - 2,93 (m, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 4 H) 4,32 - 4,42 (m, 3 H) 4,51 (t, J = 5,40 Hz, 1 H) 5,85 (s, 2 H) 7,06 (td, J = 9,10, 2,38 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,45 (dd, J = 9,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,41, 1,63 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,03 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,57 (d, J = 1,76 Hz, 1 H)

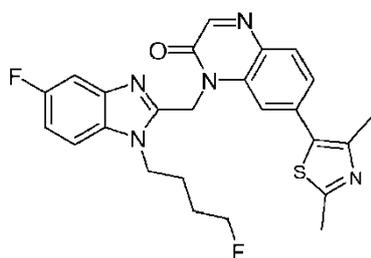
1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2(1H)-ona P3



LCMS  $m/z = 513 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,69 - 1,91 (m, 4 H) 4,34 - 4,44 (m, 3 H) 4,52 (t,  $J = 5,30$  Hz, 1 H) 4,55 - 4,55 (m, 0 H) 5,85 (s, 2 H) 7,06 (td,  $J = 9,00, 2,26$  Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,45 (dd,  $J = 9,03, 2,26$  Hz, 1 H) 7,61 (dd,  $J = 8,28, 1,76$  Hz, 1 H) 7,77 (d a,  $J = 8,30$  Hz, 2 H) 7,85 (d a,  $J = 8,30$  Hz, 2 H) 7,95 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,67 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H)

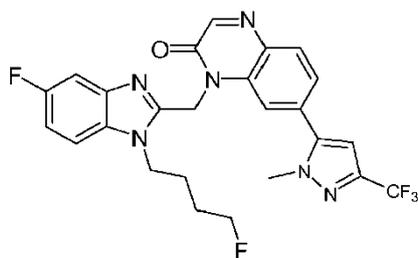
7-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)quinoxalin-2(1H)-ona P4



LCMS  $m/z = 480 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,71 - 1,84 (m, 4 H) 2,49 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 4,35 - 4,44 (m, 3 H) 4,52 (t,  $J = 5,27$  Hz, 1 H) 5,78 (s, 2 H) 7,05 (td,  $J = 9,03, 2,51$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 2 H) 7,88 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 8,29 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

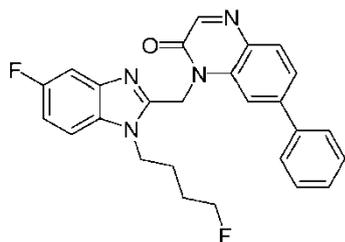
1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona P5



LCMS  $m/z = 517 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,72 - 1,89 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 3 H) 4,51 - 4,59 (m, 1 H) 5,77 (s, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,07 (td,  $J = 9,00, 2,51$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,32 (dd,  $J = 9,03, 2,51$  Hz, 1 H) 7,43 (dd,  $J = 8,16, 1,63$  Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,43 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1 H)

1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-fenilquinoxalin-2(1H)-ona P6

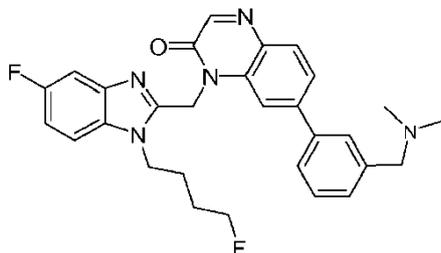


LCMS  $m/z = 445 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,67 - 1,84 (m, 4 H) 4,28 - 4,43 (m, 3 H) 4,45 - 4,55 (m, 1 H) 5,85 (s, 2 H) 7,05 (td,  $J = 9,30, 2,51$  Hz, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,61 (dd,  $J = 8,53,$

2,01 Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 1,76 Hz, 1 H)

7-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzod[imidazol-2-il)metil)quinoxalin-2(1H)-ona P7



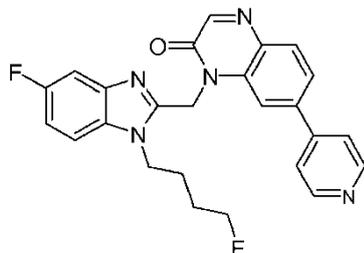
5

LCMS m/z = 502 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,69 - 1,84 (m, 4 H) 2,31 (s, 6 H) 3,55 (s, 2 H) 4,29 - 4,43 (m, 3 H) 4,51 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,07 (td, J = 9,00, 2,76 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,45 (t, J = 7,65 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J = 9,29, 2,26 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,90 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1 H)

10

1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzod[imidazol-2-il)metil)-7-(piridin-4-il)quinoxalin-2(1H)-ona P8



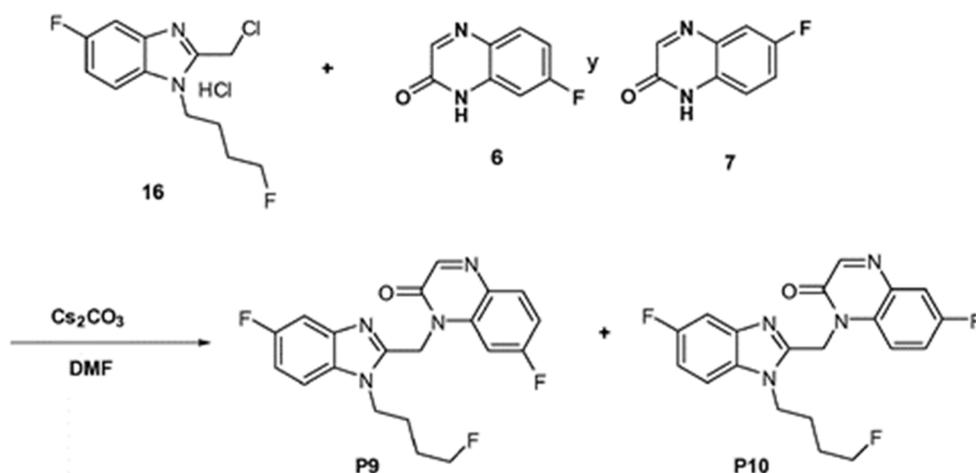
15

LCMS m/z = 446 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 4 H) 4,34 - 4,44 (m, 3 H) 4,50 - 4,55 (m, 1 H) 5,86 (s, 2 H) 7,07 (td, J = 9,30, 2,26 Hz, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 7,45 (dd, J = 9,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 3 H) 7,97 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,71 - 8,79 (m, 3 H)

20

Síntesis de 7-fluoro-1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzod[imidazol-2-il)metil)quinoxalin-2(1H)-ona P9 y 6-fluoro-1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzod[imidazol-2-il)metil)quinoxalin-2(1H)-ona P10



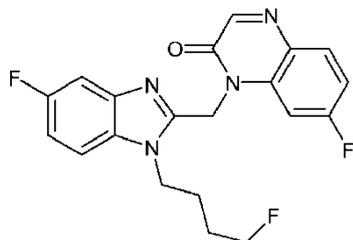
25

Se disolvió sal cloruro de ácido de 2-(clorometil)-5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol 16 (1 g, 3,38 mmol) en 100 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron la mezcla de 7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 6 y 6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 7 (666 mg, 4 mmol, 1,2 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,3 g, 10 mmol, 3 equiv.) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. (RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), usando una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua-CH<sub>3</sub>CN como eluyente y por SFC para producir los productos finales P9

30

(350 mg, 26%) y P10 (420 mg, 30%).

7-fluoro-1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzof[d]imidazol-2-il)metil)quinoxalin-2(1H)-ona P9



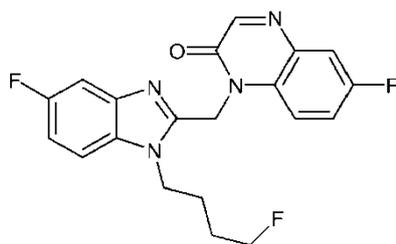
5

LCMS m/z = 387 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 4,38 - 4,49 (m, 3 H), 4,57 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,95 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H)

10

6-fluoro-1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzof[d]imidazol-2-il)metil)quinoxalin-2(1H)-ona P10



15

LCMS m/z = 387 (M+H)<sup>+</sup>

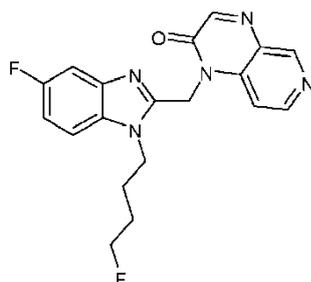
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,67 - 1,84 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 4,39 - 4,49 (m, 3 H), 4,57 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,73 - 5,82 (m, 2 H), 7,11 (td, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,55 (td, J = 8,8, 3,0 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 8,41 (s, 1 H)

20

1-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzof[d]imidazol-2-il)metil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona P11

El compuesto P11 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P9 usando intermedio 16 y pirido[4,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona 10 como material de partida.

25



LCMS m/z = 370 (M+H)<sup>+</sup>

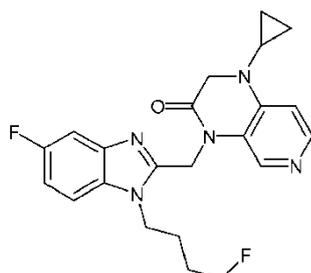
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,70 - 1,87 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 4,37 - 4,51 (m, 3 H), 4,58 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 7,12 (td, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H)

30

1-ciclopropil-4-((5-fluoro-1-(4-fluorobutil)-1H-benzof[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona P12

El compuesto P12 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P9 usando intermedio 16 y etil 1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[4,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona 4 como material de partida.

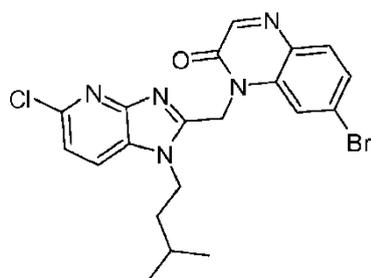
35



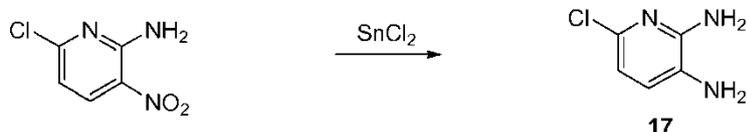
LCMS  $m/z = 412 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 0,66 (m,  $J = 3,6, 1,6$  Hz, 2 H), 0,94 (m,  $J = 6,5, 1,8$  Hz, 2 H), 1,67 - 1,84 (m, 2 H), 1,87 (m,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,34 - 2,42 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,24 - 4,33 (m, 2 H), 4,42 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 4,53 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,22 (dd,  $J = 8,9, 4,4$  Hz, 1 H), 7,38 (dd,  $J = 9,4, 2,4$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H)

### Síntesis de 7-bromo-1-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)quinoxalin-2(1*H*)-ona **P13**



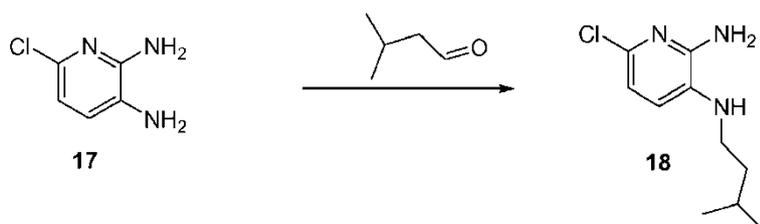
Etapa 1: síntesis de 6-cloropiridin-2,3-diamina **17**



A una mezcla de acetato de etilo (450 ml) y *tert*-butanol (50 ml), se le añadieron 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (CAS 27048-04-0) (15 g, 86,42 mmol), cloruro estannoso deshidrato (CAS 10025-69-1) (97,5 g, 432,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió borohidruro sódico (1,63 g, 43,21 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60°C durante otras 3 h. La mezcla se enfrió y se separó del EtOAc en el evaporador rotatorio. El residuo resultante se diluyó con agua (350 ml) y se neutralizó hasta pH = 9-10 por la adición de una solución acuosa de carbonato potásico. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se agitó durante 72 horas en una mezcla de EtOAc/heptano 1/1. El precipitado se filtró y se secó al vacío durante 2 horas. El intermedio **17** se recogió como un polvo verdoso (9,32 g, 75%).

$m/z = 144 (M+H)^+$ .

Etapa 2: síntesis de 6-cloro-*N*<sup>3</sup>-isopentilpiridin-2,3-diamina **18**

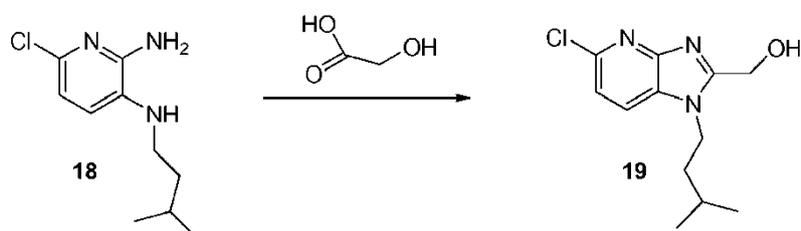


El intermedio **17** (5 g, 34,82 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml), se añadieron ácido acético (20 gotas) y 4-metilpentanal (3 g, 34,8 mmol, CAS 1119-16-0). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se añadió triacetoxihidrobórato sódico (22,14 g, 104,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió gota a gota una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 50% hasta que se detuvo la evolución gaseosa. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando heptano/EtOAc 7/3 a EtOAc puro. El compuesto **18** se recuperó como

un sólido blanco y ase secó al vacío durante una noche (4,8 g, 65%).

$m/z = 214 (M+H)^+$ .

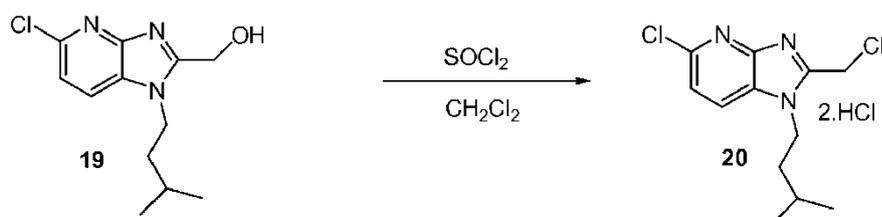
5 Etapa 3: síntesis de (5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol 19



10 Una mezcla de intermedio 18 (4,8 g, 22,46 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (4,27 g, 56,2 mmol) se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico 3 N. La mezcla resultante se hizo básica con amoníaco acuoso y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc. El producto 19 se aisló como un sólido marrón (3,5 g, 61%).

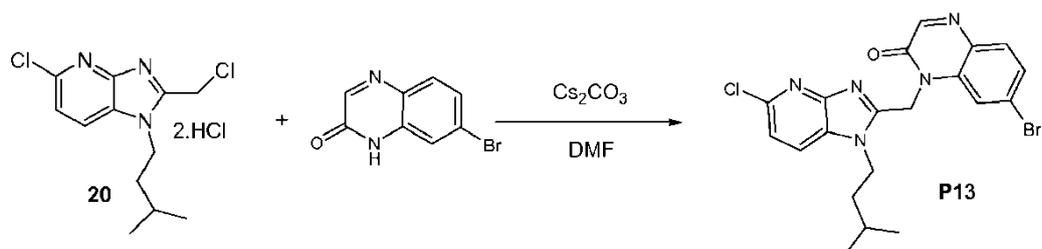
15  $m/z = 255 (M+H)^+$ .

Etapa 4: síntesis de ácido clorhídrico de 5-cloro-2-(clorometil)-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina 20



20 El intermedio 20 se preparó por un protocolo de reacción análogo al intermedio 16 usando intermedio 19 como material de partida.

25 Etapa 5: síntesis de 7-bromo-1-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)quinoxalin-2(1*H*)-ona P13



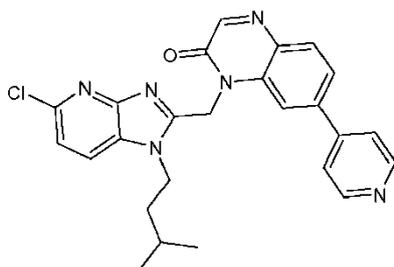
30 El compuesto P13 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P1 usando intermedio 20 y 7-bromoquinoxalin-2(1*H*)-ona (CAS82031-32-1) como material de partida.

LCMS  $m/z = 460 (M+H)^+$

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,92 - 1,15 (m, 6 H), 1,60 (s a, 2 H), 1,70 - 1,89 (m, 1 H), 4,40 (s a, 2 H), 5,68 (s a, 2 H), 7,16 - 7,35 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 8,31 (s a, 1 H).

35 Los compuestos P14 a P18 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al compuesto P2 usando compuesto P13 y diferentes ácidos borónicos como material de partida.

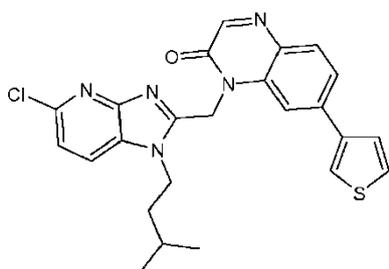
40 1-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-7-(piridin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona P14



LCMS m/z = 459 (M+H)<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01 (d, J = 6,53 Hz, 6 H) 1,47 - 1,58 (m, 2 H) 1,68 - 1,79 (m, 1 H) 4,30 - 4,53 (m, 2 H) 5,84 (s, 2 H) 7,16 - 7,31 (m, 2 H) 7,59 - 7,68 (m, 3 H) 7,97 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,54 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 8,74 - 8,78 (m, 2 H).

1-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-7-(tiofen-3-il)-quinoxalin-2(1H)-ona P15

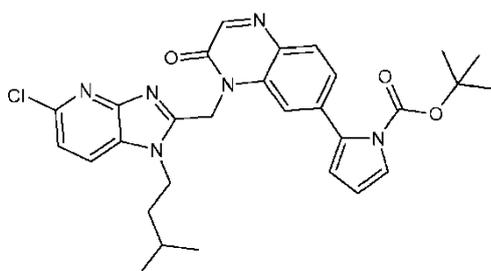


10

LCMS m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (d, J = 6,53 Hz, 6 H) 1,28 - 1,48 (m, 2 H) 1,63 - 1,78 (m, 1 H) 4,21 - 4,47 (m, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 5,14, 2,89 Hz, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 3 H) 7,76 (dd, J = 3,01, 1,51 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,53 (d, J = 1,76 Hz, 1 H)

2-(4-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo P16

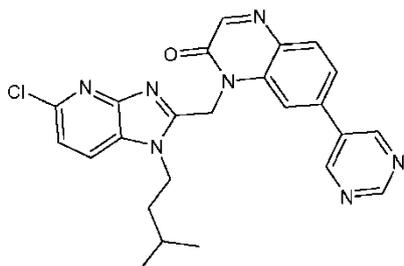


20

LCMS m/z = 547 (M+H)<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01 (d, J = 6,53 Hz, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,48 - 1,55 (m, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 2 H) 5,78 (s, 2 H) 6,29 (t, J = 3,26 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J = 3,26, 1,76 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H)

1-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-7-(pirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona P17



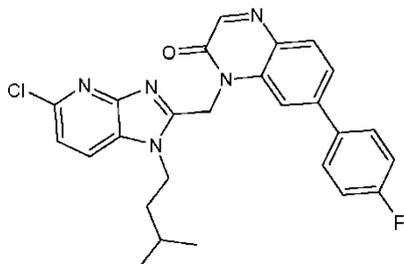
30

LCMS  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,04 (d,  $J = 6,53$  Hz, 6 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,70 - 1,81 (m, 1 H) 4,40 - 4,51 (m, 2 H) 5,81 (s, 2 H) 7,24 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J = 8,28, 2,01$  Hz, 1 H) 7,62 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,40 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 9,10 (s, 2 H) 9,29 (s, 1 H)

5

1-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-7-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona P18



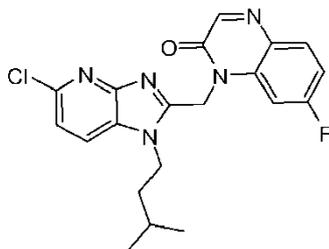
10 LCMS  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,01 (d,  $J = 6,53$  Hz, 6 H) 1,45 - 1,54 (m, 2 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 2 H) 5,85 (s, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 3 H) 7,57 (dd,  $J = 8,28, 1,76$  Hz, 1 H) 7,61 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 7,92 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,40 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H).

15 Los compuestos P19 y P20 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al compuesto P9 y P10 usando intermedio 20 y la mezcla de (7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 6 y 6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona 7) como material de partida.

1-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona P19

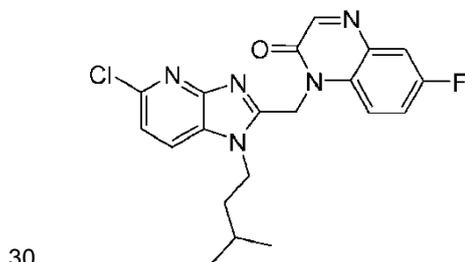
20



LCMS  $m/z = 400$  (M+H)<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 1,73 (m,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 4,36 - 4,47 (m, 2 H), 5,70 (s, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,23 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H)

1-((5-cloro-1H-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona P20



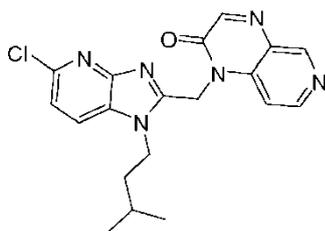
30

LCMS  $m/z = 400$  (M+H)<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 5 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 - 1,77 (m, 1 H), 4,37 - 4,46 (m, 2 H), 5,78 (s, 2 H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,35 (m,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 7,56 (dd,  $J = 8,3, 3,0$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 8,26 (dd,  $J = 9,4, 4,6$  Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

1-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)pirido[4,3-b]pirazin-2(1H)-ona P21

40 El compuesto P21 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P9 usando intermedio 20 y pirido[4,3-b]pirazin-2(1H)-ona 10 como material de partida.

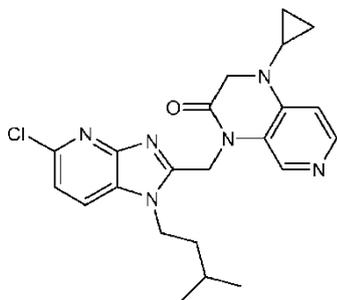


LCMS  $m/z = 483 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,00 (d,  $J = 5,5$  Hz, 6 H), 1,64 - 1,84 (m, 3 H), 4,36 - 4,55 (m, 2 H), 5,79 (s, 2 H), 7,35 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,63 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H)

**4-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona P22**

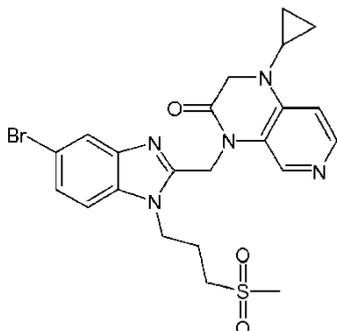
10 El compuesto P22 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P9 usando intermedio 20 y etil 1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[4,3-b]pirazin-3(4H)-ona 4 como material de partida.



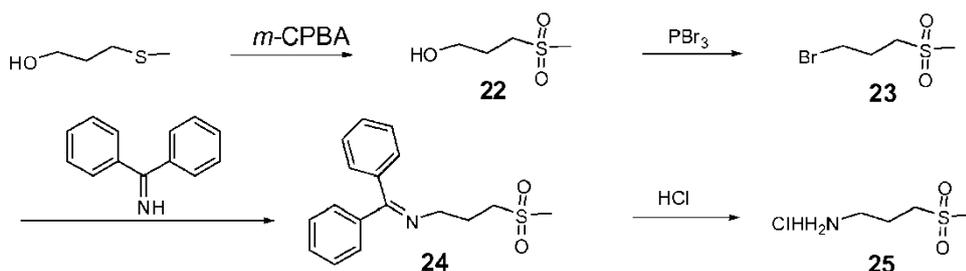
15 LCMS  $m/z = 424 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 0,66 (m,  $J = 3,5, 1,8$  Hz, 2 H), 0,94 (m,  $J = 6,5, 1,5$  Hz, 2 H), 1,01 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,61 - 1,76 (m, 3 H), 2,35 - 2,42 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,23 - 4,31 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,03 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,20 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 8,15 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)

20 Síntesis de 4-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-benzof[d]imidazol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona P23



25 Síntesis de intermedio clorhidrato de 3-(metilsulfonyl)propan-1-amina 25



Etapas 1: síntesis de 3-(metilsulfonyl)propan-1-ol 22

El 3-(metiltio)propan-1-ol (200 g, 1900 mmol, CAS 505-10-2) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2000 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. El *m*-CPBA al 85% en agua (970 g, 5700 mmol, CAS 937-14-4) se añadió por partes manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se purificó por columna ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 y después acetato de etilo:metanol = 10:1) para producir el intermedio 22 (75 g, 29%).

Etapa 2: síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano 23

El intermedio 22 (75 g, 543 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (750 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. El tribromuro de fósforo (53,6 ml, 570 mmol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se vertió en agua enfriada en hielo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título 23 (77 g, 71%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,25 - 2,40 (m, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 3,1-3,2 (m, 2H) 3,5-3,6 (m, 2H).

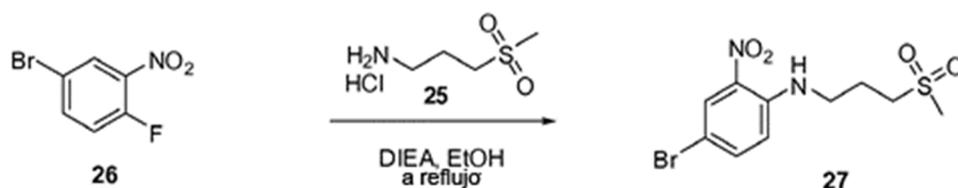
Etapa 3: síntesis de *N*-(difenilmetileno)-3-(metilsulfonyl)propan-amina 24

El intermedio 23 (27 g, 134 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (60 ml). Se añadieron difenilmetanimina (27 g, 148 mmol) y DIEA (19,6 g, 152 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con ácido acético acuoso al 50% a 25°C. Se añadió agua (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (4 x 100 ml). La mezcla se trató con metil *tert*-butil éter. El sólido se recogió y se lavó con éter de petróleo. El filtrado se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetato de etilo de 1:0 a 10:1). El compuesto del título 24 se obtuvo como un sólido blanco (34 g, 85%).

Etapa 4: síntesis de clorhidrato de 3-(metilsulfonyl)propan-1-amina 25

El intermedio 24 (34 g, 113 mmol) se disolvió en dioxano (600 ml). La mezcla se enfrió hasta 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de HCl 4 N/dioxano (120 ml, 480 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró. El sólido se recogió y se lavó con dioxano. El producto del título 25 se obtuvo como un polvo amarillo (11,5 g, 50%).

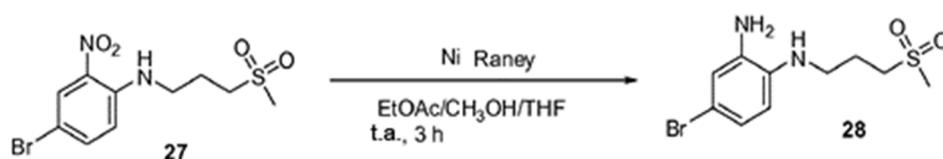
Etapa 5: síntesis de 4-bromo-*N*-(3-(metilsulfonyl)propil)-2-nitroanilina 27



La mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene 26 (7,6 g, 35 mmol), clorhidrato de 3-(metilsulfonyl)propan-1-amina 25 (6 g, 35 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (13,5 g, 105 mmol) se disolvieron en etanol (70 ml) y se calentaron a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C. El precipitado se filtró y se lavó con etanol. Se obtuvieron 11 g (94%) de intermedio 27 como un polvo naranja.

LCMS *m/z* = 337 (M+H)<sup>+</sup>

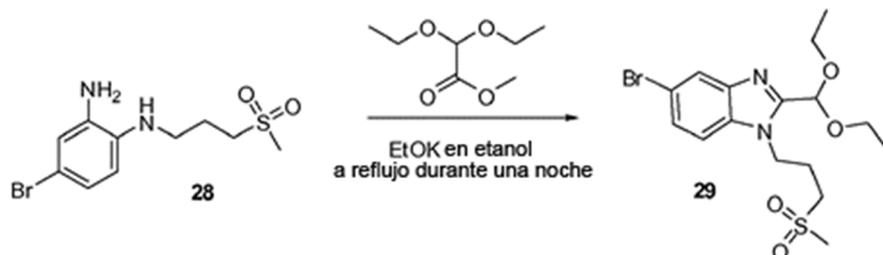
Etapa 6: síntesis de 4-bromo-*N*'-(3-(metilsulfonyl)propil)benceno-1,2-diamina 28



El intermedio 27 (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. Después de la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv.), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 10 g (90%) de compuesto 28 como un sólido negro.

LCMS *m/z* = 307 (M+H)<sup>+</sup>

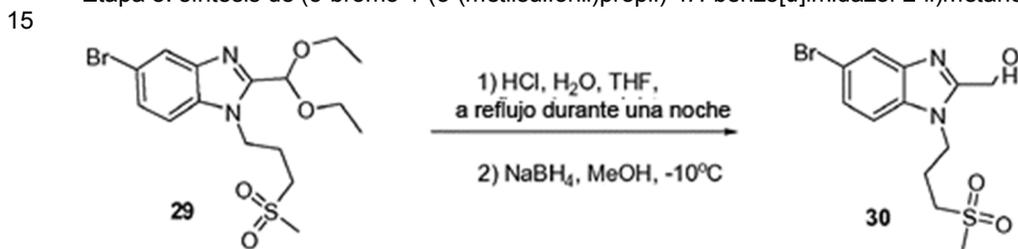
Etapa 7: 5-bromo-2-(dietoximetil)-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol 29



5 El intermedio 28 (10 g, 29,7 mmol) y dietoacetato de metilo (9,2 g, 68,31 mmol) en metanolato potásico al 24% en peso en etanol (13,5 g, 38,5 mmol) se agitaron y se calentaron a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío. Se añadió agua (200 ml). Se añadió ácido acético para neutralizar la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró al vacío para producir 12,3 g (90%) de compuesto 29 como un aceite negro.

LCMS m/z = 419 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 8: síntesis de (5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol 30

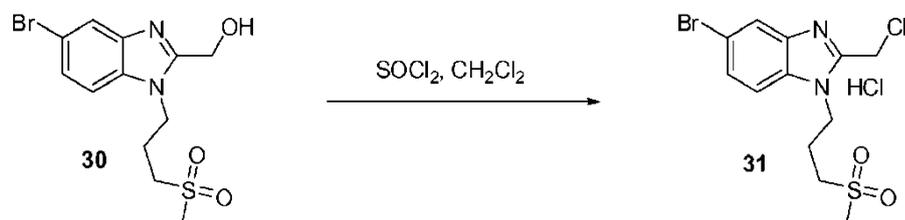


20 El intermedio 29 (12,3 g, 29,3 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante 0,5 h a 20°C para disolverlo. Se añadieron HCl conc. (21 ml) y H<sub>2</sub>O (42 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y después se enfrió hasta -10°C. Se añadió CH<sub>3</sub>OH (50 ml), seguido de adición cuidadosa de NaBH<sub>4</sub> (24 g, 629 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 10°C y se concentró al vacío. Se añadió agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml) y se secó al vacío. Se obtuvieron 6,8 g (60%) de intermedio 30 como un sólido blanquecino.

LCMS m/z = 347 (M+H)<sup>+</sup>

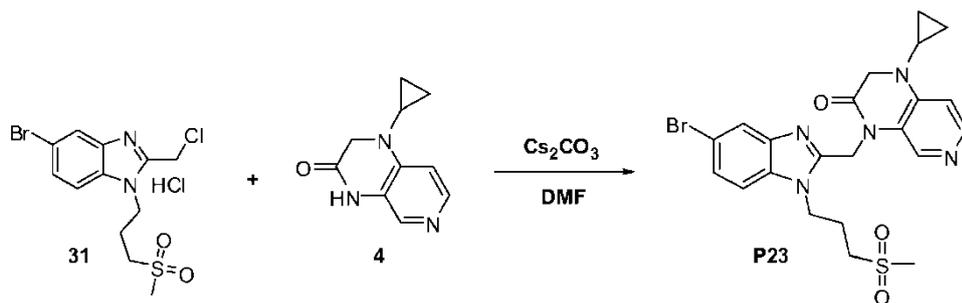
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 (dc, J = 7,8, 7,5 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 4,42 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 5,73 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H)

Etapa 9: síntesis de clorhidrato de 5-bromo-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol 31



35 A una solución de alcohol 30 (363 mg, 1,414 mmol) en 30 ml de diclorometano se le añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (336 mg, 2 equiv.) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 45°C. Después se concentró al vacío para dar el intermedio 31 deseado (440 mg, 99%) como una sal HCl, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

40 Etapa 10: síntesis de 4-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona P23

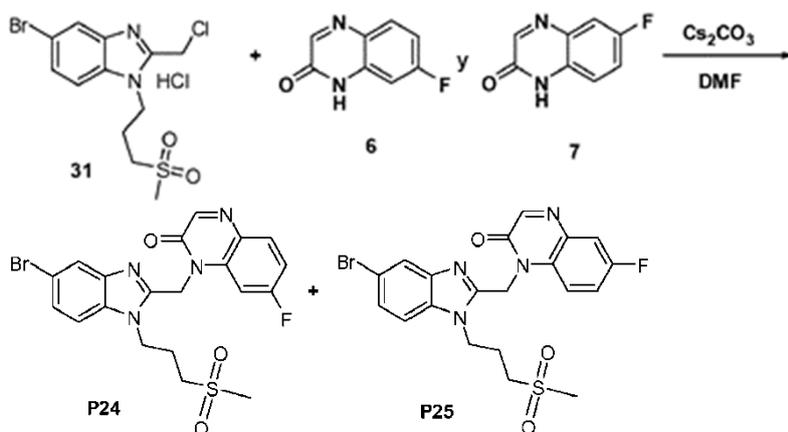


Se disolvió sal cloruro de ácido de 5-bromo-2-(clorometil)-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-*H*-bencimidazol 31 (500 mg, 1,2 mmol) en 20 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 1-ciclopropil-1,4-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-3(2*H*)-ona 4 (235 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 3,7 mmol, 3 equiv.) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron y se purificaron por HPLC prep. (RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm) usando una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua-CH<sub>3</sub>CN como eluyente. Después de la evaporación y el secado al vacío se obtuvo 4-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona P23 (184 mg, 28%).

LCMS *m/z* = 518 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,52 - 0,73 (m, 2 H) 0,81 - 0,96 (m, 2 H) 2,19 (quin., *J* = 7,47 Hz, 2 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 4,46 (t, *J* = 7,40 Hz, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 7,09 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,53, 1,76 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

Síntesis de 1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-7-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona P24 y 1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona P25



Se disolvió sal cloruro de ácido de 5-bromo-2-(clorometil)-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol 31 (300 mg, 0,75 mmol) en 20 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron una mezcla de 7-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona 6 y 6-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona 7 (relación: 1/1) (123 mg, 0,75 mmol, 1 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 g, 40 mmol, 3 equiv.) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), usando una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua-CH<sub>3</sub>CN como eluyente. Después de la evaporación y el secado al vacío se obtuvieron 44 mg (12%) de P24 y 44 mg (12%) de P25 por separado.

1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-7-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona P24

LCMS *m/z* = 493 (M+H)<sup>+</sup>

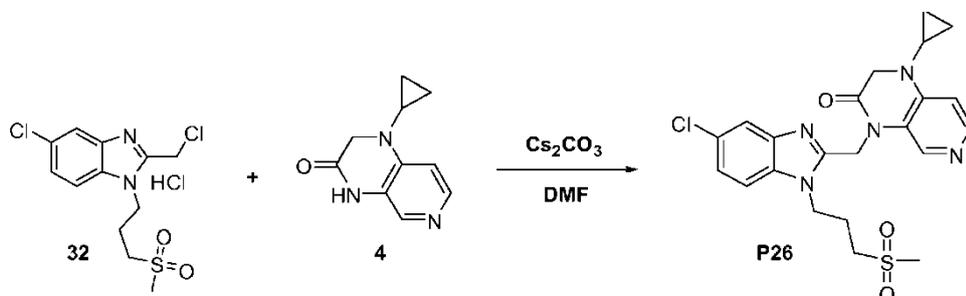
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,27 - 2,40 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,16 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 4,50 - 4,63 (m, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 7,11 (dd, *J* = 2,51, 1,00 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,78, 1,76 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 3 H) 8,28 (s, 1 H)

1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona P25

LCMS *m/z* = 493 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,22 - 2,39 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,16 (t,  $J = 7,03$  Hz, 2 H) 4,51 - 4,64 (m, 2 H) 5,73 (s, 2 H) 7,29 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,60 (dd,  $J = 8,41, 2,89$  Hz, 1 H) 7,87 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 8,14 (dd,  $J = 9,41, 4,64$  Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H)

5 Síntesis de 4-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-metil)-1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona P26

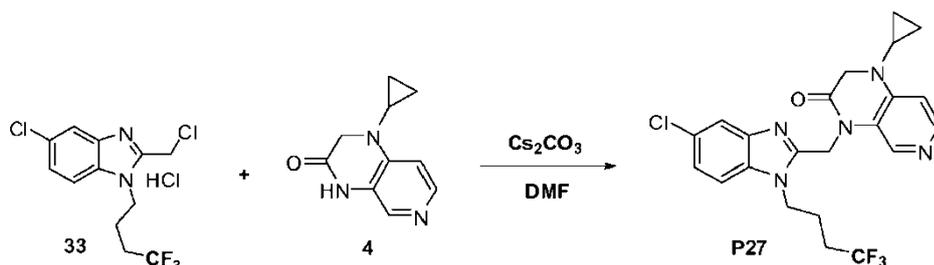


10 El compuesto P26 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P23 usando intermedio 32 y etil 1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[4,3-b]pirazin-3(4H)-ona 4 como material de partida.

LCMS  $m/z = 475$  (M+H) $^+$

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,59 - 0,68 (m, 2 H), 0,84 - 0,93 (m, 2 H), 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,47 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 7,10 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,30 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1 H), 7,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H)

20 Síntesis de 4-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona P27



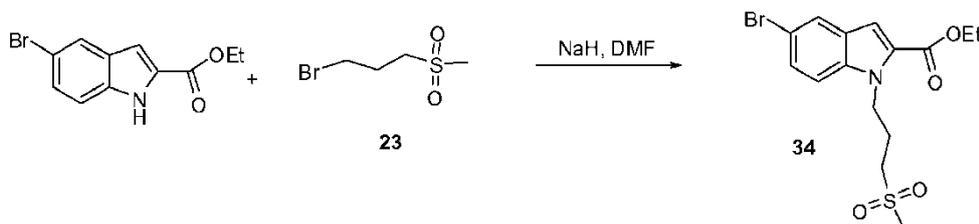
25 El compuesto P27 se preparó por un protocolo de reacción análogo al compuesto P23 usando intermedio 33 y etil 1-ciclopropil-1,2-dihidropirido[4,3-b]pirazin-3(4H)-ona 4 como material de partida.

LCMS  $m/z = 464$  (M+H) $^+$

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,56 - 0,65 (m, 2 H), 0,84 - 0,94 (m, 2 H), 1,97 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 2,31 - 2,45 (m, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 7,10 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,29 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1 H), 7,63 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H)

35 Síntesis de 1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-indol-2-il)metil)-7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona P28 y 1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-indol-2-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona P29

Etapa 1: síntesis de 5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo P34



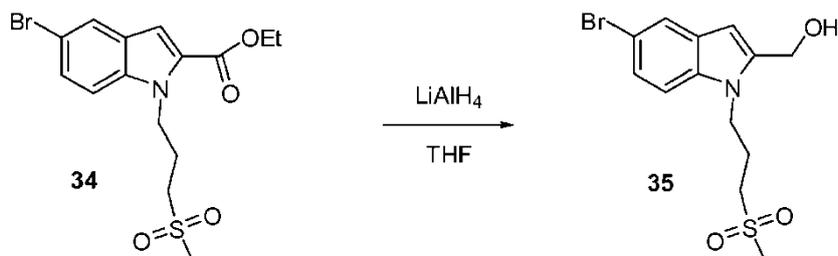
40 Se disolvió 5-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (CAS 16732-70-0) (2,3 g, 8,6 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, después se añadió suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,52 g,

12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió 1-bromo-3-(metilsulfonil)-propano 23 (2,6 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en solución de hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para producir un aceite crudo marrón. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para producir el intermedio del título 34 (3,2 g, 96%) como un sólido blanco.

$m/z = 389 \text{ (M+H)}^+$ .

Etapa 2: síntesis de (5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metanol 35

10



A una solución de intermedio 34 (3,2 g, 8,24 mmol) en THF (100 ml) se le añadió a temperatura ambiente hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en THF, 5,2 ml, 10,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de acetato de etilo y etanol. La mezcla resultante se vertió en solución de hielo/agua, después se filtró sobre celite. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano/metanol como eluyente. El intermedio 35 se recogió (2,5 g, 88%) como un sólido blanco.

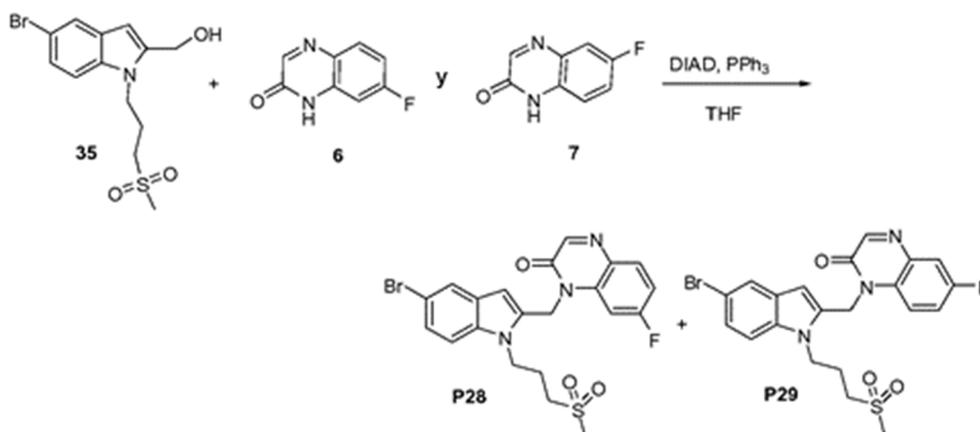
15

20

$m/z = 347 \text{ (M+H)}^+$ .

Etapa 3: síntesis de 1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona **P28** y 1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona **P29**

25

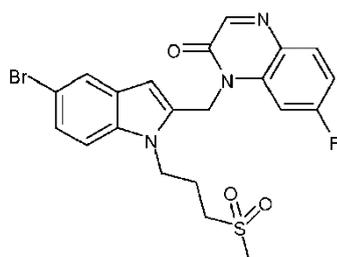


A una solución agitada de intermedio 35 (1 g, 2,7 mmol), trifetilfosfina (0,87 g, 3,3 mmol) y la mezcla de intermedio 6 y 7 (0,546 g, 3,3 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió gota a gota DIAD (94%, 0,8 ml, 4,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna, se eluyó con acetato de etilo/heptano, después acetato de etilo, la mezcla de isómeros se separó por SFC.

30

1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona **P28**

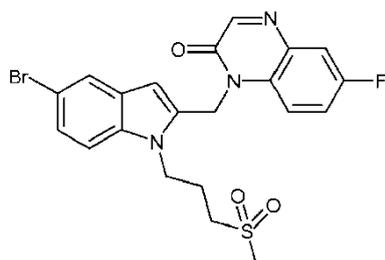
35



LCMS m/z = 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (quin., J = 7,6 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 2 H), 4,45 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,64 (s, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,29 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 10,9, 2,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

**1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-indol-2-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona P29**



LCMS m/z = 493 (M+H)<sup>+</sup>

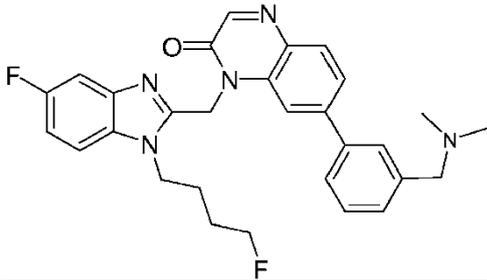
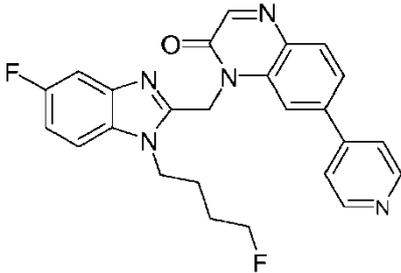
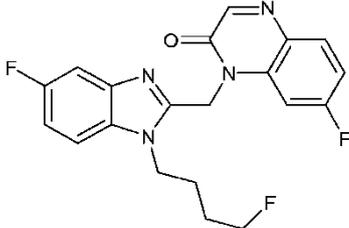
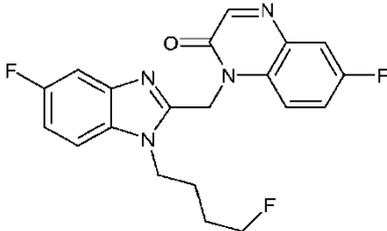
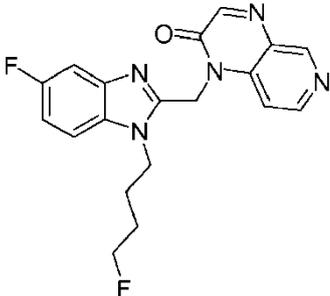
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (quin., J = 7,6 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 2 H), 4,46 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,68 (s, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,4, 4,8 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H)

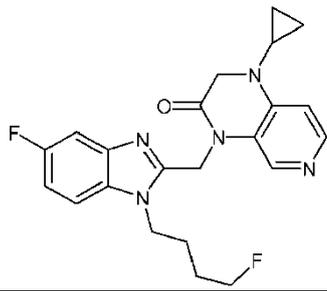
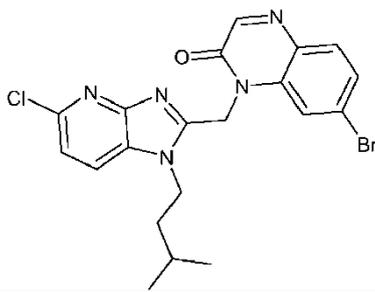
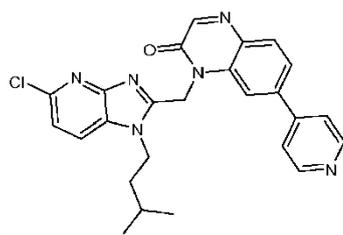
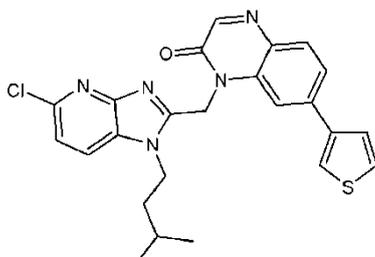
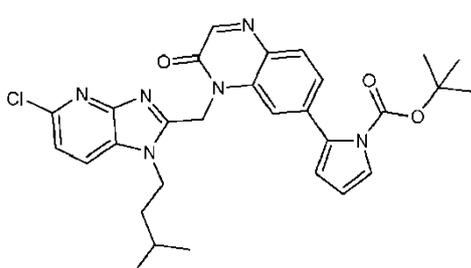
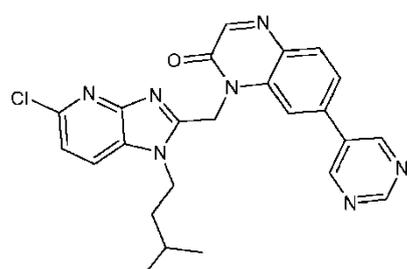
#### Actividad antivírica

Se llenaron placas negras de microtitulación de fondo redondo transparente de 96 pocillos (Corning, Ámsterdam, Países Bajos) por duplicado usando un sistema de robot personalizado con diluciones en serie de factor 4 del compuesto en un volumen final de 50 µl de medio cultivo [medio RPMI sin rojo fenol, FBS al 10%, gentamicina al 0,04% (50 mg/ml) y DMSO al 0,5%]. Después, se añadieron 100 µl de una suspensión de células HeLa (5 x 10<sup>4</sup> células/ml) en medio de cultivo a cada pocillo, seguido de la adición de 50 µl de virus rRSV224 (MOI = 0,02) en medio de cultivo usando un dispensador multidrop (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). El virus rRSV224 es un virus modificado por ingeniería que incluye un gen GFP adicional (Hallak et al., 2000) y era de licencia adquirida del NIH (Bethesda, MD, EE. UU.). Se incluyeron controles de medio, infectados con virus e infectados de forma simulada en cada ensayo. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. Tres días después de la exposición al virus, se cuantificó la replicación vírica midiendo la expresión de GFP en las células por un microscopio láser MSM (Tibotec, Beerse, Bélgica). La EC<sub>50</sub> se definió como la concentración inhibitoria del 50% para la expresión de GFP. En paralelo, se incubaron los compuestos durante tres días en un conjunto de placas blancas de microtitulación de 96 pocillos (Corning) y se determinó la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa midiendo el contenido de ATP de las células usando el kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La CC<sub>50</sub> se definió como la concentración del 50% para la citotoxicidad.

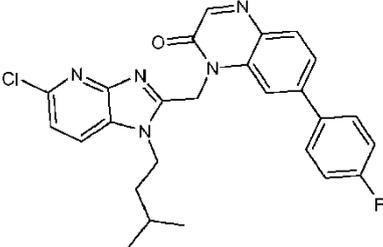
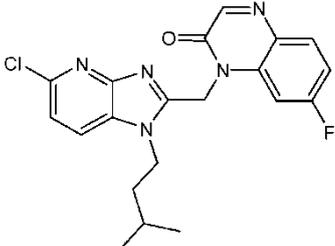
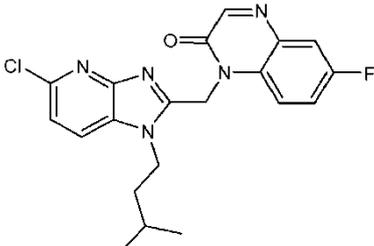
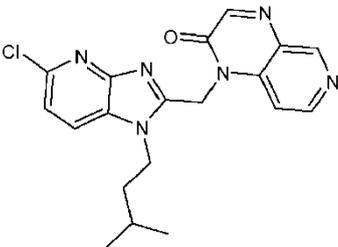
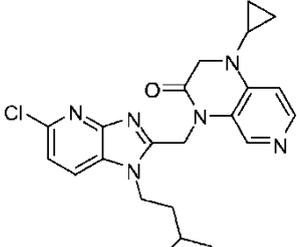
	Estructura	Actividad WT EC50 (µM)	Tox. CC <sub>50</sub> (µM)
P1		0,071	87,05

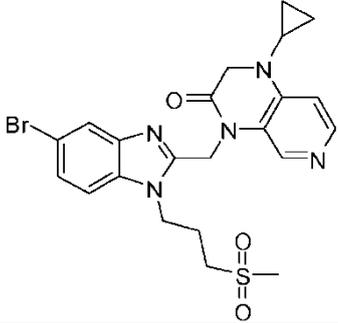
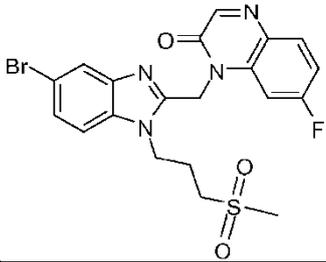
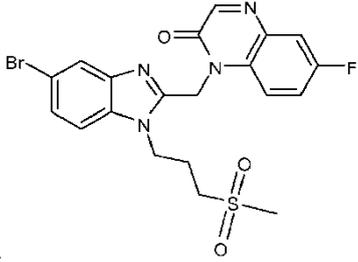
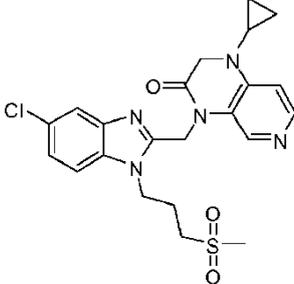
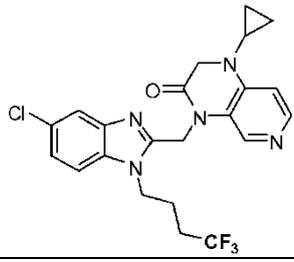
	Estructura	Actividad WT EC50 (μM)	Tox. CC <sub>50</sub> (μM)
P2		>10,08	93,96
P3		>10,08	42,39
P4		4,78	31,07
P5		4,89	53,26
P6		3,94	42,78

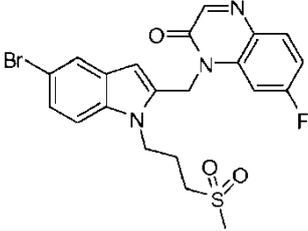
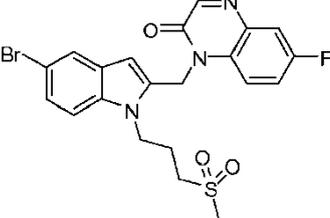
	Estructura	Actividad WT EC50 (μM)	Tox. CC50 (μM)
P7		0,099	17,56
P8		2,69	86,83
P9		0,27	>100
P10		1,04	>100
P11		7,21	>100

	Estructura	Actividad WT EC50 (μM)	Tox. CC50 (μM)
P12		0,011	50,11
P13		0,004	46,48
P14		0,061	14,67
P15		0,34	27,61
P16		0,51	42,47
P17		0,48	>100

ES 2 616 784 T3

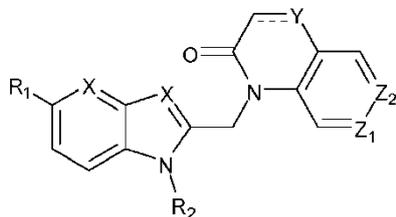
	Estructura	Actividad WT EC50 (μM)	Tox. CC <sub>50</sub> (μM)
P18		3,33	51,5
P19		0,042	>100
P20		0,032	>100
P21		>10,08	>100
P22		0,12	60,66

	Estructura	Actividad WT EC50 (μM)	Tox. CC <sub>50</sub> (μM)
P23		0,0015	71,33
P24		0,004	78,49
P25		0,0065	63,97
P26		0,015	>100
P27		0,029	>100

	Estructura	Actividad WT EC50 ( $\mu\text{M}$ )	Tox. CC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
P28		0,018	NA
P29		0,055	9,73

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que satisface la fórmula I



Fórmula I,

o una forma estereoquímicamente isomérica o tautomérica de los mismos en la que:

X independientemente es CH o N;

Y es N o N-R<sub>4</sub>;

Z<sub>1</sub> es N o C-R<sub>6</sub>;

Z<sub>2</sub> es N o C-R<sub>3</sub>;

n es un número entero de 1 a 6;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo de H, halógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub>, OH, CN, F, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H y CF<sub>3</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, CN, halógeno, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, morfolinilo o halógeno;

o una sal de adición o solvato de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R<sub>2</sub> es -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> en el que R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen cada uno independientemente de hidrógeno o CH<sub>3</sub>, y n es un número entero de 3 o 4, y R<sub>9</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> en el que R<sub>7</sub> es CH<sub>3</sub>.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10</sub>.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CF<sub>3</sub>, morfolinilo o halógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que comprende fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que R<sub>2</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más F o SO<sub>2</sub>-Me.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que R<sub>4</sub> es ciclopropilo o H.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicina.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, comprendiendo dicho proceso mezclar de forma íntima un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12. Un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento para inhibir la replicación de RSV.

5 13. El uso de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de RSV.