

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 914**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (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: **14.06.2013 PCT/EP2013/062322**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13186333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13728404 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2864323**

54 Título: **Derivados de 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona sustituidos con heterociclos como agentes antivirales para el virus respiratorio sincicial**

30 Prioridad:

15.06.2012 EP 12172271

31.08.2012 EP 12182550

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

18.09.2017

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;
VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE;
HU, LILI;
DEMIN, SAMUËL DOMINIQUE y
COOYMANS, LUDWIG PAUL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 632 914 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

Derivados de 1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona sustituidos con heterociclos como agentes antivirales para el virus respiratorio sincicial

Campo de la invención

5 La invención trata de nuevos derivados de 1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona sustituidos con heterociclos que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibidora sobre la replicación del virus respiratorio sincicial (VRS). La invención trata además de la preparación de estos nuevos compuestos, de composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para el uso en el tratamiento de la infección por el virus respiratorio sincicial.

10 Antecedentes

15 El VRS o virus respiratorio sincicial humano es un virus de ARN grande, un miembro de la familia de Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con el virus VRS bovino. El VRS humano es responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la principal causa de dolencia del tracto respiratorio inferior durante la infancia y la adolescencia. Más de la mitad de todos los lactantes se encuentran con el VRS en su primer año de vida, y casi todos dentro de sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede provocar daño pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a una enfermedad pulmonar crónica posteriormente en la vida (sibilancias crónicas, asma). Los niños mayores y los adultos a menudo sufren un (mal) resfriado común tras la infección por VRS. En la vejez, la sensibilidad se incrementa de nuevo, y el VRS se ha relacionado con un número de brotes de neumonía en ancianos dando como resultado una mortalidad significativa.

20 La infección con un virus de un subgrupo dado no protege contra una infección posterior con un aislado de VRS del mismo subgrupo al siguiente invierno. La reinfección con VRS es así común, a pesar de la existencia de solo dos subtipos, A y B.

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

30 Otros intentos de desarrollar una vacuna para VRS segura y eficaz han fracasado hasta ahora. Las vacunas inactivadas fracasaron en la protección contra la enfermedad, y de hecho en algunos casos aumentaban la enfermedad durante la infección posterior. Se han probado vacunas vivas atenuadas con éxito limitado. Claramente, existe una necesidad de un fármaco atóxico y fácil de administrar contra la replicación de VRS. Sería particularmente preferido proporcionar fármacos contra la replicación de VRS que se pudieran administrar por vía oral.

35 Una referencia sobre agentes antivirales de bencimidazol es el documento WO-01/95910. En el mismo, se presenta que los compuestos tienen actividad antiviral, sin embargo con valores de EC₅₀ a lo largo de un amplio intervalo de 0,001 μM a tanto como 50 μM (que normalmente no representan la actividad biológica deseada). Otra referencia, que se refiere a agentes antivirales para VRS de 2-metil-bencimidazol sustituido, en el mismo intervalo de actividades, es el documento WO-03/053344. Otra referencia anterior relacionada en el mismo intervalo de actividades es el documento WO-02/26228 que trata de agentes antivirales de bencimidazolona. Una referencia sobre relaciones estructura-actividad, con respecto a la inhibición de VRS, de compuestos de bencimidazol sustituidos en 5 es Kuo-Long Yu y cols., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 1133 - 1137, Kuo-Long Yu y cols., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 895 - 901, y X.A. Wang y cols., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592 - 4598.

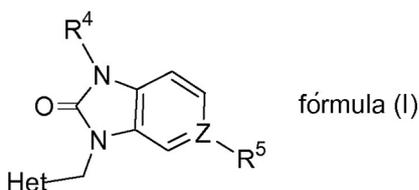
40 El documento WO-2004/069256 divulga 2-cianopirrollopirimidinas como inhibidores de captepsina K o S útiles en el tratamiento de diversos trastornos dolorosos. El documento WO-2008/147697 divulga derivados de bencimidazol como inhibidores de quimasa.

45 Los documentos WO-2012/080446, WO-2012/080447, WO-2012/080449, WO-2012/080450 y WO-2012/080481 presentados todos el 16 de diciembre de 2011 y publicados el 21 de junio de 2012 divulgan derivados de bencimidazol que tienen actividad antiviral contra el virus respiratorio sincicial.

5 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antiviral. Particularmente, se desearía proporcionar nuevos fármacos que tuvieran actividad inhibidora de la replicación de VRS. Además, se desearía recuperar estructuras de compuestos que permitieran obtener actividades biológicas antivirales del orden de magnitud en las regiones más potentes de la técnica anterior (es decir, en la parte inferior del susodicho intervalo de hasta 50 μM), y preferiblemente a un nivel de casi el más activo, más preferiblemente de una actividad aún mayor, que los compuestos divulgados en la técnica. Un desea adicional es encontrar compuestos que tengan una actividad antiviral oral.

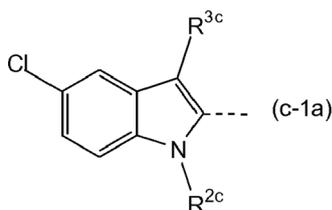
Sumario de la invención

10 A fin de dirigirse mejor a uno o más de los deseos anteriores, la invención, en un aspecto, presenta compuestos antivirales representados por la fórmula (I),



y formas estereoisómeras de los mismos, en donde

15 Het es un heterociclo que tiene la fórmula (c-1a)



R^{3c} es H;

R^{2c} es $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m-\text{R}^{10c}$ en donde R^8 y R^9 son cada uno H, m es 3 y R^{10c} representa CN o SO_2CH_3 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo;

20 el arilo es fenilo sustituido con dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄;

cada uno de R^8 y R^9 se elige independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₇;

Z es N y R^5 está ausente;

y las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos precedentes para el uso en el tratamiento de infecciones por VRS en animales de sangre caliente, preferiblemente seres humanos. En otro aspecto más, la invención presenta un método de tratamiento de infecciones virales por VRS en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como el definido anteriormente. En otro aspecto

30 más, la invención reside en el uso de un compuesto como el definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de infecciones por VRS.

En un aspecto más, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

Descripción detallada de la invención

La invención, en un sentido amplio, se basa en el reconocimiento juicioso de que los compuestos de Fórmula (I) poseen generalmente una interesante actividad inhibidora de VRS. Por otra parte, estos compuestos permiten el acceso a actividades anti-VRS en las regiones superiores (extremo inferior de los valores de EC_{50}) del intervalo disponible en las susodichas referencias. Particularmente, basándose en estos compuestos, se pueden descubrir estructuras moleculares que incluso sobrepasan a los compuestos de referencia en cuanto a las actividades biológicas.

La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares y con referencia a ciertos ejemplos, pero la invención no está limitada a los mismos sino solamente por las reivindicaciones. Cuando se use el término "que comprende" en la descripción y las reivindicaciones presentes, no excluye otros elementos o etapas. Cuando se use un artículo indefinido o definido cuando se haga referencia a un nombre singular, p. ej. "un" o "uno/a", "el/la", este incluye un plural de ese nombre a menos se indique específicamente algo más.

Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, a menos que se indique otra cosa o esté claro a partir del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, de el átomo o radical indicado en la expresión que use "sustituido" se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil desde una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.

Según se usa en la presente, "alquilo $C_1.C_4$ " o "alquilo C_{1-4} " como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo y similares.

Según se usa en la presente, "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.

"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 el alquilo $C_1.C_6$ y heptilo, octilo, nonilo, 2-metilhexilo, 2-metilheptilo, decilo, 2-metilnonilo y similares.

"Alquilo $C_1.C_4$ " o "alcoxi $C_1.C_4$ ", como un grupo o parte de un grupo, define un radical O-alquilo($C_1.C_4$), en el que el alquilo $C_1.C_4$ tiene, independientemente, el significado dado anteriormente.

El término "cicloalquilo C_3-C_7 ", solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de cicloalquilo C_3-C_7 adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término " $-(CR^8R^9)_m-$ " usado en la presente define m repeticiones del subgrupo CR^8R^9 , en donde cada uno de estos subgrupos se define independientemente.

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique otra cosa o esté claro a partir del contexto.

Se debe apuntar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de este resto con la condición de que sea químicamente estable. Radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros a menos que se indique otra cosa. A modo de ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable se presenta más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Anteriormente y posteriormente en la presente, se entiende que el término "compuesto de fórmula (I)" o "compuestos de fórmula (I)" incluye todas las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisómeras" o "formas estereoquímicamente isómeras" se usan intercambiamente anteriormente y posteriormente en la presente.

El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se usa en la anteriormente presente, define todos los posibles compuestos formados por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces pero que

tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables que puedan poseer los compuestos de fórmula (I).

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

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I), bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

10 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o la Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración bien cis o bien trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

20 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica bien mediante R o bien mediante S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden indicar mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan girar la luz polarizada plana.

25 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir asociado con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, aún más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1%, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica a modo de ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica a modo de ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) es específica a modo de ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

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

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

40 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puros.

45 Los racematos diastereómeros de fórmula (I) se pueden obtener separadamente mediante métodos convencionales. Métodos de separación física que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

50 Para algunos de los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisómeras de los mismos, y las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos; y los productos intermedios en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Un experto en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

55 La presente invención también está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que se presentan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes

números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

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

10 Se entiende que las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente comprenden las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que sean capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con este ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico 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.

20 A la inversa, dichas formas salinas ácidas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

25 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas por adición de metal o amina atóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas salinas básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

30 El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

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

Sin apartarse del alcance global de la invención, ciertas realizaciones se analizan con más detalle posteriormente.

40 Por lo tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezcla de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también llamado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto según la Fórmula (I) que contenga al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto se puede marcar con isótopos radiactivos emisores de positrones o partículas gamma. Para técnicas de unión a radioligandos, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección que se va a reemplazar. Para la obtención de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales son producidos por acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min) respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, solo es factible usarlos en instituciones que tengan un acelerador in situ para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos por el experto.

50 En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva son bien entendidos para los expertos en la técnica.

Esquemas sintéticos generales

60 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los métodos descritos posteriormente, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Las materias primas usadas en la presente están disponibles comercialmente o se

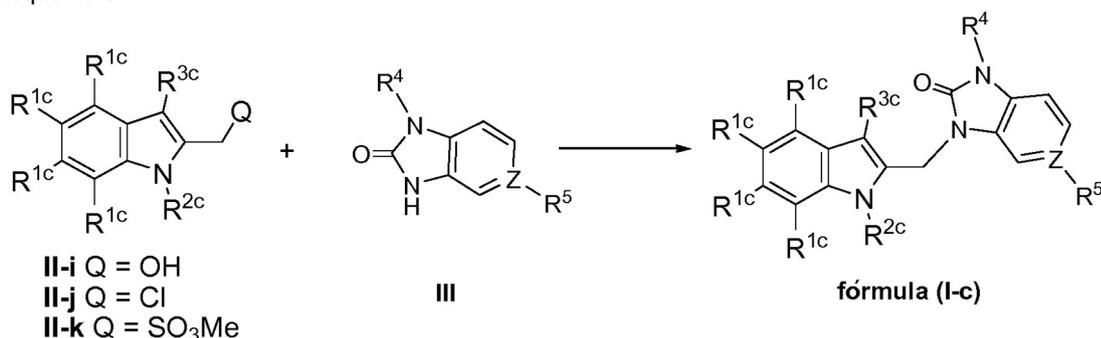
pueden preparar mediante métodos habituales conocidos en la técnica tales como los métodos divulgados en libros de referencia estándar. Métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos posteriormente.

5 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Estos se puede conseguir 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, se pueden preparar según los esquemas de reacción analizados en la presente posteriormente. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se realiza bajo procedimientos estándar, que son conocidos para un químico de experiencia normal.

15 El esquema 6 ilustra un método para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que Het es un heterociclo de fórmula (c), llamado por la presente un compuesto de fórmula I-c, donde R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} , R^4 , R^5 y Z se definen como anteriormente.

20 En referencia al esquema 6, un compuesto de fórmula I-c se puede sintetizar al acoplar un 2-hidroximetilindol de fórmula II-i con una 2-oxo-imidazopiridina sustituida en N^3 o con una 2-oxo-imidazobenceno sustituido en N^3 de fórmula III con un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu que usa azodicarboxilato de diisopropilo y trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Alternativamente, un compuesto de fórmula I-c se puede preparar mediante desplazamiento de Y, que es un haluro, preferiblemente cloro II-j, o un sulfonato tal como mesilato II-k en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

25 Esquema 6

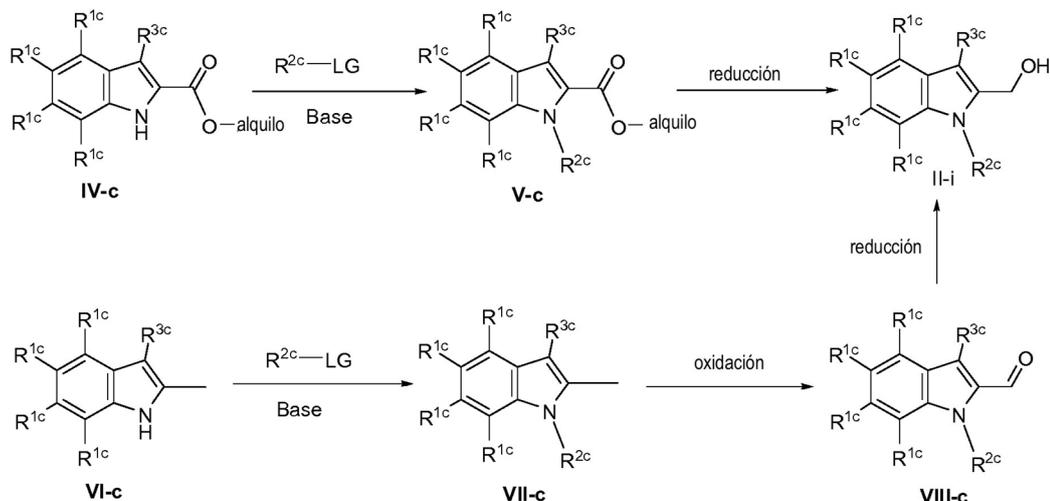


Preparación del compuesto II-i

30 Las materias primas IV-c usadas en esta invención están disponibles comercialmente, o se pueden sintetizar, pero no limitado a, mediante métodos conocidos en la técnica tales como la síntesis de Reissert o la síntesis de Fischer. La reacción de estos indoles con R^{2c} -LG, donde LG es un grupo de salida 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 los productos intermedios V-c (esquema 7). La conversión del éster alquílico de un producto intermedio de fórmula V-c en el alcohol II-i se puede llevar a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF, metanol o etanol.

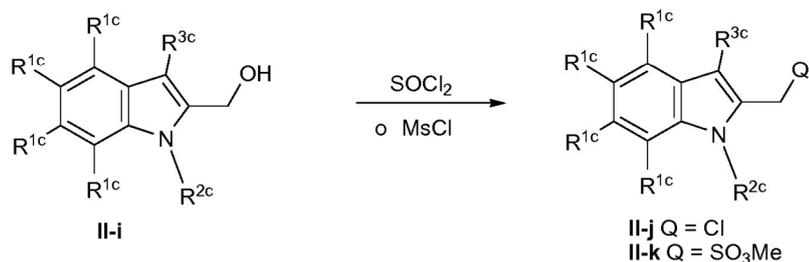
35 Alternativamente, las materias primas VI-c se pueden sintetizar, pero no limitado a, mediante métodos conocidos en la técnica tales como la síntesis de Reissert o la síntesis de Fischer. La reacción de estos indoles con R^{2c} -LG, donde LG es un grupo de salida tal como haluro, preferiblemente bromo, 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 los productos intermedios de fórmula VII-c. La oxidación del metilo con óxido de selenio o dióxido de manganeso en un disolvente adecuado tal como diclorometano o heptano conduce al aldehído VIII-c. La conversión del aldehído VIII-c en el alcohol II-i se puede llevar a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF, metanol o etanol.

Esquema 7



5 El tratamiento del alcohol II-i con cloruro de tionilo proporciona 2-clorometilindol II-j. Alternativamente, el alcohol II-i se puede transformar en el producto intermedio II-k mediante una reacción con cloruro de metanosulfonylo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiltilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano (esquema 8).

Esquema 8



10 Se pueden obtener formas estereoquímicamente isómera puras de los compuestos de fórmula (I) mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.

15 Los compuestos de fórmula (I) que se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en la presente son mezclas generalmente racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereómeras mediante la reacción con un ácido quirral adecuado, respectivamente una base quirral. Dichas formas salinas diastereómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali o ácido. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quirral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizarán mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

30 En un aspecto adicional, la presente invención trata de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente, o un compuesto de cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I) según se especifica en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente sobre, para estabilizar o para reducir una infección viral y en particular infección viral por VRS, en sujetos infectados o sujetos que tienen riesgo de ser infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la

presente, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se especifica en la presente, o de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I) según se especifica en la presente.

5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos se puede formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente
10 aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administrar oralmente, rectalmente, percutáneamente o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o
15 vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser
20 convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a través de inhalación o insuflación oral por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración a través de este modo. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualquier sistema desarrollado para el aporte de soluciones, suspensiones o polvos secos a través de inhalación o insuflación oral es adecuado para la
35 administración de los presentes compuestos.

Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración mediante 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
40 la inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en formas de dosificación unitaria por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada
45 unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, supositorios, bolsitas de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

50 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones virales tratables usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen las infecciones provocadas por orto- y paramixovirus y en particular por virus respiratorio sincicial (VRS) humano y bovino. Un número de los compuestos de esta invención son además activos contra cepas mutadas de VRS. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad,
55 incluyendo una semivida, AUC y valores máximos aceptables y careciendo de fenómenos desfavorables tales como un comienzo rápido y una retención tisular insuficientes.

La actividad antiviral in vitro contra VRS de los presentes compuestos se probó en una prueba como la descrita en la parte experimental de la descripción, y también se puede demostrar en un ensayo de reducción del rendimiento viral.
60 La actividad antiviral in vivo contra VRS de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de prueba que usa ratas algodoneras según se describe en Wyde y cols. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-VRS, los compuestos de fórmula (I) o cualquier realización de los mismos, y formas estereoisómeras de los mismos, y las sales por adición
65 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos que experimenten una infección viral, particularmente una infección por VRS, 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 sincicial.

5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos se pueden usar como medicamentos. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados viralmente o a sujetos sensibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas a la infección viral, en particular la infección por VRS.

10 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 virales, particularmente una infección por VRS.

15 La presente divulgación se refiere además a 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 VRS, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se especifica en la presente, o de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I), según se especifica en la presente.

20 En general, se contempla que una cantidad diaria antiviralmente eficaz sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como dosificaciones unitarias, por ejemplo, que contienen de 1 a 1.000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

25 La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en la presente son solo pautas.

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

40 La invención se ilustrará posteriormente en la presente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Parte experimental

45 En lo sucesivo en la presente, el término 'eq.' significa equivalente, 'THF' significa tetrahydrofurano, 'Psi' significa libra-fuerza por pulgada cuadrada, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'DMSO' significa dimetilsulfóxido, 'DIEA' significa diisopropiletilamina, 'DIAD' significa azodicarboxilato de diisopropilo, 'HOAc' o 'AcOH' significa ácido acético, 'RP' significa fase inversa, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂' significa complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio con diclorometano, 'TPP' significa trifenilfosfina, '*m*-cPBA' significa ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico, 'Cu(OAc)₂' significa acetato de cobre(II), 'EtOH' significa etanol, 'MeOH' significa metanol, 'MeCN' significa cianuro de metilo, 'CDI' significa 1,1'-carbonildiimidazol, 'KOEt' significa etóxido potásico y 'HPLC' significa cromatografía de líquidos de alta eficacia.

50 LCMS (Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas)

La LCMS se realizó usando cualquiera de los siguientes métodos:

Método general A

55 La medida de LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) ('UPLC' significa cromatografía de líquidos de eficacia ultraalta) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de la columna (graduado a 55°C), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriormente. El flujo procedente de la columna se dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron al barrer de 100 a 1.000 en 0,18 segundos usando un tiempo de espera de 0,02 segundos. El voltaje de

la aguja capilar era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método general B

5 La medida de LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de la columna (graduado a 55°C), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriormente. Todo el flujo procedente de la columna iba hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron al barrer de 120 a 1.000 en 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 3,0 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 150°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

15 Además del método general A: Se llevó a cabo UPLC en fase inversa sobre una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice con puente (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato amónico 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para recorrer una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono era 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 2

25 Además del método general B: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de eficacia ultraalta) en fase inversa sobre una columna Acquity UPLC HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato amónico 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para recorrer una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 0% de A y 100% de B en 2,5 minutos y posteriormente hasta de 5% de A y 95% de B en 0,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 1 µl. El voltaje del cono era 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

NMR

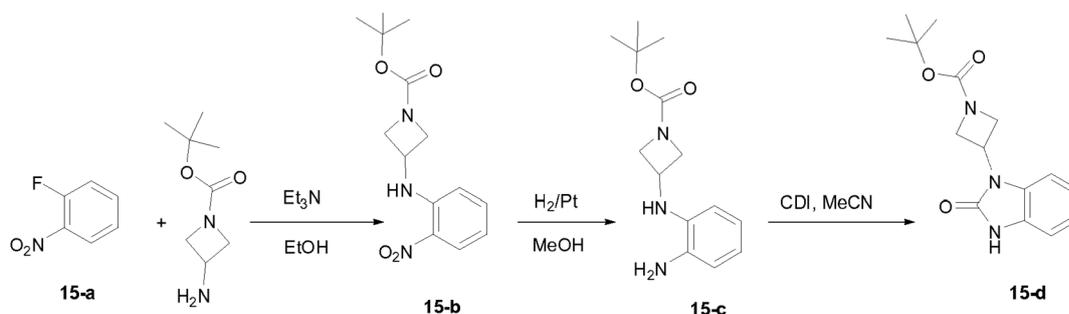
35 Para un número de compuestos, se registraron los espectros de ¹H NMR en un espectrómetro Bruker DPX-400 que funcionaba a 400 MHz o en un Bruker DPX-360 que funcionaba a 360 MHz usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆-sulfóxido) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Puntos de fusión

40 Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p. f.) con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima era 400°C. Los valores son valores máximos.

Síntesis de productos intermedios

45 Todos los productos intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) buscados se sintetizan como se describe en los siguientes esquemas 15 a 22.



50 Esquema 15: síntesis de 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **15-d**

Etapa 1: Síntesis de 3-(2-nitrofenilamino)acetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **15-d**

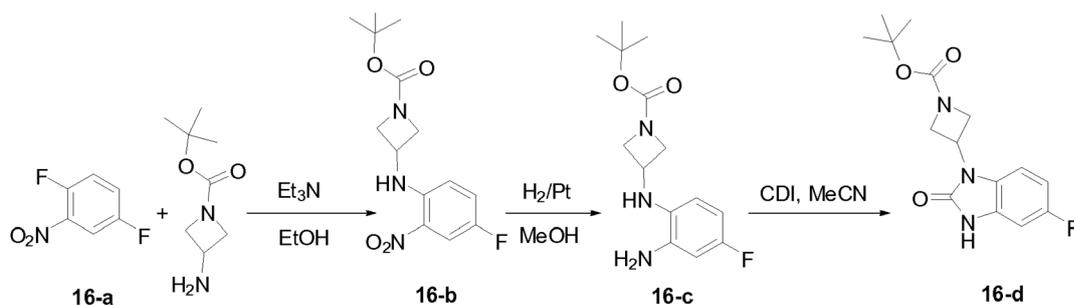
Se añadió gota a gota 3-aminoacetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (23,2 g, 134,708 mmol, 1,1 eq.) a una mezcla de 2-fluoro-2-nitrobenzono, **15-a** (17,278 g, 122,45 mmol, 1 eq.), trietilamina (24,782 g, 244,91 mmol, 2,0 eq.) en etanol (170 ml) a 0°C. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con etanol frío y se secó bajo vacío. Se obtuvieron 22 g del producto intermedio **15-b** (61,5% de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis de 3-(2-aminofenilamino)acetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **15-c**

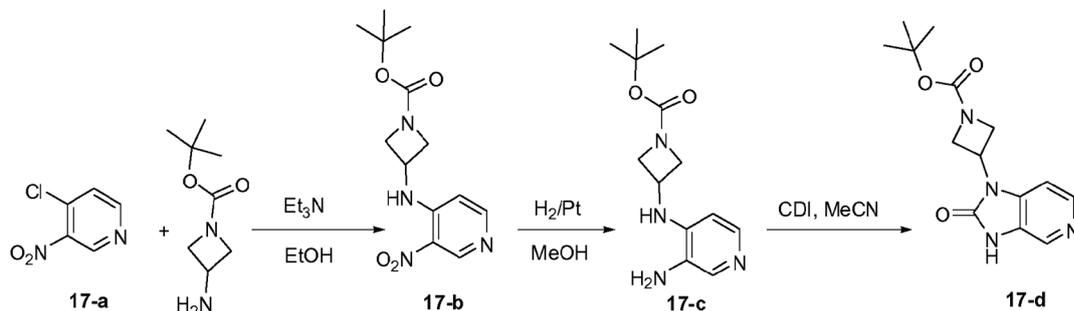
El producto intermedio **15-b** (21,0 g, 71,595 mmol, 1 eq.) en metanol (70 ml), THF (70 ml) y acetato de etilo (70 ml) se hidrogenó [0,35 MPa (50 Psi)] a 50°C con Pt/C (2,1 g) como un catalizador durante 12 horas. Después de la absorción de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto intermedio **15-c** (18 g, Rendimiento 95,5%).

Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona **15-d**

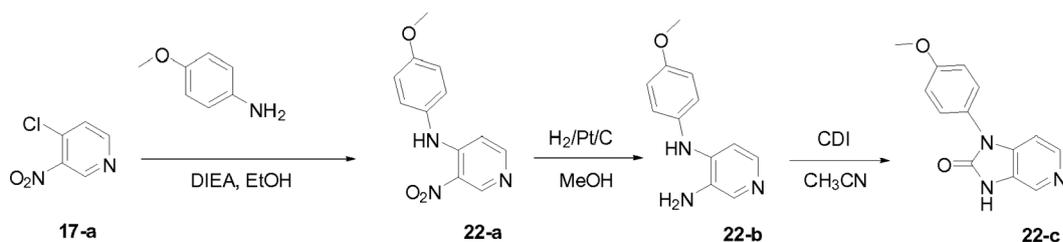
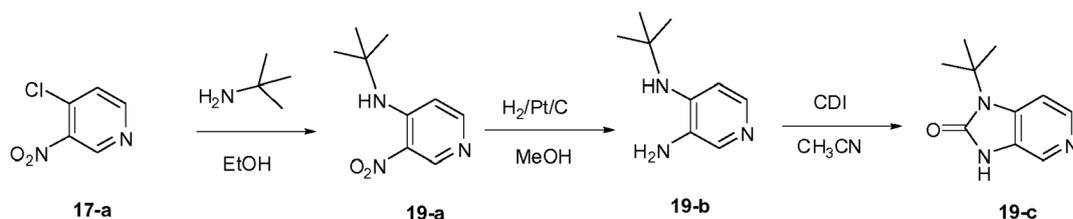
Se añadió carbonildiimidazol (15,517 g, 95,696 mmol, 1,05 eq.) a una solución del producto intermedio **15-c** (24,0 g, 91,139 mmol, 1,0 eq.) en CH₃CN (240 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con CH₃CN (70 ml) para proporcionar el producto intermedio **15-d** del epígrafe como un polvo blanco (19,35 g, 74%).

Esquema 16: síntesis de 3-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **16-d**

El producto intermedio **16-d** se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al del producto intermedio **15-d** usando 1,4-difluoro-2-nitrobenzono **16-a** como materia prima.

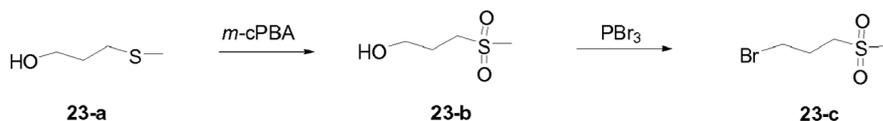
Esquema 17: síntesis de 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **17-d**

El producto intermedio **17-d** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** como materia prima.



Esquema 22: síntesis de 1-(4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **22-c**

El producto intermedio **22-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 4-metoxianilina como materia prima.



5

Esquema 23: síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **23-c**

Etapa 1 : Síntesis de 3-(metilsulfonyl)propan-1-ol **23-b**

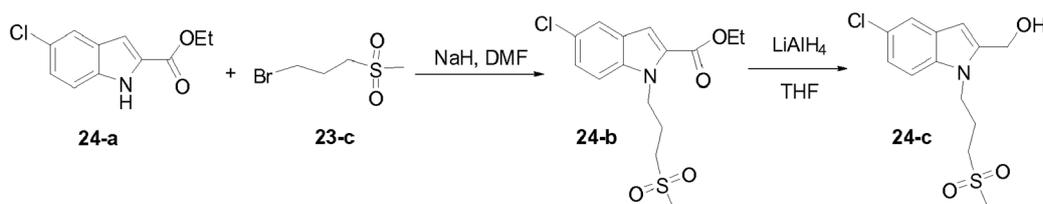
El alcohol **23-a** (200 g, 1.900 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.000 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C . El *m*-CPBA al 85% en agua (970 g, 5700 mmol) se añadió en porciones manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C . Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de un taco de celita. El filtrado se purificó mediante una columna de desarrollo rápido (Eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 y a continuación acetato de etilo:metanol = 10:1) para dar el producto intermedio **23-b** (75 g, 29%).

10

Etapa 2 : Síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **23-c**

El producto intermedio **23-b** (75 g, 543 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (750 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C . Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (53,6 ml, 570 mmol) 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 de hielo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 1.500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el producto intermedio **23-c** del epígrafe (77 g, 71 %). ^1H 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).

15



20

Esquema 24: Síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-il)-metanol **24-c**

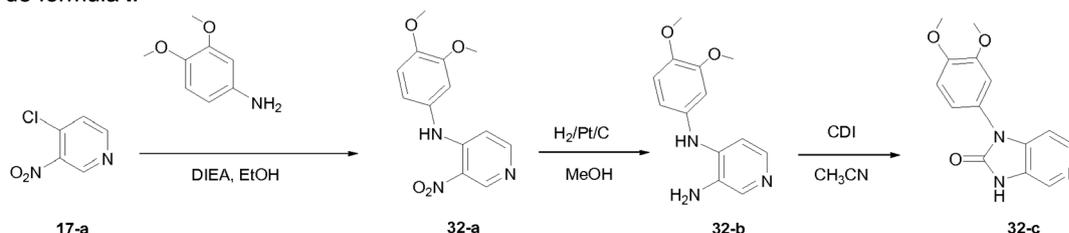
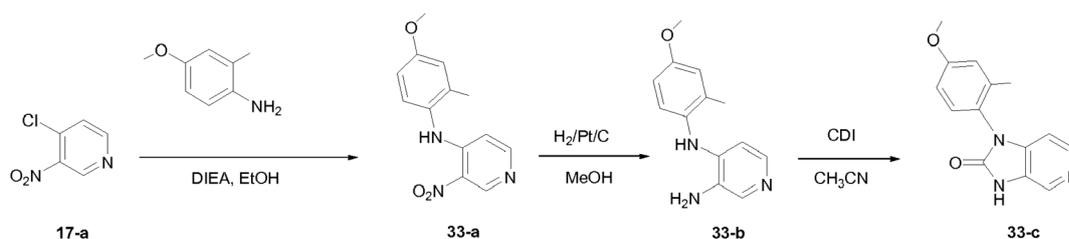
Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **24-b**

Se disolvió 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **24-a** (2,3 g, 8,6 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a continuación se añadió una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (0,52 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió 1-bromo-3-(metilsulfonil)propano **23-c** (2,6 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en solución de hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite pardo el bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para dar el compuesto **24-b** del epígrafe (3,2 g, 96%) como un sólido blanco. *m/z* = 344 (M+H)⁺.

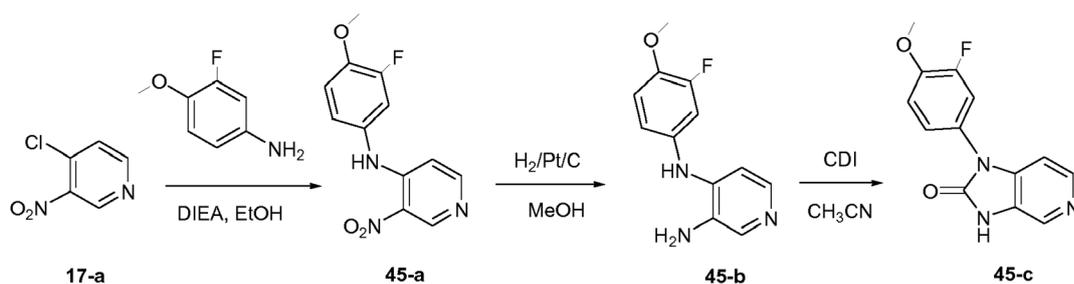
10 Etapa 2: Síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metanol **24-c**

Se añadió a temperatura ambiente hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en THF, 5,2 ml, 10,4 mmol) a una solución del producto intermedio **24-b** (3,2 g, 8,24 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de acetato de etilo y etanol. La mezcla resultante se vertió en solución de hielo/agua y a continuación se filtró sobre celita. 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 MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol como el eluyente. El producto intermedio **24-c** se recogió (2,5 g, 88%) como un sólido blanco. *m/z* = 302 (M+H)⁺.

20 Los siguientes esquemas describían la síntesis de productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula I.

Esquema 32: síntesis de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **32-c**25 El producto intermedio **32-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 3,4-dimetoxianilina como materia prima.Esquema 33: síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **33-c**

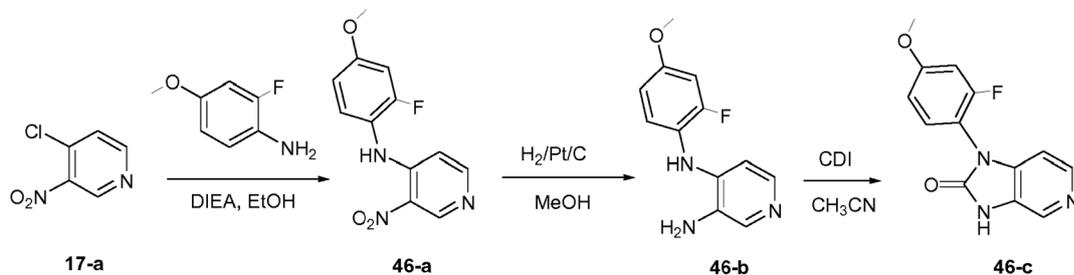
El producto intermedio **33-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 4-metoxi-2-metil-anilina como materia prima.



Scheme 45: synthesis of 1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one **45-c**

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

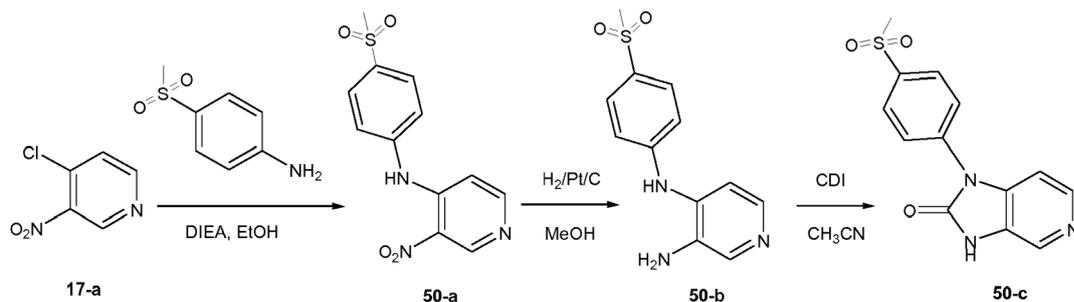
El producto intermedio **45-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 3-fluoro-4-metoxianilina como materia prima.



5

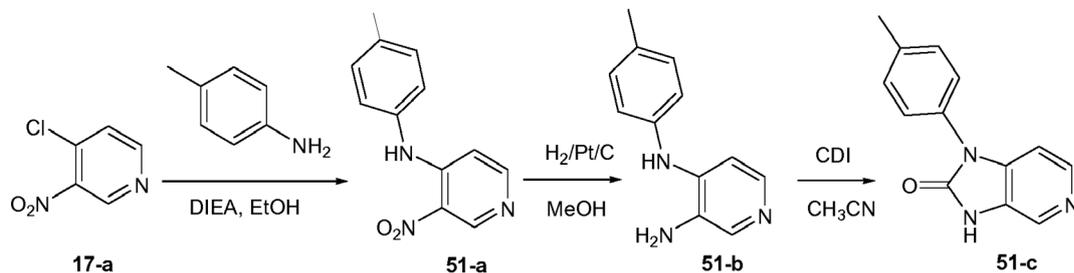
Esquema 46: síntesis de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **46-c**

El producto intermedio **46-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 2-fluoro-4-metoxianilina como materia prima.

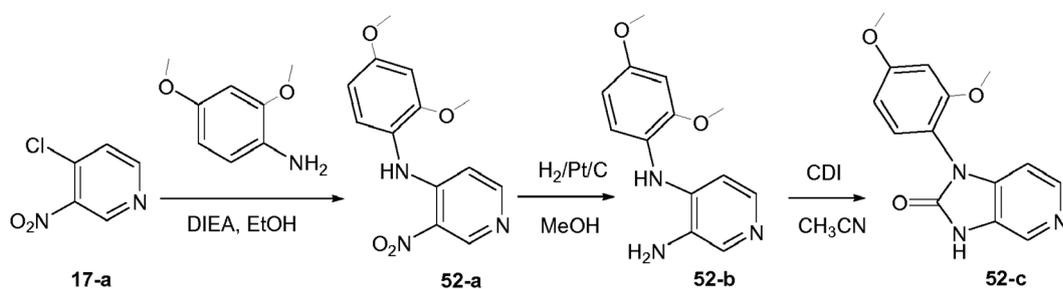


10 Esquema 50: síntesis de 1-(4-metilsulfonyl)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **50-c**

El producto intermedio **50-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 4-(metilsulfonyl)anilina como materia prima.

Esquema 51: síntesis de 1-p-tolil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **51-c**

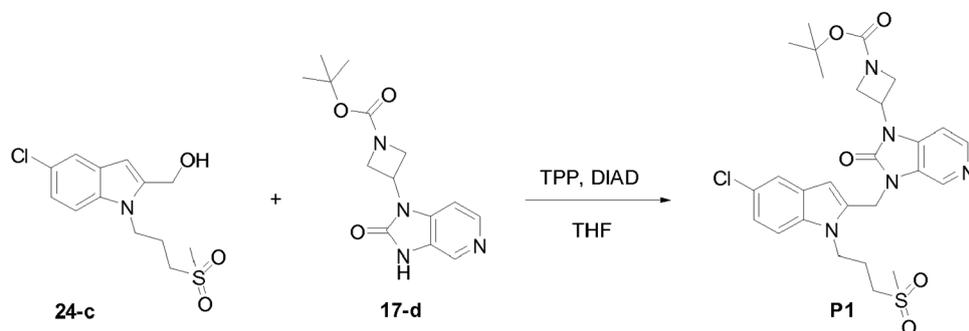
5 El producto intermedio **51-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y p-toluidina como materia prima.

Esquema 52: síntesis de 1-(2,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **52-c**

10 El producto intermedio **52-c** se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para el producto intermedio **15-d** usando 4-cloro-3-nitropiridina **17-a** y 2,4-dimetoxianilina como materia prima

Síntesis de compuestos

Ejemplo 1 (solamente con propósitos de referencia) Una descripción detallada de la síntesis de 3-(3-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P1**), un ejemplo representativo de la invención, se da en el Esquema 25.



15

Esquema 25

20 En un matraz seco de 100 ml, se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) producto intermedio **17-d** (1,9 g, 6,6 mmol), trifenilfosfina (2,08 g, 7,9 mmol, 1,2 eq) y producto intermedio **24-c** (2 g, 6,6 mmol). La solución se puso bajo atmósfera de N₂ y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1,9 ml, 9,9 mmol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna RP Vydac Denali C18 (10 μm, 250 g, 5 cm)

usando una solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua/ CH_3CN como el eluyente. Después de la evaporación y el secado a vacío, se obtenían 963 mg (25%) de un sólido blanco.

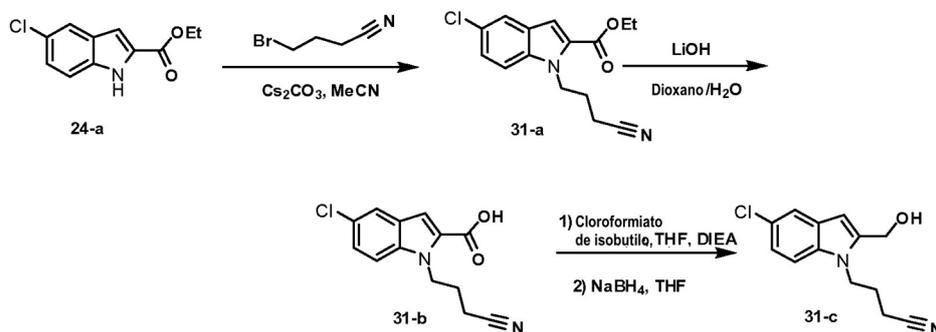
$m/z = 574(\text{M}+\text{H})^+$ (LCMS método 1)

5 PF = 195°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,09 - 3,19 (m, 2 H) 4,22 - 4,44 (m, 6 H) 5,21 - 5,31 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 7,17 (dd, $J=8,80, 1,98$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 2 H) 8,29 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

Ejemplo 14

10 Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-il)butanonitrilo (**P14**)



Esquema 31

Etapa 1: síntesis de 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **31-a**

15 Se disolvió 5-cloroindol-2-carboxilato de etilo **24-a** (33,55 g, 150 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió carbonato de cesio (73,31 g, 225 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió 4-bromobutanitrilo (18,83 ml, 180 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de un período de una hora y se realizó agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo, 43,5 g, se usó como tal en la siguiente etapa, 99% de rendimiento.

20

$m/z = 290(\text{M}+\text{H})^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-carboxílico **31-b**

25 Se disolvió 5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-carboxilato de etilo **31-a** (43,61 g, 149,97 mmol) en 1,4-dioxano (850 ml) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de hidróxido de litio (10,78 g, 450 mmol) en agua destilada (150 ml) y la agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 500 ml de agua y se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (450 ml). El precipitado blanco se separó por filtración y se secó a vacío para dar 39,8 g del producto intermedio **31-b** 100%.

30

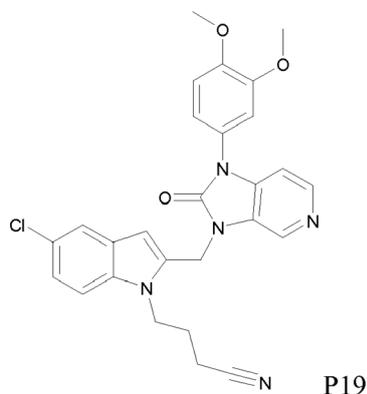
$m/z = 262(\text{M}+\text{H})^+$

Etapa 3: Síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-il)butanonitrilo **31-c**

35 Se disolvieron ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-carboxílico **31-b** (39,4 g, 149,98 mmol) y base de Hunig (51,69 ml, 300 mmol) en tetrahidrofurano (550 ml) y se agitaron a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de isobutilo en tetrahidrofurano (50 ml), la agitación se continuó durante una hora a -10°C y una hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió en porciones borohidruro sódico (17,02 g, 450 mmol) a -10°C y se agitó durante una hora, posteriormente se añadió cuidadosamente agua destilada (200 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otra hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico al 10% en agua y a continuación se extrajo

40

Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo (**P19**)



- 5 El compuesto **P19** se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto **P1** usando el producto intermedio **31-c** y 1-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **32-c** como materia prima.

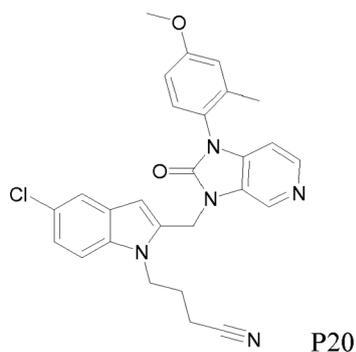
$m/z = 502 (M+1)^+$

- 10 PF = 176,51°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,94 (quin, $J=7,48$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,32 - 4,40 (m, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 5 H) 7,55 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=1,98$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H)

- 15 Ejemplo 20

Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo (**P20**)



- 20 El compuesto **P20** se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto **P1** usando el producto intermedio **31-c** y 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **33-c** como materia prima.

$m/z = 486 (M+1)^+$

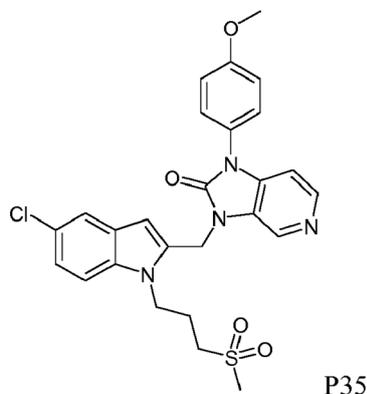
PF=172,59°C

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 2,07 (s, 3 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,26 - 4,42 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 6,76 (d, $J=5,06$ Hz, 1 H) 6,96 (dd, $J=8,69$, 2,75 Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H) 7,17 (dd, $J=8,69$, 2,09 Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=8,58$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=1,98$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H)

- 30

Ejemplo 35

Síntesis de 3-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-indol-2-il)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (**P35**)



- 5 El compuesto **P35** se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto **P1** usando el producto intermedio **24-c** y 1-(4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **22-c** como materia prima.

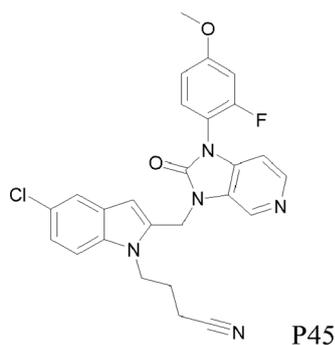
$m/z = 525 (M+1)^+$

- 10 PF = 215°C

^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,94 - 2,10 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,15 (m, $J=15,4$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,43 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,02 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 7,48 - 7,62 (m, 4 H), 8,23 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H)

- 15 Ejemplo 45

Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo (**P45**)



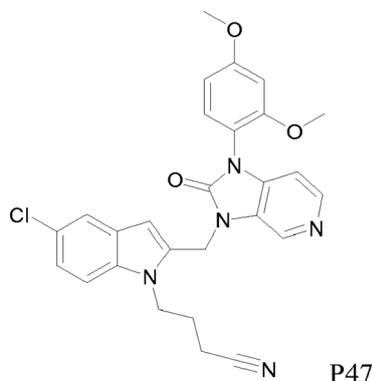
- 20 El compuesto **P45** se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto **P1** usando el producto intermedio **31-c** y 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **46-c** como materia prima.

$m/z = 491 (M+1)^+$

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,79 - 2,03 (m, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,22 - 4,45 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,51 (s, 1 H) 6,91 (d, $J=5,94$ Hz, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 7,54 (d, $J=9,02$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 8,23 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H)

Ejemplo 47

Síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo (**P47**)



- 5 El compuesto **P47** se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto **P1** usando el producto intermedio **31-c** y 1-(2,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **52-c** como materia prima.

$m/z = 503 (M+1)^+$

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 - 2,06 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,19 - 4,47 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 6,70 (dd, $J=8,80, 2,64$ Hz, 1 H) 6,73 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H) 7,16 (dd, $J=8,80, 1,98$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=8,58$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)

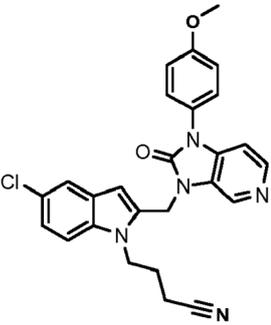
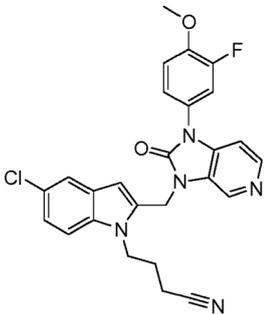
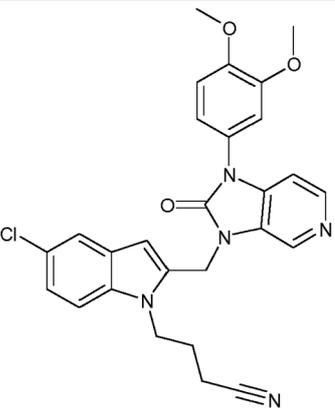
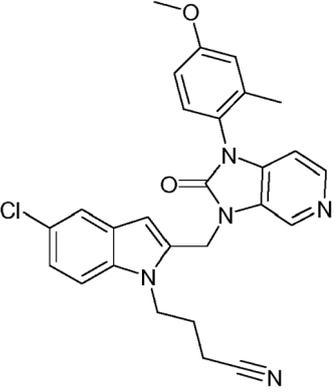
Actividad antiviral

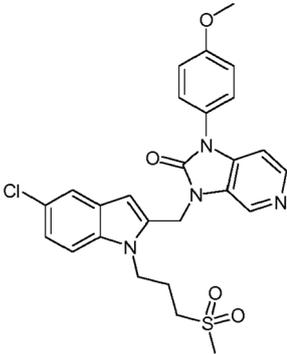
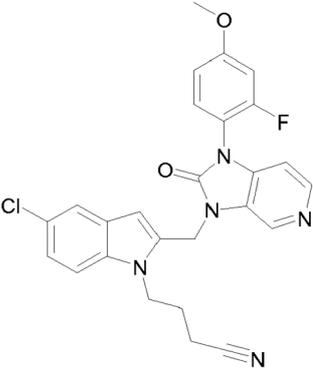
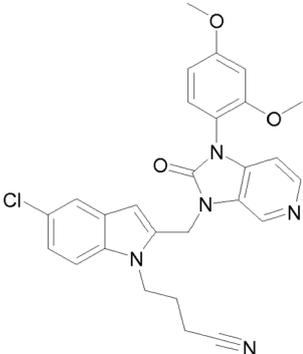
- 15 Placas de microvaloración negras de fondo claro de 96 pocillos (Corning, Ámsterdam, Países Bajos) se cargaron por duplicado usando un sistema robótico adaptado con diluciones de 4 veces en serie de compuesto en un volumen final de 50 μl de medio de cultivo [medio RPMI sin rojo fenol, FBS al 10%, gentamicina al 0,04% (50 mg/ml) y DMSO al 0,5%]. A continuación, se añadieron a cada pocillo 100 μl de una suspensión de células HeLa (5×10^4 células/ml) en medio de cultivo, seguido por la adición de 50 μl de virus rgVRS224 (MOI = 0,02) en medio de cultivo usando un dosificador de múltiples gotas (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). El virus rgVRS224 es un virus manipulado que incluye un gen de GFP adicional (Hallak y cols., 2000) estaba aprobado por el NIH (Bethesda, MD, EE. UU. de A.). Medio, controles infectados por virus y simuladamente se incluyeron en cada prueba. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5%. Tres días después de la exposición al virus, la replicación viral se cuantificó al medir la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM (Tibotec, Beerse, Bélgica). La EC_{50} se definió como la concentración inhibitoria de 50% para la expresión de GFP. En paralelo, los
- 20 compuestos se incubaron durante tres días en un grupo de placas blancas de 96 pocillos (Corning) y la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa se determinó al medir el contenido de ATP de las células usando el estuche ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. La CC_{50} se definió como la concentración de 50% para la citotoxicidad.

30 Referencias

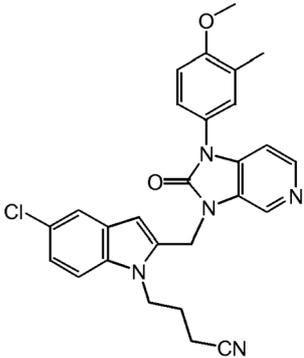
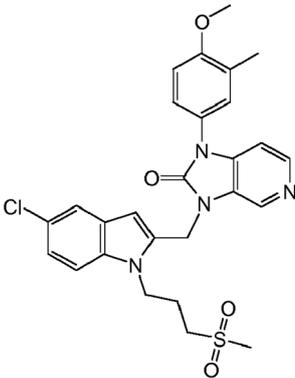
Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peebles ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. J. Virol. 74, 10508-10513 (2000).

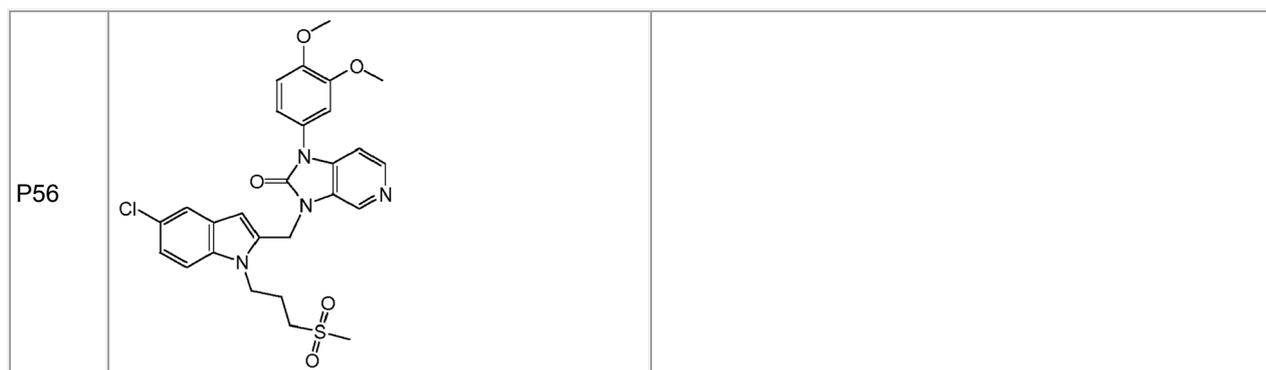
- 35 Los siguientes compuestos se prepararon según los ejemplos de trabajo.

	Estructura	Actividad WT pEC ₅₀	Tox pCC ₅₀
P14		9,4	4,9
P15		9	<4
P19		9,9	<4
P20		9,4	<4

	Estructura	Actividad WT pEC ₅₀	Tox pCC ₅₀
P35		9,5	4,5
P45		9	4,8
P47		8,8	<4

Los siguientes compuestos se pueden preparar según los ejemplos de trabajo:

P54			
P55			



Ejemplos de composición

"Ingrediente activo" (i. a.), según se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoisómera del mismo, o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

10 Se prepara una suspensión para administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Producto inyectable

Se prepara una composición parenteral al agitar 1,5% (peso/volumen) de ingrediente activo en solución de NaCl al 0,9% o en propilenglicol al 10% en agua.

4. Pomada

Ingrediente activo	5 a 1.000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina filante	15 g
Agua	hasta 100 g

15

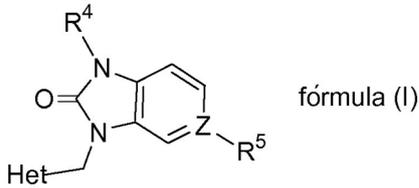
En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

20

Variaciones razonables no se deben considerar un alejamiento del alcance de la invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas. Será obvio que la invención así descrita puede ser variada de muchos modos por los expertos en la técnica, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

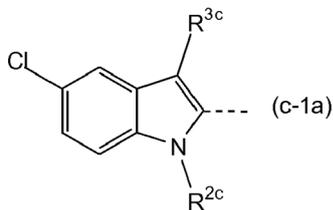
1. Un compuesto fórmula (I),



5

o una forma estereoisómera del mismo, en donde

Het es un heterociclo que tiene la fórmula (c-1a)



R^{3c} es H;

10 R^{2c} es -(CR⁸R⁹)_m-R^{10c} en donde R⁸ y R⁹ son cada uno H, m es 3 y R^{10c} representa CN o SO₂CH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo;

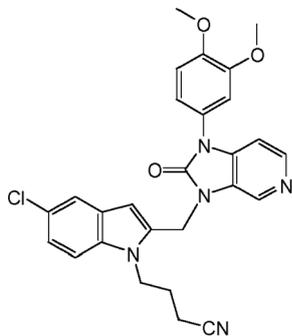
el arilo es fenilo sustituido con dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄;

cada uno de R⁸ y R⁹ se elige independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₇;

15 Z es N y R⁵ está ausente;

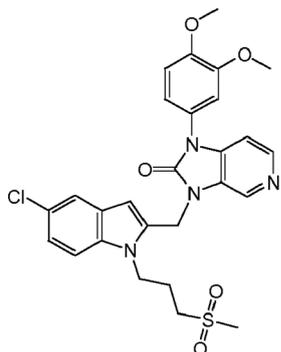
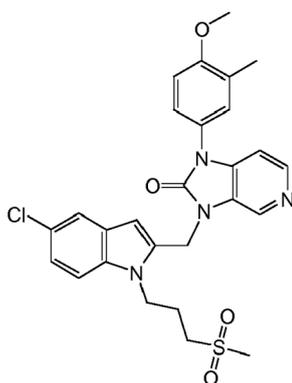
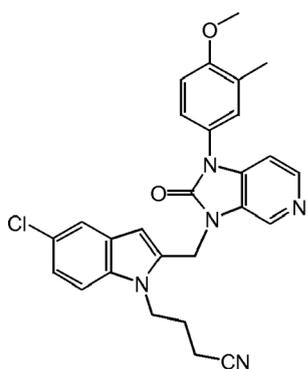
o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



20

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es

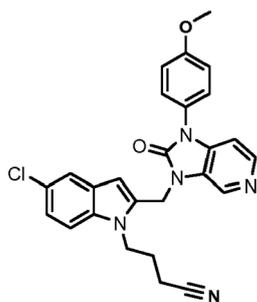


4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso como un medicamento.

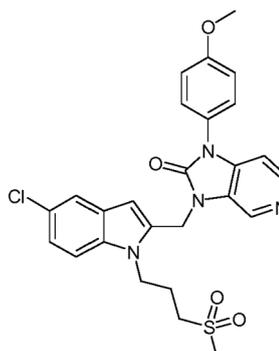
5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en el tratamiento de una infección por virus respiratorio sincicial.

7. Un compuesto seleccionado de



o



o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, para el uso como un medicamento.

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 7.

10. Un compuesto según la reivindicación 7, para el uso en el tratamiento de una infección por virus respiratorio sincicial.