

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 282**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011 PCT/EP2011/073017**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11796711 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2651934**

54 Título: **Imidazopiridinas como agentes antivíricos contra el virus respiratorio sincitial**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195474

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COOYMANS, LUDWIG PAUL;
HU, LILI;
JONCKERS, TIM HUGO MARIA;
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
TAHRI, ABDELLAH;
VAN HOOF, STEVEN MAURICE PAULA y
VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 624 282 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

Imidazopiridinas como agentes antivíricos contra el virus respiratorio sincitial.

Campo de la invención

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

Antecedentes

10 El RSV humano o virus respiratorio sincitial es un virus de ARN grande, miembro de la familia de los Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con el virus 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. Alrededor de la mitad de todos los niños tienen el RSV en su primer año de vida y prácticamente todos en sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede causar daño pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a la enfermedad pulmonar crónica más adelante en la vida (respiración dificultosa crónica, asma). Los niños más mayores y a menudo los adultos padecen un resfriado común (malo) tras la infección por RSV. En la vejez aumenta otra vez la susceptibilidad, y el RSV se ha implicado en una serie de ataques de neumonía en los ancianos que da como resultado una mortalidad significativa.

15 La infección con un virus de un subgrupo dado no protege contra una infección posterior con un aislado de RSV del mismo subgrupo en la siguiente temporada de invierno. Por lo tanto, la reinfección con el RSV es común a pesar de la existencia de solo dos subtipos, A y B.

20 Hoy en día solo se han aprobado tres fármacos para usar contra la infección contra el RSV. El primero es la ribavirina, un análogo de nucleósido que proporciona un tratamiento en aerosol para la infección por el RSV grave en niños hospitalizados. La vía de administración de 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 previstos para usar de una forma preventiva. Ambos son muy caros, y requieren administración parenteral.

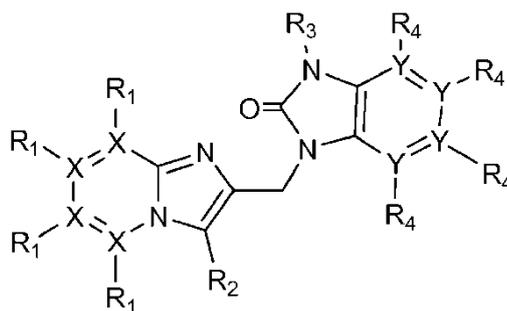
25 Otros intentos de desarrollar una vacuna contra el RSV segura y eficaz, hasta ahora han fracasado todos. Las vacunas inactivadas no protegen contra la enfermedad, y de hecho en algunos casos potencian la enfermedad durante la posterior infección. Las vacunas vivas atenuadas se han ensayado con éxito limitado. Claramente hay una necesidad de un fármaco eficaz, no tóxico y fácil de administrar, contra la replicación del RSV. Se preferiría en particular proporcionar fármacos contra la replicación del RSV que ser pudieran administrar por vía oral.

30 Una referencia titulada "Imidazopyridine and imidazopyrimidine antiviral agents" del documento WO 01/95910, se refiere de hecho a agentes antivíricos de bencimidazol. En la presente memoria los compuestos se presentan con actividad antivírica, pero con valores de CE_{50} en un amplio intervalo desde 0,001 μ M hasta tan alto como 50 μ M (lo que normalmente no representa la actividad biológica deseada). Otra referencia, que se refiere a agentes antivíricos contra el RSV de 2-metil-bencimidazol sustituido, en el mismo intervalo de actividades, es el documento WO 03/053344. Otra referencia de antecedentes relacionada con compuestos en el mismo intervalo de actividades, es el documento WO 02/26228, que se refiere a agentes antivíricos de bencimidazolona. Una referencia sobre relaciones de estructura-actividad, con respecto a la inhibición del RSV por compuestos de bencimidazol 5-sustituidos, es X.A. Wang et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 4592-4598.

35 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antivírica. En particular, sería conveniente proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad inhibidora de la replicación del RSV. Además, sería conveniente recuperar estructuras de compuestos que permitan obtener actividades biológicas antivíricas del orden de magnitud en las regiones más fuertes de la técnica anterior (es decir, en la parte inferior del intervalo mencionado antes de hasta 50 μ M), y preferiblemente con un nivel de aproximadamente el más activo, más preferiblemente de incluso mayor actividad, que los compuestos descritos en la técnica. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antivírica por vía oral.

Resumen de la invención

40 Con el fin de abordar mejor uno o más de los deseos anteriores, la invención, en un aspecto, presenta compuestos de imidazopiridina antivíricos representados por la fórmula I, un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico o una forma estereoquímica isómera del mismo;



fórmula I

en donde cada X es independientemente C o N;

cada Y es independientemente C o N;

- 5 R₁ está presente cuando X = C y R₁ se selecciona del grupo de H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, N(R₅)₂, CO(R₆), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃, y B(OH)₂; B(O-alquilo C₁-C₆)₂;

R₁ está ausente cuando X = N

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -(CR₇R₈)_n-R₉, C≡C-CH₂-R₉ y C≡C-R₉, y CH=CH-R₉

- 10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₇, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R₄ está presente donde Y es C y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, CO(R₇), CF₃ y halógeno,

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, COOCH₃ y CONHSO₂CH₃;

- 15 R₆ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇), y N(alquilo C₁-C₆)₂;

R₇ y R₈ se elige cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, o R₇ y R₈ considerados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de N, S, O;

- 20 R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₇R₈, COOR₇, CON(R₇)SO₂R₈, CON(R₇)SO₂N(R₇R₈), NR₇R₈, NR₇COOR₈, OCOR₇, NR₇SO₂R₈, SO₂NR₇R₈, SO₂R₇ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

n es un número entero de 2 a 6.

- 25 Preferiblemente, R₇ y R₈ se elige cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, o R₇ y R₈ considerados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo de N, S, O;

En una realización preferida, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -(CR₇R₈)_n-R₉, C≡C-CH₂-R₉ y C≡C-R₉.

- 30 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos anteriores para usar en el tratamiento de infecciones por el RSV en animales de sangre caliente, preferiblemente seres humanos. En otro aspecto más, la invención está en el uso de un compuesto como se ha definido antes, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones por el RSV.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido antes, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 En otro aspecto más, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos definidos antes.

Descripción detallada de la invención

Las moléculas de fórmula I, desviándose de la técnica anterior, tienen en un lado (el lado izquierdo en la fórmula representada) un anillo aromático de 6 miembros condensado con un anillo de imidazol, incluyendo el anillo de 6 miembros al menos un átomo de nitrógeno que comparte con el anillo de imidazol. En resumen, esto se denomina

un resto de imidazopiridina sustituida. Se observará que el término "piridina" es aplicable en el caso de que todos los átomos X sean C, pero el presente término abreviado "imidazopiridina" incluye todas las opciones presentadas en la fórmula I para el anillo de 6 miembros, es decir, independientemente de si uno o más de los átomos X son C o N, p. ej., imidazopirazinás.

5 La invención, en un sentido amplio, se basa en el reconocimiento sensato de que estos compuestos de "imidazopiridina" en general tienen una actividad inhibidora del RSV interesante. Además, estos compuestos permiten acceder a actividades anti-RSV en las regiones más altas (extremo inferior de los valores de CE_{50}) del intervalo disponible en las referencias mencionadas antes. En particular, basándose en estos compuestos, se pueden descubrir estructuras moleculares que incluso superan a los compuestos de referencia en términos de actividades biológicas.

10 La presente invención se describirá además con respecto a realizaciones particulares y con referencia a determinados ejemplos, pero la invención no está limitada por los mismos, sino solo por las reivindicaciones. Cuando se usa el término "comprende" en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Donde se usa el artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre singular, p. ej., "un" o "una", "el" o "la", esto incluye un plural de ese nombre salvo que se exponga algo más específicamente.

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

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

25 El término "alqueno C_2-C_{10} " usado en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se entiende que comprende radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace, y preferiblemente tienen un doble enlace, y de 2 a 10 átomos de carbono, tales como etenilo, propenilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, 2-metilbuten-1-ilo, hepten-1-ilo, hepten-2-ilo, hepten-3-ilo, hepten-4-ilo, 2-metilhexen-1-ilo, octen-1-ilo, octen-2-ilo, octen-3-ilo, octen-4-ilo, 2-metilhepten-1-ilo, nonen-1-ilo, nonen-2-ilo, nonen-3-ilo, nonen-4-ilo, nonen-5-ilo, 2-metilocten-1-ilo, decen-1-ilo, decen-2-ilo, decen-3-ilo, decen-4-ilo, decen-5-ilo, 2-metilonen-1-ilo, y similares;

30 Siempre que un grupo alqueno C_2-C_{10} esté unido a un heteroátomo, preferiblemente está unido por un átomo de carbono saturado.

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

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

35 El término $-(CR_7R_8)_n$ como se usa en la presente memoria, define n repeticiones del subgrupo CR_7R_8 , en donde cada uno de estos subgrupos se define independientemente.

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

Debe observarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier sitio en dicho resto, con la condición de que sea químicamente estable.

40 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.

En lo sucesivo, siempre que se use la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o expresiones similares, se entiende que incluyen todos los compuestos de fórmula general (I), sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicas isómeras.

45 Se observará que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales y existen como formas estereoquímicas isómeras.

La expresión "formas estereoquímicas isómeras" como se usa en lo sucesivo, define todos los posibles compuestos formados de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables, que pueden tener los compuestos de fórmula (I).

50 Salvo que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicas isómeras que pueda tener dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que

todas las formas estereoquímicas isómeras de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezclados entre sí, estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.

5 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios mencionados en la presente memoria, se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereoisómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, 90% mínimo de un isómero y 10% máximo de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más en particular, que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoisoméricamente puro" deben entenderse de una forma similar, pero teniendo en cuenta entonces el exceso enantiomérico, y respectivamente el exceso diastereoisomérico, de la mezcla en cuestión.

15 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención, se pueden obtener aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar uno de otro por cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Los ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido ditoluoil-tartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicas isómeras puras también se pueden obtener a partir de las correspondientes formas estereoquímicas isómeras puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción ocurra de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos usarán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

25 Los racematos diastereoisoméricos de fórmula (I) se pueden obtener por separado por métodos convencionales. Los métodos de separación físicos adecuados que se pueden usar ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos y los compuestos intermedios usados en su preparación, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta.

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

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

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

40 Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables mencionadas en lo que antecede, se entiende que comprenden las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas, que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de forma conveniente tratando la forma de base con dicho ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos 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.

50 A la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir por tratamiento con una base adecuada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sales de adición de metal o amina no tóxicas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sales de bases adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., sales de benzatrina, *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 en lo que antecede también comprende los solvatos que pueden formar

los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión "amina cuaternaria" como se usa en lo que antecede, define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización adecuado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituidos, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reaccionantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión elegido se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

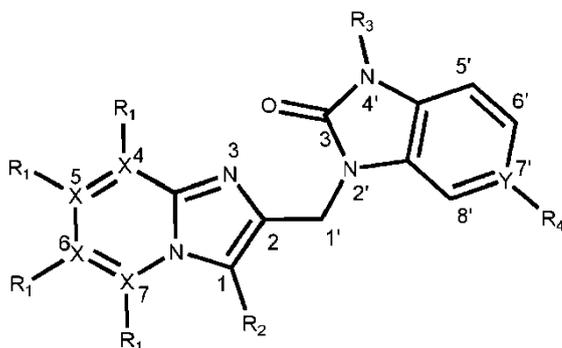
Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos se entiende que comprenden los compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al llamado *N*-óxido.

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

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Se observará que los compuestos de la invención, con referencia a las partes de la izquierda y la derecha de la fórmula I mencionadas antes, presentan una amplia variedad de modificación.

Sin disminuir el alcance total de la invención, algunas realizaciones se describen a continuación con más detalle. Para facilitar la descripción de estas realizaciones, la fórmula I se presenta en una forma alternativa, con la numeración de los átomos de carbono y la numeración de los sustituyentes como sigue (fórmula Ia):



fórmula Ia

En una realización, uno de los X con la numeración 5 o 6 es N. En una realización preferida, todos los átomos X son C.

En una realización, todos los sustituyentes R_1 son H. En una realización preferida, el sustituyente en X^5 (es decir, C^5) es halógeno, más preferiblemente Cl o Br.

En una realización adicional, se hacen variaciones en C^1 . El sustituyente R_2 comprende una cadena de carbonos de 2-6 átomos (el número entero n en la definición de la fórmula I anterior). Preferiblemente, es de 2-4 átomos, más preferiblemente de 3-5 átomos. En una realización más preferida, el extremo de este sustituyente, R_9 , se selecciona del grupo que consiste en OH, O-alquilo C_1-C_6 , alquilo secundario C_1-C_6 , y más preferiblemente OH, o 2-propilo. "Alquilo secundario C_1-C_6 " se pretende que se refiera a un resto alquilo que está unido por un átomo de carbono no terminal, p. ej., 2-propilo, 3-pentilo, y similares. En otra preferencia, R_2 es $C\equiv C-C-R_9$. En la presente memoria, R_9 es preferiblemente alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente metoxi, o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente alquilo ramificado.

En una realización preferida R_3 es cicloalquilo C_3-C_7 , más preferiblemente ciclopropilo.

En una realización preferida, y más preferiblemente junto con otras realizaciones preferidas, un Y es N y los otros Y son C. En una realización más preferida, el Y que es N, es el Y que está en posición *para* respecto a $N-R_3$ (es decir, Y en la posición 7' en la fórmula Ia).

Preferiblemente como máximo un R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno.

En una realización preferida R_3 es cicloalquilo C_3-C_7 , más preferiblemente ciclopropilo.

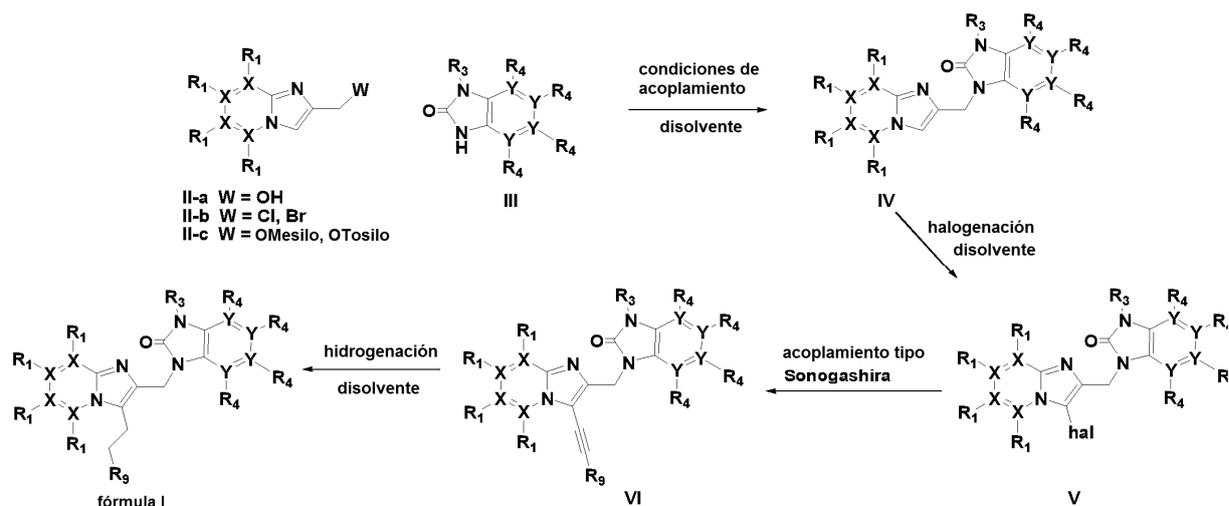
Los compuestos preferidos son los compuestos citados en la tabla 1 más adelante. Son más preferidos los compuestos número P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8 y P9. Los más preferidos son los compuestos P1, P2, P3 y P4.

5 El compuesto de fórmula I se puede preparar por los métodos descritos más adelante, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en la presente memoria están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos rutinarios conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia convencionales. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los descritos más adelante.

10 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o conveniente proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr mediante 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.

15 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción descritos en el presente documento más adelante. Salvo que se indique otra cosa, los sustituyentes en los esquemas se definen como antes. El aislamiento y purificación de los productos se lleva a cabo por procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico experto en la técnica.

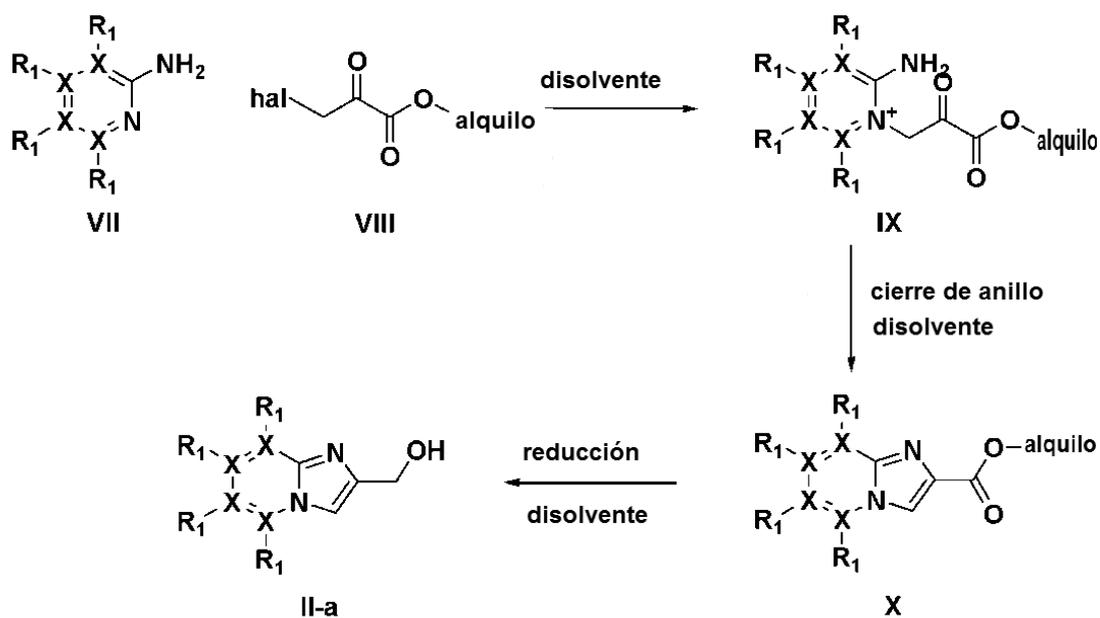
20 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los procedimientos para hacer compuestos de fórmula I. En los siguientes esquemas, los números usados, que incluyen los números de I a XVIII, se usan por conveniencia para designar las fórmulas en los esquemas. No se pretende que el uso de los números I a XVIII en los siguientes esquemas implique que los compuestos designados con dichos números correspondan a compuestos de fórmulas I a XVIII que se han descrito en la presente memoria antes y que se citan en las reivindicaciones adjuntas.



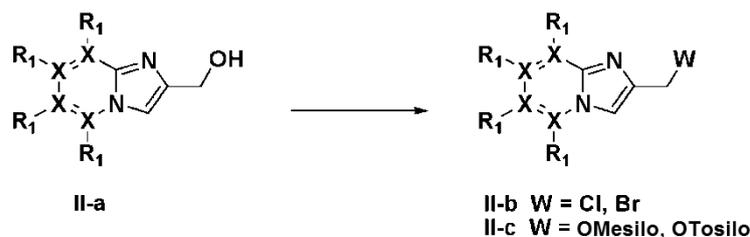
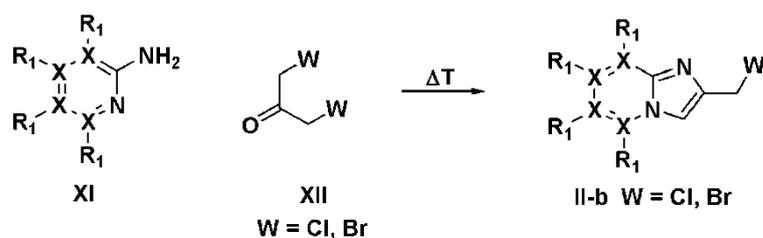
Esquema 1: Síntesis general de los compuestos de tipo fórmula I

25 El esquema 1 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I, donde de R_1 a R_9 , X e Y so como se han definido antes.

30 Un compuesto de tipo IV se puede hacer por acoplamiento de la 2-hidroximetilen-imidazopiridina II-a con la bencimidazolona N^3 -sustituida III por un método conocido en la técnica, tal como por reacción de Mitsunobu que usa dicarboxilato de azadiisopropilo y trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a DMF o THF. Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar por desplazamiento de W, que es un haluro, II-b, preferiblemente cloro o sulfonato, II-c, tales como mesilato o tosilato, en presencia de base, tal como, pero no limitado a hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Se pueden usar reactivos de halogenación tales como, pero no limitado a N-yodosuccinimida, para convertir un compuesto de tipo IV en un compuesto de tipo V, y el CH_3CN puede ser un disolvente adecuado para esta reacción. Por acoplamiento de un alquilo a un compuesto de tipo V por un método conocido en la técnica, tal como reacción de acoplamiento de tipo Sonogashira, se puede generar un compuesto de tipo VI. La reducción del triple enlace se puede hacer de una forma catalítica usando hidrógeno en presencia del catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, o en una forma estequiométrica usando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño, en presencia de ácido clorhídrico concentrado para dar un compuesto de fórmula I.

Esquema 2: Síntesis general de compuestos de tipo **II-a**

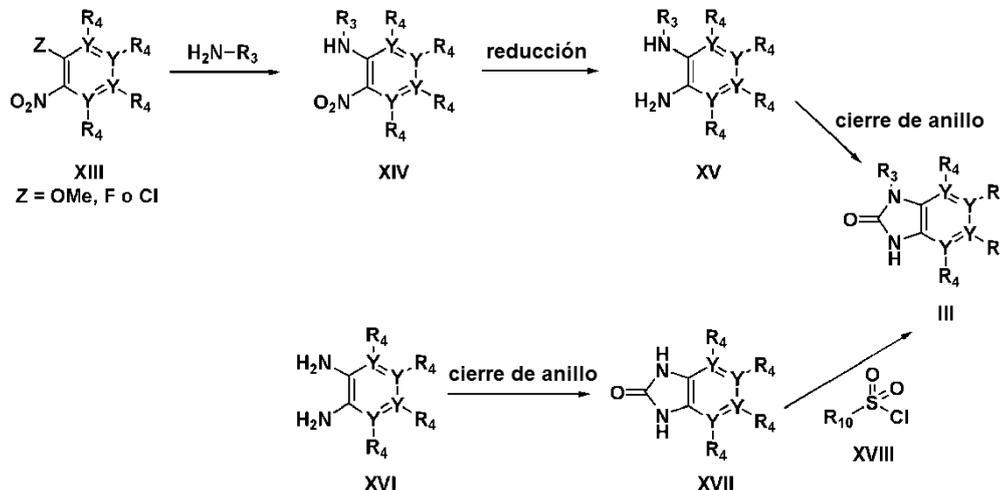
La síntesis de los compuestos de tipo **II-a** normalmente se puede preparar en general como se representa en el esquema 2. Un compuesto de tipo **IX** se puede sintetizar por acoplamiento de un compuesto de tipo **VII** disponible en el mercado con un compuesto de tipo **VIII** disponible en el mercado, de los cuales el halógeno preferiblemente es bromo, por una reacción de acoplamiento mediada por base. Las bases posibles para realizar esta reacción, pero no limitadas, son K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , trietilamina e hidruro sódico. Un disolvente adecuado para este tipo de acoplamiento mediado por base es DME. Después de un cierre de anillo intramolecular por calentamiento térmico, se pueden generar los compuestos **X**. La conversión del éster de alquilo del compuesto **X** en el alcohol **II-a** se llevó a cabo con hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF o metanol.

Método 1**Método 2**Esquema 3: Síntesis general de compuestos de tipo **II-b** y **II-c**

El esquema 3 muestra las posibilidades para sintetizar los compuestos de tipo **II-b** y **II-c**. El tratamiento del alcohol **II-a** con reactivos como, pero no limitados a, $SOCl_2$, PBr_3 , $p-TsCl$, $MsCl$, proporciona el 2-clorometilindol **II-b** y el compuesto intermedio **II-c** en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropilamina, en un

disolvente adecuado tal como diclorometano. Esto se ilustra por el método 1.

Alternativamente, un compuesto de tipo **II-b** también se puede generar por un cierre de anillo intermolecular entre un compuesto de tipo **XI** disponible en el mercado y un compuesto de tipo **XII** también disponible en el mercado. Un disolvente adecuado para esta reacción puede ser el etanol. Esto se ilustra por el método 2.



5

Esquema 4: Síntesis general de compuestos de tipo **III**

Los compuestos **III** se pueden sintetizar usando el procedimiento representado en el esquema 4.

El desplazamiento de Z, que es un haluro, preferiblemente flúor o cloro, o un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, del compuesto **XIII** con una amina, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropililamina, da el compuesto **XIV**. La reducción del grupo nitro a la amina **XV** se puede hacer de una forma catalítica usando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, o de una forma estequiométrica usando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado. La ciclación de la diamina resultante **XV** usando CDI, fosgeno o trifosgeno, en un disolvente tal como acetonitrilo o THF, proporciona el compuesto **III**.

10

15

Alternativamente, los compuestos de tipo **III** se pueden preparar partiendo de dianilinas **XVI** disponibles en el mercado, que pueden ciclar por cierre de anillo con CDI, fosgeno o trifosgeno, dando los compuestos intermedios de tipo **XVII**. La alquilación o sulfonación del nitrógeno de urea de **XVII** se puede llevar a cabo por una reacción de Mitsunobu con alcoholes disponibles en el mercado, o por desplazamiento del cloro en los compuestos de tipo **XVIII** para dar compuestos de fórmula **III**.

20

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., peróxido sódico, peróxido potásico; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, p. ej., ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

25

30

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

35

Los compuestos de fórmula (I) preparados por los procedimientos descritos en lo que antecede, en general son mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) racémicos que son suficientemente básicos o ácidos, se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoisómeras por reacción con un ácido quiral adecuado, y respectivamente una base quiral. Dichas formas de sales diastereoisómeras posteriormente se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali o ácido. Una forma alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I)

40

implica cromatografía de líquidos, en particular, cromatografía de líquidos que usa una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicas isómeras puras también se pueden obtener a partir de las correspondientes formas estereoquímicas isómeras puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción ocurra de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos usarán 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 la presente memoria, o un compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) como se especifica en la presente memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto, es una cantidad suficiente para actuar de forma profiláctica contra, o para estabilizar o reducir la infección vírica, y en particular en la infección por el virus RSV, en sujetos infectados o sujetos que tienen riesgo de ser infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica como se especifica en la presente memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en la presente memoria, o un compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), como se especifica en la presente memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos, se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones usadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o de complejo metálico, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son convenientemente formas farmacéuticas unitarias adecuadas, en particular, para la administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede usar 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. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También están incluidas preparaciones en forma sólida dirigidas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación oral mediante métodos y formulaciones usadas en la técnica para la administración por esta vía. Por lo tanto, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar 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 por inhalación o insuflación oral, es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, sobres 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 las infecciones causadas por orto y paramixovirus y en particular por el virus respiratorio sincitial (RSV) humano y bovino. Una serie de los compuestos de esta invención

son además activos contra cepas mutadas del RSV. Además, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, que incluyen una semivida, valores de AUC y máximos aceptables y carecen de fenómenos desfavorables tales como una rapidez de inicio insuficiente y retención tisular.

- 5 La actividad antivírica in vitro contra el RSV de los presentes compuestos se ensayó en un ensayo como se describe en la parte experimental de la descripción, y también se puede demostrar en un ensayo de reducción del rendimiento de virus. La actividad antivírica in vivo contra el RSV de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de ensayo usando ratas del algodón como describen Wyde et al. (*Antiviral Research* (1998), 38, 31-42).
- 10 Debido a sus propiedades antivíricas, en particular a sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier realización de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicas isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección vírica, en particular una infección por el 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 respiratorio sincitial.

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

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

En general, está contemplado que una cantidad diaria eficaz antivírica 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 adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

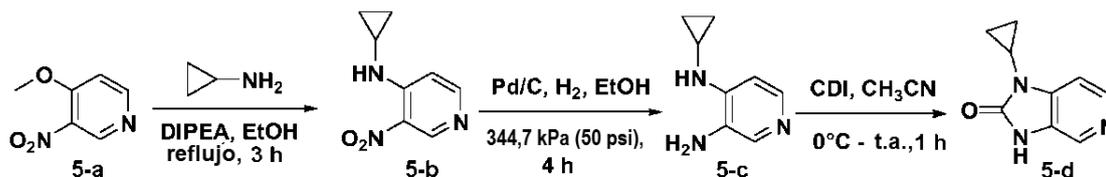
La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de las cantidades diarias eficaces mencionadas en lo que antecede, son solo una guía.

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

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

Ejemplo 1

A continuación, se da una descripción detallada de la síntesis de ejemplos representativos de la invención.



45 Esquema 5: síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **5-d**

Etapa 1: Síntesis de *N*-ciclopropil-3-nitropiridin-4-amina **5-b**

La 4-metoxi-3-nitropiridina **5-a** (CAS 31872-62-5) (200 g, 1300 mmol), ciclopropilamina (CAS 765-30-0) (185,5 g, 3250 mmol) y DIEA (CAS 7087-68-5) (336 g, 2600 mmol) en etanol seco (800 ml) se calentaron a reflujo durante 3

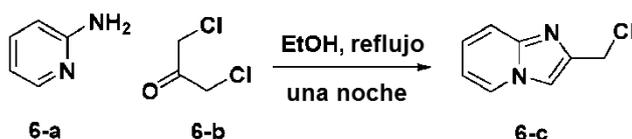
horas. La mezcla se enfrió a 0°C. El sólido se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con etanol frío (150 ml). El sólido se secó para dar el compuesto **5-b** en forma de un polvo blanco (167 g, 72%).

Etapa 2: Síntesis de *N*⁴-ciclopropilpiridina-3,4-diamina **5-c**

5 El compuesto **5-b** (167 g, 932 mmol) en etanol (1400 ml) se hidrogenó a 344,7 kPa (50 Psi) a 20°C con Pd/C húmedo al 10% (34 g) como catalizador, durante la noche. Después de la absorción de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con MTBE para dar el compuesto **5-c** en forma de un polvo amarillo (133 g, 95%).

Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **5-d**

10 Se añadió CDI (CAS 530-62-1) (151,8 g, 936 mmol) a una disolución del compuesto **5-c** (133 g, 891,4 mmol) en CH₃CN (1800 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con CH₃CN (200 ml) para dar el compuesto **5-d** en forma de un polvo blanco (101 g, 65%).

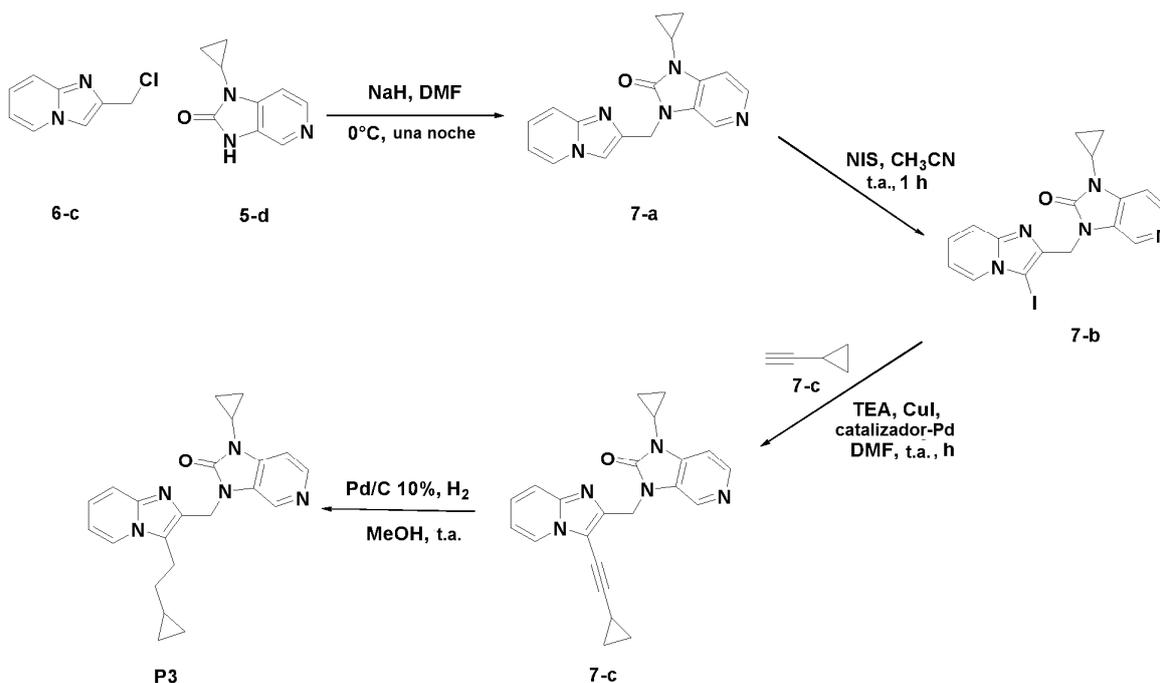


Esquema 6: Síntesis de 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina **6-c**

15 Etapa 1: Síntesis de 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina **6-c**

Una disolución de 1,3-dicloroacetona (CAS 534-07-6) (14,8 g, 116,9 mmol) en etanol absoluto (210 ml) se agitó en un matraz de 500 ml, cargado con una barra agitadora, un refrigerante de reflujo y una ranura de aire. A la mezcla de reacción se añadió la 2-aminopiridina **6-a** (CAS 504-29-0) (10 g, 106,3 mmol) a temperatura ambiente. Después la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua (300 ml) y se hizo básico hasta pH = 9 con disolución saturada de Na₂CO₃. La disolución se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de diclorometano / metanol del 0,1% al 2,5%. La concentración de las fracciones dio el producto **6-c** en forma de un sólido rosado (4,7 g, 27%).

25 Etapa 2: Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-(2-ciclopropiletil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **P3**



Esquema 7: Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-(2-ciclopropiletil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **P3**

Etapa 1: Síntesis de 1-ciclopropil-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona **7-a**

5 A una disolución del compuesto **5-d** (4,5 g, 25,6 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadió a 0°C una dispersión al 60% de NaH (CAS 7646-69-7) (1,1 g, 28,2 mmol). La efervescencia era inmediata. La mezcla de reacción se agitó a 0°C en atmósfera de argón durante 30 min. Se añadió una disolución del compuesto **6-c** (4,7 g, 28,2 mmol) en DMF seca (25 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de argón durante la noche. Al residuo se añadió agua (250 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto se recrystalizó en acetonitrilo para obtener el producto **7-a** en forma de un sólido rosado (3,19 g, 40%).

Etapa 2: Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-iodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona **7-b**

10 A una disolución del compuesto **7-a** (2.5 g, 8,29 mmol) en CH₃CN seco (16 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (CAS 516-12-1) (2,1 g, 9,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se formó un precipitado en la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C para asegurar la precipitación completa. Después el sólido formado se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo frío. Los sólidos obtenidos se recogieron y se secaron completamente. Esto dio el compuesto **7-b** en forma de un sólido blanquecino (3,2 g, 91%).

15 Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-(ciclopropiletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona **7-c**

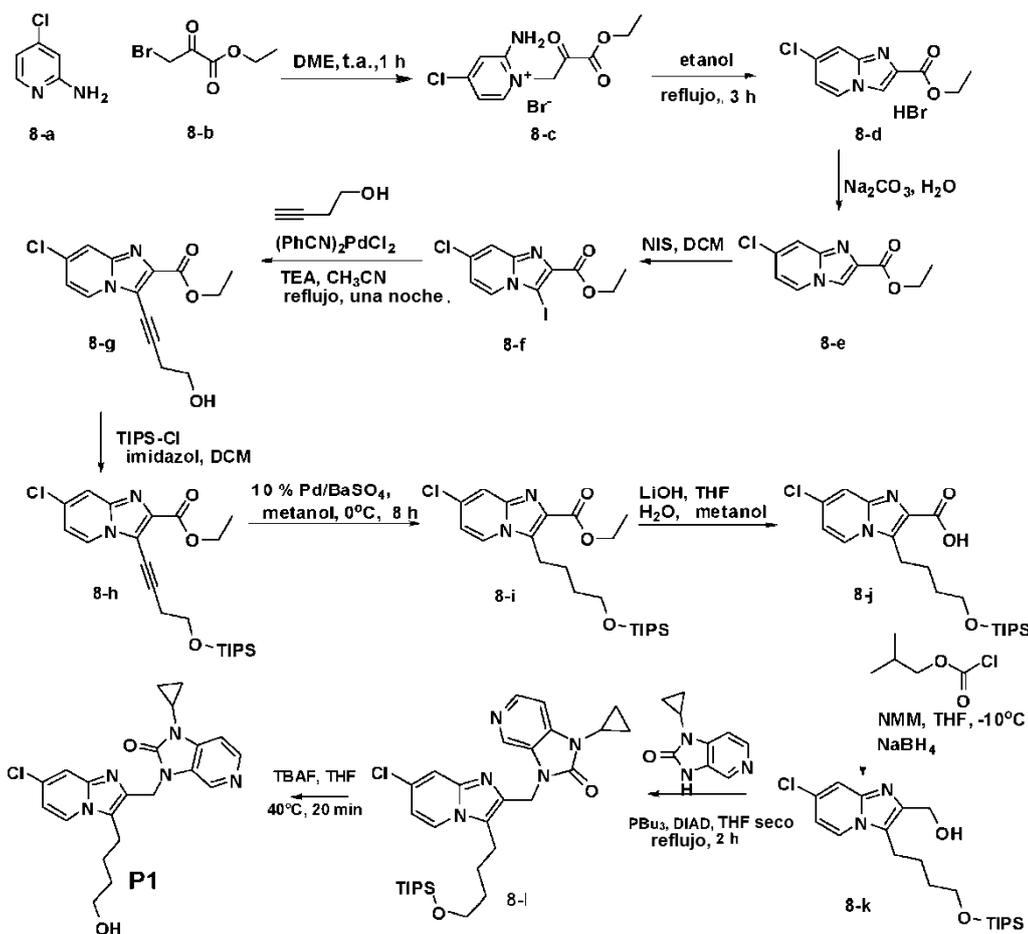
20 A una suspensión del compuesto **7-b** (500 mg, 1,16 mmol) en DMF seca (11,6 ml) se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (CAS 13965-03-2) (244,8 mg, 0,36 mmol), trietilamina (CAS 121-44-8) (0,80 ml, 5,80 mmol) y yoduro de cobre(I) (CAS 7681-65-4) (66,3 mg, 0,36 mmol). Después se añadió ciclopropilacetileno (CAS 6746-94-7) (0,36 ml, 4,17 mmol) muy lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de diclorometano / NH₃ 7 N en metanol empezando al 1% hasta 7,5%. Las fracciones recogidas se combinaron y concentraron para dar el compuesto **7-c** en forma de una espuma amarilla (235 mg, 49%).

25 Etapa 4: Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-(2-ciclopropiletil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona **P3**

30 El catalizador Pd/C al 10% (100 mg) y una disolución de tiofeno al 4% (0,1 ml) se suspendieron en metanol (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió el compuesto **7-c** (230 mg, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C en atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 2 eq. de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración sobre dicalita. La disolución bruta se concentró y purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. La disolución bruta se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de diclorometano / amoníaco 7 N en metanol (del 0% al 6%). Las fracciones recogidas se evaporaron para dar el producto **P3** en forma de una espuma blanca (49,9 mg, 23%).

Ejemplo 2

35 Síntesis de 3-((7-cloro-3-(4-hidroxibutil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona **P1**



Esquema 8: Síntesis de (7-cloro-3-(4-(trisisopropilsililoxi)butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol **8-k**

Etapa 1: Síntesis de bromuro de 2-amino-4-cloro-1-(3-etoxi-2,3-dioxopropil)piridinio **8-c**

5 La 4-cloropiridin-2-amina (CAS 19798-80-2) (47 g, 367 mmol) y el 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (CAS 70-23-5) (98 g, 487 mmol) en DME (540 ml) se agitaron durante 1 hora. El precipitado se filtró y se lavó con éter de *terc*-butilo y metilo para obtener el producto **8-c** en forma de un polvo amarillo (98 g, 82 %).

Etapa 2: Síntesis de hidrobromuro del 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo **8-d**

10 El compuesto intermedio **8-c** (98 g, 303 mmol) se disolvió en etanol (600 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituroó en etanol (100 ml) y se filtró. El precipitado se lavó con éter de *terc*-butilo y metilo, y se secó para dar el compuesto **8-d** en forma de un polvo amarillo (66 g, 71 %).

Etapa 3: Síntesis de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo **8-e**

El compuesto intermedio **8-d** (51 g, 120 mmol) se disolvió en agua (750 ml). Se añadió Na_2CO_3 en polvo con cuidado hasta que se alcanzó $\text{pH} = 8$. El sólido se filtró y se lavó con H_2O (100 ml) y éter de *terc*-butilo y metilo. El residuo se secó con alto vacío para dar el compuesto **8-e** en forma de un polvo blanco (21 g, 78%).

15 Etapa 4: Síntesis de 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo **8-f**

20 El sólido **8-e** (10 g, 44,4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml). Después se añadió NIS (CAS 516-12-1) (20 g, 88,8 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de Na_2SO_3 (100 ml) y disolución de K_2CO_3 al 10% (100 ml). Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío para obtener el compuesto **8-f** en forma de un polvo blanco (13,2 g, 85%).

Etapa 5: Síntesis de 7-cloro-3-(4-hidroxibut-1-inil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo **8-g**

Una mezcla del compuesto intermedio **8-f** (8,75 g, 25 mmol), 3-butin-1-ol (CAS 927-74-2) (10,5 g, 150 mmol), $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ (0,95 g, 2,5 mmol) y trietilamina (CAS 121-44-8) (14,5 ml, 150 mmol) se desgasificó con N_2 y se

calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de N₂. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:3). El disolvente se evaporó, el sólido resultante se lavó con éter de *terc*-butilo y metilo y se secó con alto vacío para obtener el compuesto **8-g** en forma de un sólido blanco (4,75 g, 66%).

5 Etapa 6: Síntesis de 7-cloro-3-(4-(trisisopropilsililoxi)but-1-inil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo **8-h**

Una mezcla del compuesto **8-g** (1,9 g, 6,5 mmol) e imidazol (CAS 288-32-4) (1,37 g, 19,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió gota a gota TIPS-Cl (CAS 13154-24-0) (1,87 g, 9,8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente empezando con éter de petróleo puro, hacia acetato de etilo / éter de petróleo (1:4). Después de evaporación de las fracciones, se obtuvo el producto **8-h** en forma de un sólido blanco (2,8 g, 96%).

Etapa 7: Síntesis de 7-cloro-3-(4-(trisisopropilsililoxi)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo **8-i**

El compuesto **8-h** (2 g, 4,4 mmol) en metanol se hidrogenó (1 atm) con Pd sobre BaSO₄ al 5% (2 g) como catalizador a 0°C durante 6 horas. Después de la absorción de H₂ (2 eq.), la mezcla se filtró. El filtrado se concentró con vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna: Grace, 5 μm, 25 x 200 mm; eluyente con gradiente, CH₃CN / agua del 83% al 100%, en presencia de TFA al 0,5%; caudal, 25 ml/min). Las fracciones recogidas se combinaron y neutralizaron con disolución saturada de NaHCO₃. El disolvente orgánico se separó a vacío. La mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó con vacío para obtener el compuesto **8-i** en forma de un sólido blanco (0,4 g, 20%).

Etapa 8: Síntesis de ácido 7-cloro-3-(4-(trisisopropilsililoxi)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico **8-j**

El compuesto intermedio **8-i** (0,4 g, 0,88 mmol) y LiOH·H₂O (CAS 1310-66-3) (0,10 g, 2,4 mmol) se suspendieron en una mezcla de THF (4 ml), metanol (4 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después se añadió una disolución de HCl 1 N para acidificar la mezcla a pH = 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó con vacío para dar el compuesto **8-j** en forma de un sólido blanco (0,32 g, 86%).

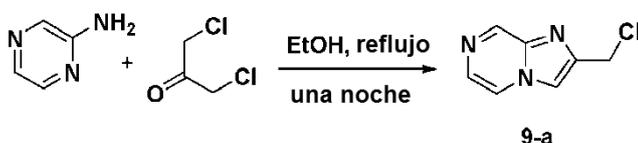
Etapa 9: Síntesis de (7-cloro-3-(4-(trisisopropilsililoxi)butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol **8-k**

El producto **8-j** (0,32 g, 0,75 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió en un baño de agua helada. A esta mezcla enfriada se añadieron gota a gota NMM (CAS 109-02-4) (0,15 g, 1,5 mmol) y cloroformiato de isobutilo (CAS 543-27-1) (0,15 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a -10°C durante 30 min. Después se añadió NaBH₄ (CAS 16940-66-2) (0,08 g, 2,2 mmol) y se agitó de nuevo a -10°C durante 30 min. Se añadió agua gota a gota para inactivar la reacción y la mezcla restante se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó con vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1), para obtener el producto **8-k** en forma de una espuma blanca (0,1 g, 30%).

Etapa 10 y 11: Síntesis de 3-((7-cloro-3-(4-hidroxibutil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona **P1**

El compuesto intermedio **8-k** (0,1 g, 0,24 mmol), el compuesto intermedio **5-d** (0,085 g, 0,48 mmol) y PBU₃ (CAS 998-40-3) (0,145 g, 0,72 mmol) se disolvieron en THF seco y se enfriaron en un baño de metanol con hielo y se desgasificó con N₂. Se añadió gota a gota DIAD (CAS 2446-83-5) (0,145 g, 0,72 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 2 horas. El disolvente se separó con vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo. Después de evaporación de las fracciones se obtienen 0,2 g del producto **8-l** en forma de una espuma blanca que estaba contaminada con 50% de PBU₃O. Después, el compuesto intermedio **8-l** y TBAF·3H₂O (CAS 429-41-4) (0,15 g, 0,47 mmol) en THF (2 ml) se agitaron a 40°C durante 20 min. El disolvente se separó con vacío. El residuo sólido se lavó con agua, éter de *terc*-butilo y metilo y CH₃CN. Después de secar bien, se obtuvo el producto **P1** en forma de un polvo blanco (62,0 mg, 62% de rendimiento global).

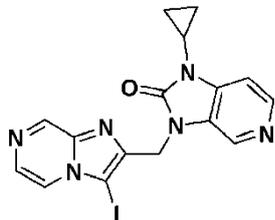
Ejemplo 3



50 Esquema 9: síntesis de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]pirazina **9-a**

La 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]pirazina **9-a** se sintetizó siguiendo el protocolo descrito para la síntesis de la 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina **6-c**, usando aminopirazina en lugar de 2-aminopiridina, y se obtuvo en forma de un sólido de color crema con 12% de rendimiento. $m/z = 168$ (M+H)⁺.

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-a**

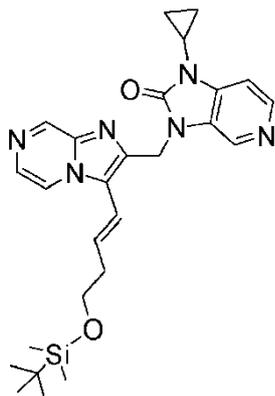


5 **10-a**

La 1-ciclopropil-3-((3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-a** se sintetizó siguiendo el procedimiento de la 2-etapa descrito para la síntesis del compuesto **7-b**, usando 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]pirazina **9-a** en lugar de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina **6-c** y se obtuvo en forma de un sólido de color crema. $m/z = 433$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 4

Síntesis de (E)-3-((3-(4-(terc-butildimetilsililoxi)but-1-enil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **11-a**

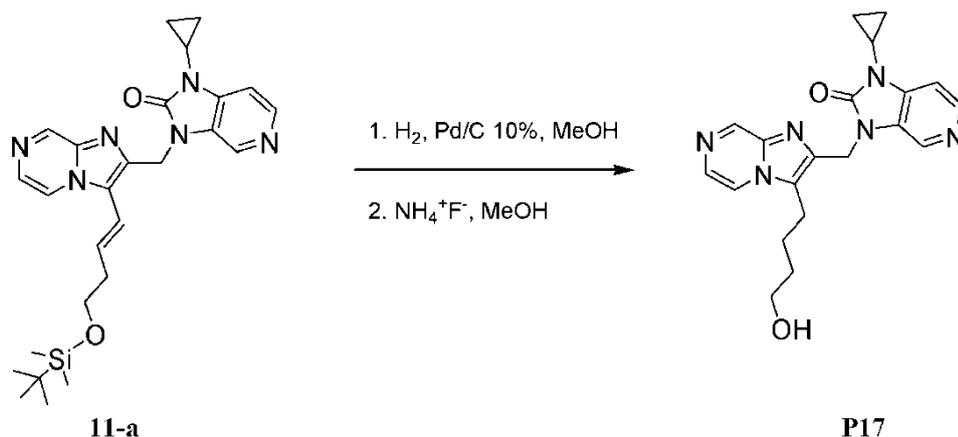


15 Una suspensión de 1-ciclopropil-3-((3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-a** (500 mg, 1,076 mmol), (E)-terc-butildimetil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-eniloxi)silano (672 mg, 2 eq), carbonato sódico (342 mg, 3 eq), y PdCl₂(dppf) (39 mg, 0,05 eq, CAS 72287-26-4) se mezcló en DME/agua (5 ml / 1 ml) y se agitó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con 20 ml de DCM, se filtró sobre dicalita y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0-5% en DCM y dio el producto deseado **11-a** en forma de un aceite parduzco con 90% de rendimiento.

20 $m/z = 491$ (M+H)⁺.

Ejemplo 5

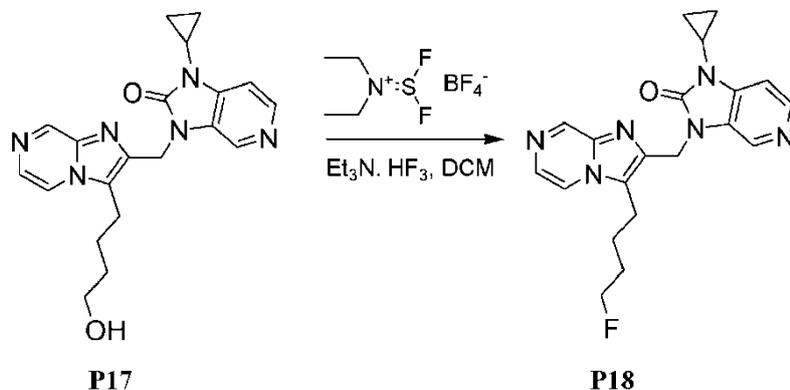
Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-(4-hidroxibutil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P17**



Una mezcla de (E)-3-((3-(4-(terc-butildimetilsililo)but-1-enil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **11-a** (480 mg, 0,978 mmol) y Pd/C al 10% (52 mg, 0,05 eq) en MeOH (20 ml) se hidrogenó durante 2 h. La mezcla de reacción después se filtró sobre dicalita y se concentró hasta sequedad. El sólido blanco resultante (480 mg, 84%) se usó directamente en la siguiente etapa. Se redisolvió en MeOH y se añadió fluoruro amónico (39 mg, 1,1 eq). Después la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de concentración, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa en (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm), con la siguiente fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), para dar el producto objetivo **P17** con 87% de rendimiento (320 mg). m/z = 491 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 - 0,94 (m, 2 H), 0,99 - 1,10 (m, 2 H), 1,36 - 1,46 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 2,96 (tdd, *J*=6,96, 6,96, 3,64, 3,51 Hz, 1 H), 3,08 (t, *J*=7,53 Hz, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 4,38 (t, *J*=5,14 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 7,23 (dd, *J*=5,27, 0,75 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,44 (dd, *J*=4,64, 1,38 Hz, 1 H), 8,97 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H).

Ejemplo 6

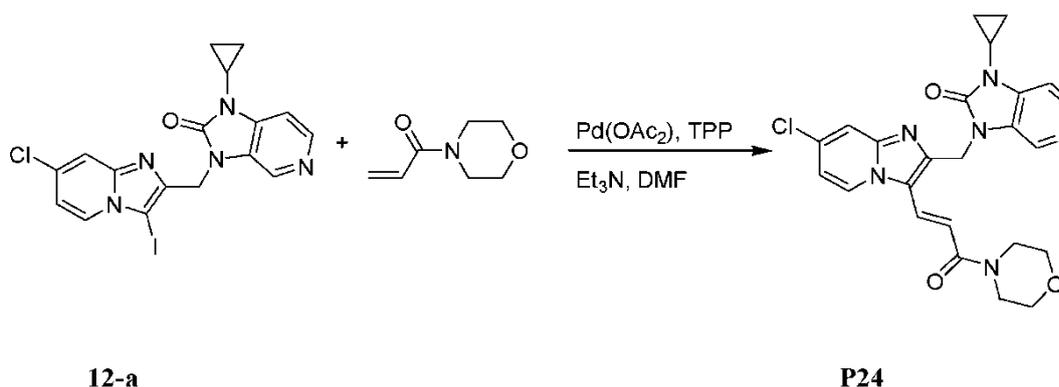
15 Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-(4-fluorobutil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P18**



Una suspensión de tetrafluoroborato de dietilaminodifluorosulfonio (453 mg, 1,982 mmol), 1-ciclopropil-3-((3-(4-hidroxibutil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P17** (500 mg, 1,321 mmol), y trihidrofluoruro de trietilamina (319 mg, 1,5 eq) en DCM (20 ml) se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 60 minutos. Después se añadieron 100 ml de disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas (10 minutos), después se extrajo con 150 ml de DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación por HPLC Prep en (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm) con (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, MeOH) como fase móvil, proporcionó el compuesto objetivo **P18** con 20% de rendimiento. m/z = 381 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 - 0,92 (m, 2 H), 1,00 - 1,10 (m, 2 H), 1,46 - 1,80 (m, 4 H), 2,95 (tdd, *J*=6,96, 6,96, 3,64, 3,51 Hz, 1 H), 3,12 (t, *J*=7,53 Hz, 2 H), 4,43 (dt, *J*=47,43, 6,00 Hz, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,24 (dd, *J*=5,27, 0,75 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,47 (dd, *J*=4,77, 1,51 Hz, 1 H), 8,98 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H).

Ejemplo 7

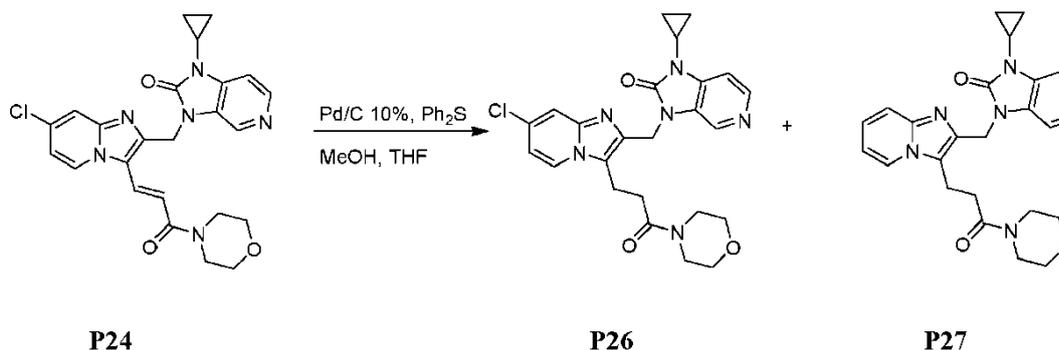
30 Síntesis de (E)-3-((7-cloro-3-(3-morfolino-3-oxoprop-1-enil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P24**



Una disolución de 3-((7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **12-a** (preparada siguiendo la síntesis de 3 etapas usada para el compuesto **7-b**, usando 4-cloro-2-aminopiridina en lugar de 2-aminopiridina en la etapa 1) y Et₃N (2,218 ml, 8 eq) en DMF (30 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después se añadieron acetato de paladio (45 mg, 0,1 eq), trifenilfosfina (173 mg, 0,33 eq) y 1-morfolinoprop-2-en-1-ona (2,516 ml, 10 eq) y se agitaron en un recipiente cerrado que se dejó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con agua helada. Después de una hora agitando, el precipitado se separó por filtración y se secó a vacío. El sólido se purificó sobre sílice con diclorometano/metanol-NH₃ 98/2 como eluyente para proporcionar el compuesto objetivo **P24** con 92% de rendimiento (884 mg). m/z = 479 (M+H)⁺;

10 Ejemplo 8

Síntesis de 3-((7-cloro-3-(3-morfolino-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P26** y 1-ciclopropil-3-((3-(3-morfolino-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P27**



Una suspensión de (E)-3-((7-cloro-3-(3-morfolino-3-oxoprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P24** (880 mg, 1,837 mmol), Pd/C al 10% (195 mg, 0,1 eq) y sulfuro de difenilo (0,03 ml, 0,1 eq) en MeOH/THF (150 ml, mezcla 1/1) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador después se filtró sobre dicálcita con un flujo de nitrógeno y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró en acetonitrilo/éter isopropílico 1/1. El precipitado se recogió por filtración, se secó a vacío y se purificó por HPLC Prep en (RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), con (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, MeOH + CH₃CN) como fase móvil, para dar 94 mg (10%) de **P26** y 241 mg (29%) de **P27** en forma de sólidos blancos. m/z (P26) = 481 (M+H)⁺; m/z (P27) = 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Caracterización de compuestos, y ensayo de la actividad inhibidora de RSV.

Se hizo un análisis por HPLC-MS usando uno de los siguientes métodos:

Método 1:

La medición por HPLC se hizo usando un módulo de Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna como se especifica a continuación. El flujo de la columna se separó en un MSD Agilent Series G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar era 2500 V para el modo de ionización positivo y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación era 50 V. La temperatura de gas de secado se mantuvo a 350°C con un caudal de 10 l/min. El análisis por HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A:

agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). Primero, se mantuvo 100% de A durante 1 min. Después se aplicó un gradiente a 40% de A y 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 ml. La temperatura del horno era 50°C. (Polaridad de MS: positiva)

Método 2:

- 5 La medición por HPLC se hizo usando un módulo de Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna como se especifica a continuación. El flujo de la columna se separó en un MSD Agilent Series G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar era 2500 V para el modo de ionización positivo y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación era 50 V. La temperatura de gas de secado se mantuvo a 350°C con un caudal de 10 l/min. El análisis por HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). Primero, se mantuvo 90% de A y 10% de B durante 0,8 min. Después se aplicó un gradiente a 20% de A y 80% de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 ml. La temperatura del horno era 50°C. (Polaridad de MS: positiva)

Método 3:

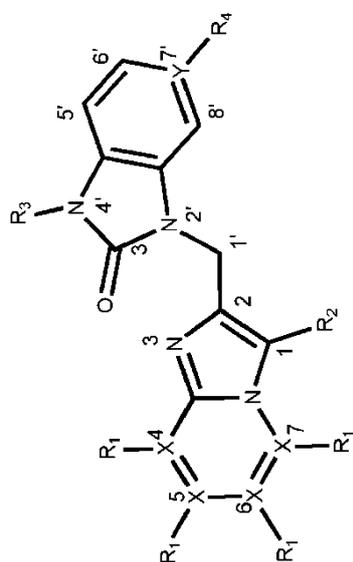
- 20 Columna: XTerra MS C18 2,5 μ , 4,6 x 50 mm, fase móvil A: NH₄OOCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en agua, fase móvil B: metanol, trabajando a una temperatura de la columna de 50°C usando un caudal de 1,5 ml/min. Condiciones del gradiente: t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 3,5 min, 5% A, 95% B; t = 5,5 min, 5% A, 95% B; t = 5,6 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 65% A, 35% B.

Método 4:

- 25 Columna: SunFire C18 3,5 μ , 4,6 x 100 mm, fase móvil A: NH₄OOCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en agua, fase móvil B: metanol, trabajando a una temperatura de la columna de 50°C usando un caudal de 1,5 ml/min. Condiciones del gradiente: t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 5% A, 95% B; t = 9,6 min, 5% A, 95% B; t = 9,8 min: 65% A, 35% B; t = 12 min, 65% A, 35% B.

- 30 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400, trabajando a 400 MHz para ¹H. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a un valor de J en Hz. La multiplicidad se indica usando las siguientes abreviaturas: d para doblete, t para un triplete, m para un multiplete, etc. La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en láminas de aluminio de 5 x 10 cm recubiertas con Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA).

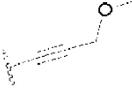
Se ensayó en los compuestos la actividad inhibitoria de RSV. Los resultados se representan en la tabla 1 y 2 a continuación, con referencia a las fórmulas I y Ib:



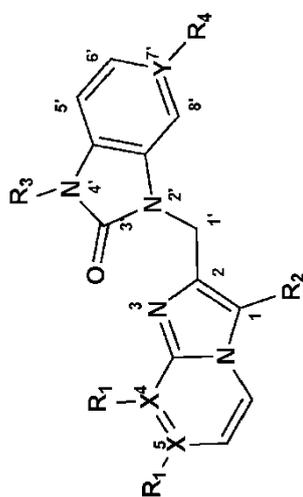
fórmula Ia

Tabla 1

	X ₄ - R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ - R ₁	X ₇ - R ₁	R ₂	R ₃	Y ₇ - R ₄	¹ H RMN	LC- MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P1	C- H	C-C1	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,04 (m, 2 H) 1,08 - 1,19 (m, 2 H) 1,53 - 1,65 (m, 4 H) 2,58 (s a., 1 H) 2,90 (dt, J=6,96, 3,42 Hz, 1 H) 2,97 - 3,11 (m, 2 H) 3,73 (t, J=5,40 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,79 (dd, J=7,28, 2,01 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H)	412 (MH ⁺)	0,4	>9840
P2	C- H	C-C1	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 1,04 (m, 2 H) 1,09 - 1,18 (m, 2 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 2,89 (tdd, J=6,90, 6,90, 3,76, 3,51 Hz, 1 H) 3,11 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 3,31 (s, 5 H) 5,19 (s, 2 H) 6,78 (dd, J=7,40, 2,13 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=2,01, 0,50 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H)	412 (MH ⁺)	3,80	>9836,03
P3	C- H	C-H	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -0,07 - -0,01 (m, 2 H) 0,26 - 0,37 (m, 2 H) 0,60 - 0,75 (m, 1 H) 0,82 - 0,93 (m, 2 H) 0,99 - 1,13 (m, 2 H) 1,35 (c, J=7,28 Hz, 2 H) 2,94 (tt, J=6,90, 3,64 Hz, 1 H) 3,11 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 6,84 - 6,94 (m, 1 H) 7,14 - 7,27 (m, 2 H) 7,49 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H)	374 (MH ⁺)	5,25	>98360,3
P4	C- H	C-H	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,79 (d, J=6,52 Hz, 6 H) 0,97 - 1,05 (m, 2 H) 1,10 - 1,21 (m, 4 H) 1,39 - 1,54 (m, 3 H) 2,89 (tt, J=6,96, 3,58 Hz, 1 H) 2,98 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 6,79 (td, J=6,78, 1,25 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=5,27, 0,50 Hz, 1 H) 7,13 (ddd, J=9,16, 6,65, 1,25 Hz, 1 H) 7,56 (dt, J=9,03, 1,00 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H)	390 (MH ⁺)	7,30	83251,11

	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	X ₇ -R ₁	R ₂	R ₃	Y ₇ -R ₄	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P5	C- H	C-H	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,84 - 0,93 (m, 2 H) 1,02 - 1,10 (m, 2 H) 1,36 - 1,54 (m, 4 H) 2,95 (tt, J=7,02, 3,61 Hz, 1 H) 3,04 (t, J=7,32 Hz, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 4,37 (t, J=5,17 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 6,91 (td, J=6,83, 1,17 Hz, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,22 (dd, J=5,17, 0,68 Hz, 1 H) 7,51 (dt, J=9,02, 1,05 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=5,07 Hz, 1 H) 8,28 - 8,34 (m, 1 H) 8,42 (d, J=1,00 Hz, 1 H)	378 (MH ⁺)	21,82	>100839
P6	C- H	C-Cl	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,09 (m, 2 H) 1,14 (m, J=5,77 Hz, 2 H) 2,93 (tdd, J=7,00, 7,00, 3,64, 3,45 Hz, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,90 (dd, J=7,03, 2,01 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J=5,27, 0,50 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=2,01, 0,50 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=7,28, 0,75 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,28 (d, J=5,27 Hz, 1 H)	408 (MH ⁺)	169,96	>9836,03
P7	C- H	C-H	C- H	C- H			C- H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,81 (d, J=6,44 Hz, 5 H) 1,15 - 1,28 (m, 5 H) 1,41 - 1,51 (m, 3 H)	391 (MH ⁺)	331,00	44385,39
P8	C- H	C-H	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 2 H) 2,08 (s, 2 H) 2,98 (tt, J=7,00, 3,54 Hz, 1 H) 5,11 - 5,22 (m, 2 H) 7,05 (td, J=6,83, 1,17 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=5,27, 0,78 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, J=9,02, 6,78, 1,17 Hz, 1 H) 7,54 (dt, J=9,02, 1,05 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=5,07 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,32 (dt, J=6,83, 1,07 Hz, 1 H)	431 (MH ⁺)	531,40	>49180,2
P9	C- H	C-H	C- H	C- H			C- H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 (d, J=7,02 Hz, 6 H) 4,80 (dt, J=14,00, 6,95 Hz, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 6,89 (t, J=6,83 Hz, 1 H) 6,94 - 6,99 (m, 1 H) 7,02 (td, J=7,61, 1,37 Hz, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,55 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=6,83 Hz, 1 H)	432 (MH ⁺)	754,68	>98360,3
P10	C- H	C- C ₄ H ₈ O H	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,81 - 0,94 (m, 2 H) 0,98 - 1,11 (m, 2 H) 1,34 - 1,50 (m, 6 H) 1,54 - 1,66 (m, 2 H) 2,60 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H) 3,00 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 3,38 - 3,64 (m, 4 H) 4,39 (dt, J=7,4, 5,18 Hz, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,79 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 8,1 - 8,25 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H)	450 (MH ⁺)	>9836,03	>9836,03

	X ₄ - R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ - R ₁	X ₇ - R ₁	R ₂	R ₃	Y ₇ - R ₄	¹ H RMN	LC- MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P11	C- H	C-H	C- H	C- H			C- H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 5 H) 1,24 - 1,32 (m, 1 H) 1,51 - 1,60 (m, 6 H) 1,67 (s, 1 H) 1,82 - 1,97 (m, 1 H) 2,34 - 2,41 (m, 2 H) 4,80 (spt, J=6,99 Hz, 1 H) 5,26 - 5,33 (m, 2 H) 6,81-6,88 (m, 1 H) 6,92 - 7,04 (m, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 (ddd, J=9,07, 6,83, 1,27 Hz, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 8,15 (dt, J=6,83, 1,17 Hz, 1 H)	387 (MH ⁺)	11282,88	34143,65
P12	C- H	C-H	C- H	C- H			C- H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,47 (d, J=7,02 Hz, 6 H) 4,65 (quin, J=6,98 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 6,77 - 6,92 (m, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 2 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 7,25 - 7,39 (m, 1 H) 7,48 (d, J=9,17 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,47 (d, J=6,63 Hz, 1 H)	307 (MH ⁺)	16124,64	>98360,3
P13	C- H	C-H	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,96 (m, 2 H) 0,96 - 1,15 (m, 2 H) 2,97 (tt, J=6,98, 3,56 Hz, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 6,87 (td, J=6,83, 1,17 Hz, 1 H) 7,21 (ddd, J=9,17, 6,73, 1,27 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=5,27, 0,78 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=9,17, 0,78 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,22 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=0,59 Hz, 1 H) 8,48 (dt, J=6,83, 1,17 Hz, 1 H)	306 (MH ⁺)	51473,06	>98360,3
P14	C- H	N	C- H	C- H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,06 (dd, J=7,12, 2,24 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=3,51 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,26 (dd, J=5,27, 0,78 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=4,49 Hz, 1 H) 8,07 - 8,12 (m, 1 H) 8,24 (d, J=5,07 Hz, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 1 H) 8,55 (dd, J=4,49, 1,56 Hz, 1 H) 8,99 (d, J=0,78 Hz, 1 H)	307 (MH ⁺)	>98360,3	>98360,3

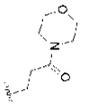


fórmula Ib

Tabla 2

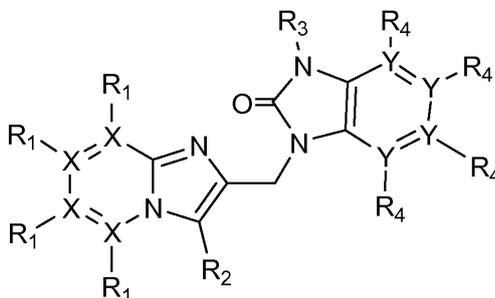
	X ₄ - R ₁	X ₅ - R ₁	R ₂	R ₃	Y ₇ - R ₄	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P15	CH	N			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,16 (m, 2 H), 1,18 (s, 9 H), 2,90 (sept, J=3,60 Hz, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 6,32 (d, J=17,07 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=17,07 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=5,27, 0,50 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,01 (d, J=1,51 Hz, 1 H)	389 (M+H) ⁺	318	>314
P16	CH	N			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 (s, 11 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 1,26 - 1,36 (m, 2 H), 2,90 (tdd, J=6,90, 6,90, 3,76, 3,51 Hz, 1 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,12 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J=4,52, 1,25 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,01 (d, J=1,25 Hz, 1 H)	391	172	>361
P17	CH	N			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,94 (m, 2 H), 0,99 - 1,10 (m, 2 H), 1,36 - 1,46 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 2,96 (tdd, J=6,96, 6,96, 3,64, 3,51 Hz, 1 H), 3,08 (t, J=7,53 Hz, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 4,38 (t, J=5,14 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 7,23 (dd, J=5,27, 0,75 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,44 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H), 8,97 (d, J=1,51 Hz, 1 H)	379	276	>361
P18	CH	N			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,92 (m, 2 H), 1,00 - 1,10 (m, 2 H), 1,46 - 1,80 (m, 4 H), 2,95 (tdd, J=6,96, 6,96, 3,64, 3,51 Hz, 1 H), 3,12 (t, J=7,53 Hz, 2 H), 4,43 (dt, J=47,43, 6,00 Hz, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,24 (dd, J=5,27, 0,75 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,47 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H), 8,98 (d, J=1,51 Hz, 1 H)	381	544	>183

	X ₄ - R ₁	X ₅ - R ₁	R ₂	R ₃	Y ₇ - R ₄	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P19	CH C1	C- C1			N		466		
P20	CH C1	C- C1			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,83 - 0,95 (m, 2 H), 0,99 - 1,12 (m, 2 H), 2,97 (m, J=7,0, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 6,57 (d, J=16,5 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=7,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=16,5 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,85 (d, J=7,3 Hz, 1 H)	424	2,97	>33603
P21	CH C1	C- C1			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,84 - 0,96 (m, 2 H), 0,99 - 1,10 (m, 2 H), 2,98 (tt, J=6,9, 3,6 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,33 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,88 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,84 (d, J=7,7 Hz, 1 H)	391	13,58	>3682
P22	CH C1	C- C1			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 2 H), 1,00 - 1,10 (m, 2 H), 2,92 - 3,03 (m, 4 H), 3,21 (s, 3 H), 5,35 (s, 2 H), 7,06 - 7,18 (m, 2 H), 7,26 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,84 (m, J=4,4 Hz, 2 H), 8,22 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,71 - 8,78 (m, 1 H)	437		
P23	CH C1	C- C1			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,92 (m, 2 H), 0,98 - 1,09 (m, 2 H), 2,58 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,94 (tt, J=7,0, 3,6 Hz, 1 H), 3,24 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,97 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,33 - 8,48 (m, 2 H)	439	2,61	>19156
P24	CH C1	C- C1			N		479		
P25	CH	CH			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 (m, J=2,6 Hz, 2 H), 1,04 (m, J=5,1 Hz, 2 H), 2,55 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 2,94 (tt, J=6,9, 3,6 Hz, 1 H), 3,25 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,90 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 7,12 - 7,27 (m, 2 H), 7,48 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H)	405	15,28	>6541
P26	CH C1	C- C1			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,92 (m, 2 H), 0,98 - 1,10 (m, 2 H), 2,61 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,94 (tt, J=7,0, 3,5 Hz, 1 H), 3,22 - 3,32 (m, 5 H), 3,36 - 3,51 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 6,98 (dd, J=7,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,36 - 8,44 (m, 2 H)	481	2,19	>22850

	X ₄ ⁻ R ₁	X ₅ ⁻ R ₁	R ₂	R ₃	Y ₇ ⁻ R ₄	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P27	CH	CH			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 (m, J=3,3 Hz, 2 H), 1,04 (m, J=5,1 Hz, 2 H), 2,59 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,94 (tt, J=7,0, 3,6 Hz, 1 H), 3,27 (m, J=5,5 Hz, 4 H), 3,35 - 3,51 (m, 6 H), 5,17 (s, 2 H), 6,90 (td, J=6,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,20 (m, J=5,9 Hz, 2 H), 7,48 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H)	447	55,75	>1793

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que satisface la fórmula I, *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímica isómera del mismo;



fórmula I

5

en donde cada X es independientemente C o N;

cada Y es independientemente C o N;

10 R₁ está presente cuando X = C y R₁ se selecciona del grupo de H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, N(R₅)₂, CO(R₆), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃, y B(OH)₂; B(O-alquilo C₁-C₆)₂;

R₁ está ausente cuando X = N

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -(CR₇R₈)_n-R₉, C≡C-CH₂-R₉ y C≡C-R₉, CH=CH-R₉

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₇, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

15 R₄ está presente donde Y es C y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, CO(R₇), CF₃ y halógeno,

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, COOCH₃, y CONHSO₂CH₃;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇), y N(alquilo C₁-C₆)₂;

20 R₇ y R₈ se elige cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, o R₇ y R₈ considerados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de N, S, O;

25 R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₇R₈, COOR₇, CON(R₇)SO₂R₈, CON(R₇)SO₂N(R₇R₈), NR₇R₈, NR₇COOR₈, OCOR₇, NR₇SO₂R₈, SO₂NR₇R₈, SO₂R₇ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

n es un número entero de 2 a 6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -(CR₇R₈)_n-R₉, C≡C-CH₂-R₉ y C≡C-R₉.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde todos los átomos X son C.

30 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde X-R₁ en la posición *para* con respecto al N puente del anillo de imidazol y piridina, se selecciona del grupo que consiste en C-H, C-Cl y C-Br, y todos los otros R₁ son H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₇ y R₈ son H y n es 2-4.

35 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₉ se selecciona del grupo que consiste en OH, F, CF₂H, CF₃, y alquilo C₁-C₆ secundario.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ es C≡C-CH₂-R₉, seleccionándose R₉ del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ de cadena lineal y alquilo C₁-C₆ ramificado.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es cicloalquilo C_3-C_7 .
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es ciclopropilo.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es isopropilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es oxetan-3-ilo.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el Y en la posición *para* respecto a $N-R_3$ es C y el R_4 en ese Y es F.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un Y es N, y los otros Y son C, el Y que es N preferiblemente está en posición *para* respecto a $N-R_3$.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde todos los R_4 son H.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar como un medicamento.
16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 20 17. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 15, comprendiendo dicho procedimiento mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar como un medicamento para inhibir la replicación del RSV.
- 25 19. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
20. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del RSV.