

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 995**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2015 PCT/EP2015/057949**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15158653**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2015 E 15714532 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3131905**

54 Título: **Compuestos de espirourea como compuestos antivirales para RSV**

30 Prioridad:

14.04.2014 EP 14164596

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

29.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HU, LILI;
DEMIN, SAMUËL, DOMINIQUE;
VENDEVILLE, SANDRINE, MARIE, HELENE;
TAHRI, ABDELLAH y
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 669 995 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

Compuestos de espirourea como compuestos antivirales para RSV

Campo de la invención

5 La invención trata de nuevos compuestos acetidinílicos o piperidinílicos de espirourea sustituidos que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibidora en la replicación del virus respiratorio sincitial (RSV). Trata además de la preparación de estos nuevos compuestos, de composiciones que comprenden estos compuestos y de los compuestos para el uso en el tratamiento de la infección por virus respiratorio sincitial.

Antecedentes

10 El RSV o virus respiratorio sincitial humano es un virus de ARN grande, miembro de la familia de 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 principal causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior durante la lactancia y la niñez. Más de la mitad de los lactantes se encuentran con el RSV en su primer año de vida, y casi todos en los dos primeros años. La infección en niños pequeños puede provocar daño pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a una enfermedad pulmonar crónica en la vida posterior (sibilancia crónica, asma). Los niños mayores y los adultos a menudo sufren un (fuerte) resfriado común durante la infección por RSV. En la vejez, de nuevo se incrementa la sensibilidad, y el RSV se ha relacionado con un número de epidemias de neumonía en la vejez que dan 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 RSV procedente del mismo subgrupo al siguiente invierno. Así, la reinfección con RSV es 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 RSV. Un primero es la ribavirina, un análogo nucleosídico, que proporciona un tratamiento en aerosol para la infección grave por RSV en niños hospitalizados. La vía de administración en aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y el límite de eficacia muy variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® (RSV-IG) y Synagis® (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a ser usados de un modo preventivo. Ambos son muy costosos, y requieren administración parenteral.

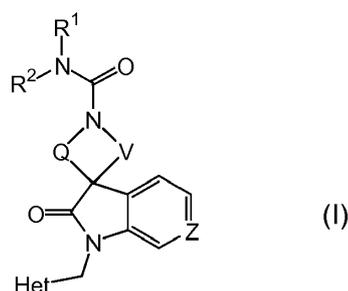
30 Otros intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra RSV se han encontrado sin éxito hasta ahora. Las vacunas inactivadas no protegían contra la enfermedad y de hecho en algunos casos potenciaban la enfermedad durante una infección posterior. Las vacunas vivas atenuadas se han probado con éxito limitado. Claramente, hay una necesidad de un fármaco atóxico eficaz y fácil de administrar contra la replicación de RSV. Se preferiría particularmente proporcionar fármacos contra la replicación de RSV que se pudieran administrar oralmente.

35 Compuestos que exhiben actividad inhibidora de RSV se divulgan en los documentos WO-2012/080446, WO-2012/080447, WO-2012/080449, WO-2012/080450, WO-2012/080451, WO-2013/068769 y WO-2014/060411.

40 El documento WO-2004/069256 divulga 2-cianopirrolpirimidinas y el documento WO-2004/076455 divulga 2-cianopirrolpirimidinas sustituidas con espiro como inhibidores de cathepsina K o S útiles en el tratamiento de diversos trastornos dolorosos. Teno N. y cols. en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 17, 6096 - 6100 (2007) y Teno N. y cols. en J. Med. Chem., vol. 51, 5459 - 5462 (2008) divulgan 2-cianopirrolpirimidinas como inhibidores de cathepsina K.

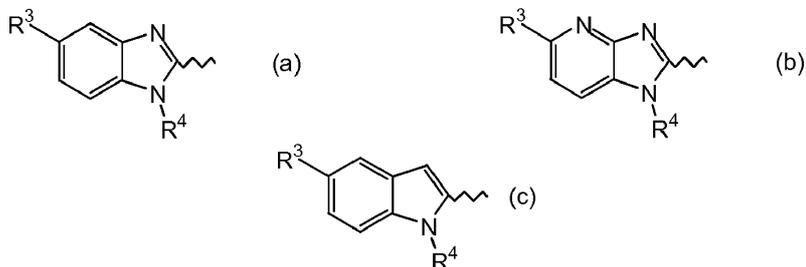
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I),



incluyendo cualquier forma estereoisómera del mismo, en donde

Het es un resto heterocíclico de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b) o (c):



Q es CH₂ o CH₂CH₂;

10 V es CH₂ o CH₂CH₂;

Z es CH o N;

15 R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo; Het¹; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, hidroxilo, polihalo-alquilo(C₁₋₄), NR⁵R⁶, Het², cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo;

en donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es halo;

25 R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷;

m es un número entero de 2 a 4;

R⁷ es halógeno, CN, CF₃ o SO₂CH₃; y

30 Het¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino o tetrahidropirano; en donde Het¹ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₄)-carbonilo;

Het² es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperacino, morfolino o tetrahidropirano; en donde Het² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o polihalo-alquilo(C₁₋₄);

35 o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según se usa en las definiciones precedentes:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;

40 - alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;

- se entiende que alquilo C₁₋₆ incluye alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;

- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

45 - polihalo-alquilo(C₁₋₄) se define como alquilo C₁₋₄ polihalosustituido, en particular alquilo C₁₋₄ (según se define anteriormente en la presente) sustituido con de 2 a 6 átomos de halógeno tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares

Se entiende que el término "compuestos de la invención", según se usa en la presente, incluye los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

50

Según se usa en la presente, cualquier fórmula química con enlaces mostrados solamente como líneas sólidas y no como enlaces en forma de cuña sólida o en forma de cuña discontinua, o indicados de otro modo para tener una configuración particular (p. ej. R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

5 Anteriormente y posteriormente en la presente, se entiende que los términos "compuesto de fórmula (I)" y "productos intermedios de síntesis de fórmula (I)" incluyen los estereoisómeros de los mismos y las formas tautómeras de los mismos.

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

15 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención bien como estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros. 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 cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados 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 El significado de todos esos términos, es decir enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, es conocido para el experto.

25 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica bien por R o bien por S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden indicar mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacen girar luz polarizada plana. A modo de ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden indicar mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacen girar luz polarizada plana. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir está 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 estereoisómeros. 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) se especifica, 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. Estas formas, en la medida que puedan existir, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula (I) anterior, están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

45 Resulta que un solo compuesto puede existir en forma tanto estereoisómera como tautómera.

50 Se entiende que las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente comprenden las formas de sal por adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estas 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 ácido bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

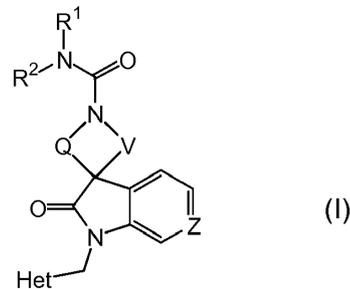
55 A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se usa en la presente para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua o etanol. El término 'hidrato' se usa cuando dicho disolvente es agua.

65 Compuestos de fórmula (I) interesantes son los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

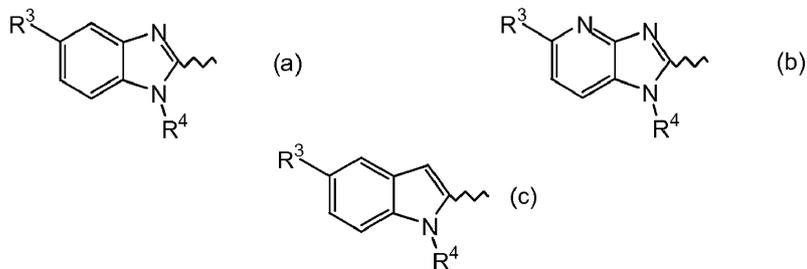
- a) Het es de fórmula (a); o
 b) Het es de fórmula (b); o
 c) Het es de fórmula (c); o
 d) Q es CH₂ y V es CH₂; o
 5 e) Q es CH₂CH₂ y V es CH₂CH₂; o
 f) R³ es cloro; o
 g) R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷ en donde m es 3 y R⁷ es SO₂CH₃; o
 h) R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷ en donde m es 3 y R⁷ es CN; o
 i) R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷ en donde m es 3 y R⁷ es CF₃; o
 10 j) R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷ en donde m es 4 y R⁷ es halo; o
 k) R¹ es alquilo C₁₋₆ y R² es hidrógeno; o
 l) R¹ es Het¹ y R² es hidrógeno; o
 m) R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo y R² es hidrógeno.

15 En una primera realización, la presente invención trata de compuestos de fórmula (I)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

20 Het es un resto heterocíclico de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b) o (c):



- 25 Q es CH₂ o CH₂CH₂;
 V es CH₂ o CH₂CH₂;
 30 Z es CH o N;

R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo; Het¹; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, polihalo-alquilo(C₁₋₄), NR⁵R⁶ o Het²;

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ y R⁶ es alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es cloro;

R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷;

m es un número entero de 2 a 4;

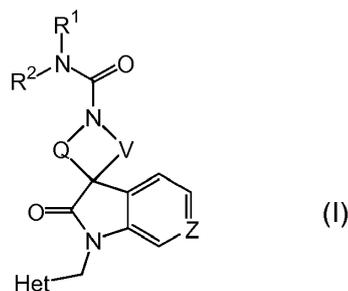
R⁷ es halógeno, CN, CF₃ o SO₂CH₃; y

Het¹ es piperidinilo o tetrahidropiranilo; en donde Het¹ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, CF₃ o alquilo(C₁₋₄)-carbonilo;

Het² es morfolinilo;

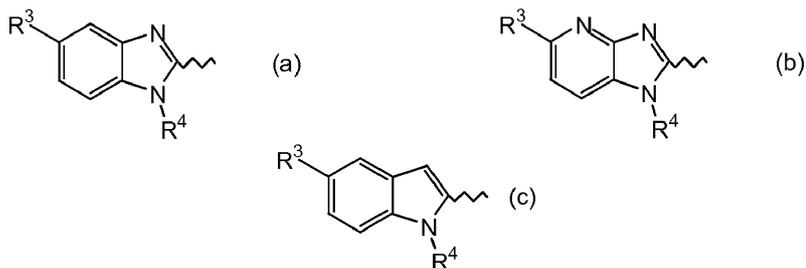
o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una segunda realización de la presente invención trata de compuestos de fórmula (I)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

Het es un resto heterocíclico de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b) o (c):



Q es CH₂ o CH₂CH₂;

V es CH₂ o CH₂CH₂;

Z es CH o N;

R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo; Het¹; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, polihalo-alquilo(C₁₋₄), NR⁵R⁶ o Het²;

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ y R⁶ es alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es cloro;

R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷;

ES 2 669 995 T3

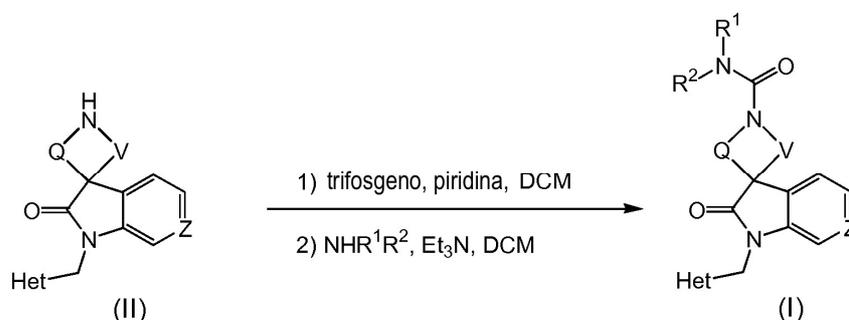
- m es un número entero de 2 a 4;
- R⁷ es halógeno, CN, CF₃, o SO₂CH₃; y
- 5 Het¹ es piperidinilo o tetrahidropiranilo; en donde Het¹ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, CF₃CH₂ o alquilo(C₁₋₄)-carbonilo;
- Het² es morfolinilo;
- 10 o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Un primer grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂ y Z es CH.
- 15 Un segundo grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂ y Z es CH.
- Un tercer grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂ y Z es N.
- 20 Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂ y Z es N.
- Un 5º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂, Z es CH y Het es (a).
- 25 Un 6º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂, Z es CH y Het es (a).
- 30 Un 7º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂, Z es N y Het es (a).
- Un 8º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂, Z es N y Het es (a).
- 35 Un 9º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂, Z es CH y Het es (b).
- Un 10º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂, Z es CH y Het es (b).
- 40 Un 11º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂, Z es N y Het es (b).
- 45 Un 12º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂, Z es N y Het es (b).
- Un 13º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂, Z es CH y Het es (c).
- 50 Un 14º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂, Z es CH y Het es (c).
- Un 15º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂, V es CH₂, Z es N y Het es (c).
- 55 Un 16º grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂, Z es N y Het es (c).
- 60 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los esquemas de reacción analizados en la presente 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.
- 65

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales muy conocidos por el experto.

5 A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes de los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se efectúa mediante procedimientos estándar, que son conocidos por un químico de experiencia normal.

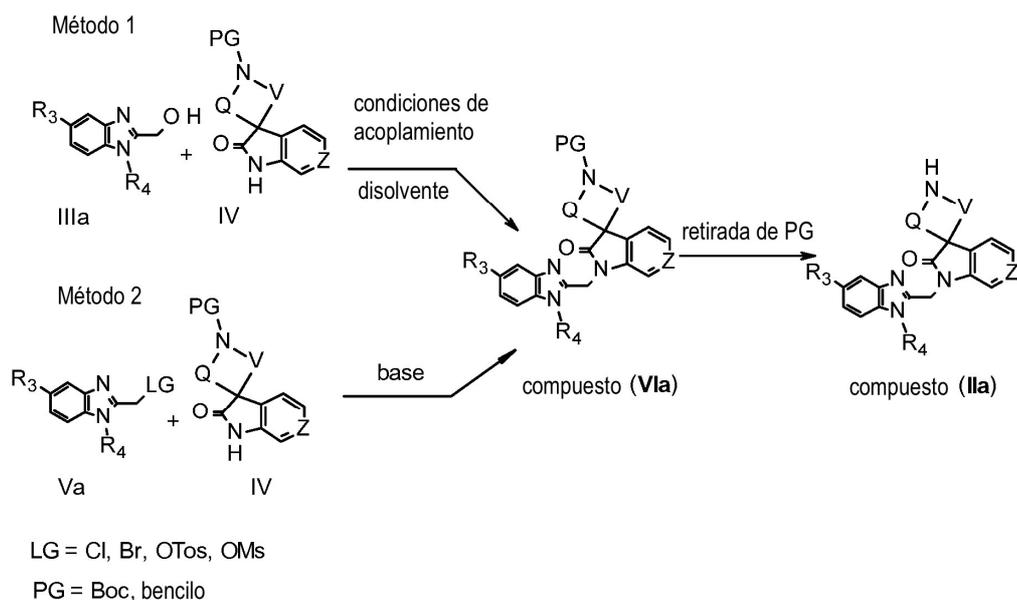
10 Los siguientes esquemas son ejemplares de los procedimientos para elaborar compuestos de fórmula (I). En los esquemas posteriores, los números usados, incluyendo los números de I a XXXV, se usan por comodidad para indicar las fórmulas en los esquemas.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar, a modo de ejemplo, a partir del producto intermedio (II), usando un método conocido de formación de ureas. Esto incluye, pero no se limita a, la reacción del producto intermedio (II) con un isocianato, o usar un agente de carbonilación tal como trifosgeno, fosgeno, CDI, S,S-dimetilditiocarbonato, seguido por la adición de una amina NHR^1R^2 , en presencia de una base si es apropiado. En el esquema 1, un producto intermedio (II) se hace reaccionar con trifosgeno en presencia de una base, por ejemplo piridina, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, para dar el producto intermedio de cloroimidato. La reacción de este
20 producto intermedio con una amina mono- o disustituida, en presencia de una base, tal como trietilamina, o una base de Hunig, da el compuesto (I).



Esquema 1: síntesis general de compuestos de fórmula (I)

25 Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden sintetizar, a modo de ejemplo, usando uno de los métodos mostrados en el Esquema 2. En general, un alcohol (IIIa) o derivado (Va) se acopla con un derivado de oxindol (IV) dando como resultado derivados de fórmula (VIa), en la que el grupo protector PG se puede retirar usando procedimientos conocidos en la técnica, para dar el compuesto (IIa). A modo de ejemplo, cuando PG es un grupo *terc*-butiloxi (grupo Boc), se puede retirar en condiciones ácidas, usando ácido trifluoroacético en diclorometano, o HCl en un disolvente orgánico adecuado. Cuando PG es bencilo, se puede retirar mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo.

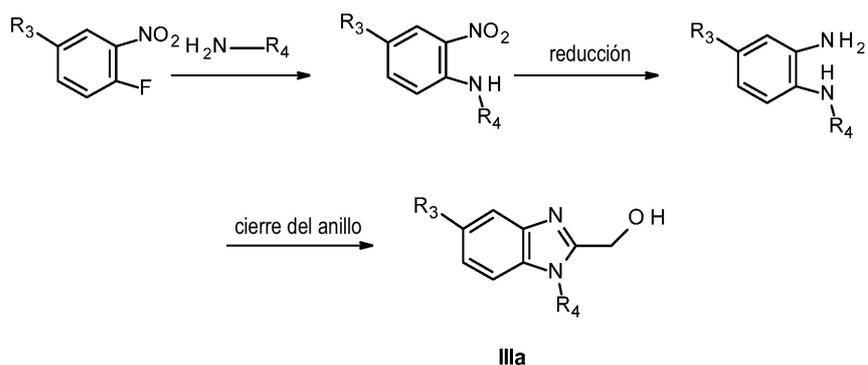


Esquema 2: síntesis general de compuestos de fórmula (IIa)

5 Para el método 1, un ejemplo de "condiciones de acoplamiento" adecuadas para hacer reaccionar (IIIa) con (IV) para formar compuestos de fórmula (VIa) es una reacción de Mitsunobu, en la que PG es un grupo protector adecuado, tal como, pero no limitado a, p. ej., Boc o bencilo. Un disolvente adecuado para este tipo de reacción es THF (tetrahidrofurano).

10 Alternativamente, un compuesto (Va) en el que LG es un grupo de salida, tal como haluro, preferiblemente cloro, o sulfonato, se puede hacer reaccionar con (IV) a través de una reacción de acoplamiento mediada por base (método 2). Posibles bases para efectuar esta reacción son K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , trietilamina, hidruro sódico. Un disolvente adecuado para este tipo de acoplamiento mediado por base es DMF (dimetilformamida) o THF (tetrahidrofurano).

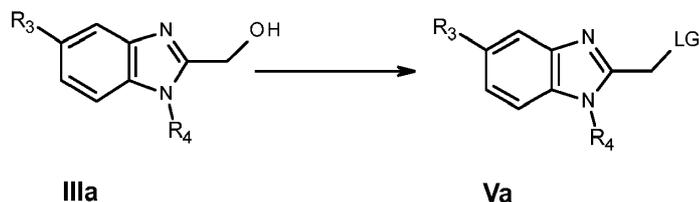
Los compuestos de fórmula (IIIa) se pueden preparar generalmente según se representa en el esquema 3.



Esquema 3: síntesis general de compuestos (IIIa)

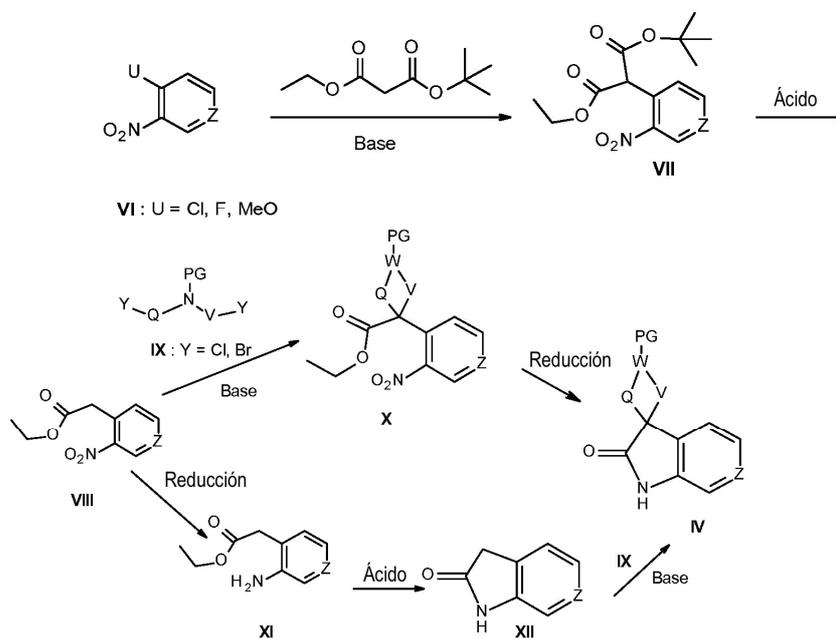
En general, los compuestos de fórmula (Va) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IIIa) usando reactivos como SOCl_2 , PBr_3 , *p*-TsCl o MsCl.

20



Esquema 4: síntesis general de compuestos (Va)

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar según se representa en el Esquema 5.

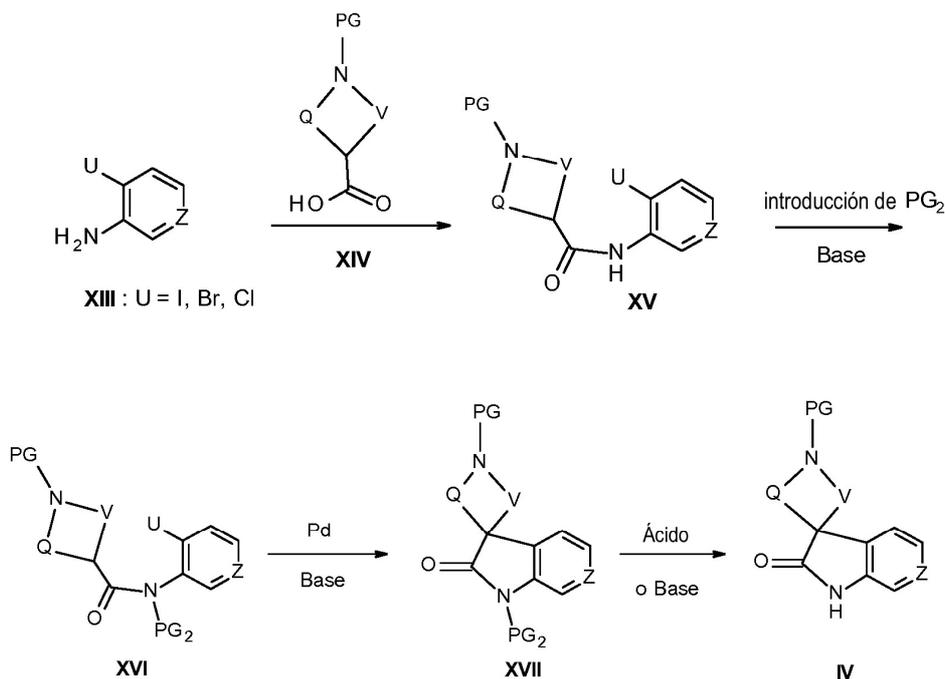


5

Esquema 5: síntesis general de compuestos (IV)

La síntesis de derivados de espiro-2-oxo-indol y derivados de espiro-2-oxo-azaindol se muestra en el esquema 5. El desplazamiento de (U), que es un haluro, preferiblemente flúor, o un grupo alquiloxi, preferiblemente metoxi, de la nitropiridina o del nitroarilo de fórmula (VI) con etilmalonato de *tert*-butilo, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, en presencia de una base tal como hidróxido sódico o carbonato potásico, da un compuesto de fórmula (VII). El tratamiento del compuesto (VII) con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico seco da el compuesto (VIII). El último se puede transformar en el compuesto (X) mediante una condensación con un bishalocompuesto (IX), preferiblemente bromo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico y similares, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o similares. La reducción del grupo nitro del compuesto (X), cuando se realiza de un modo estequiométrico usando hierro en presencia de cloruro amónico o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado, da directamente el compuesto (IV).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (VIII) se puede reducir en primer lugar de un modo catalítico usando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, para dar el compuesto (XI). El último se puede transformar en el compuesto (XII) en condiciones ácidas usando ácido clorhídrico o similares en disolventes adecuados tales como alcoholes, por ejemplo isopropanol. La condensación del compuesto (XII) con un bishalocompuesto (IX), preferiblemente cloro o bromo, se realiza en presencia de una base inorgánica adecuada tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico o similares, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o similares, o usando una base orgánica tal como hexametildisilazida sódica (NaHMDS) o bases de alquil-litio, p. ej. *n*BuLi, en disolventes adecuados tales como THF o éter, para dar el compuesto (IV).



Esquema 6: síntesis general de compuestos (IV)

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar, pero sin limitarse a, mediante los procedimientos generales ilustrados por el esquema 6.

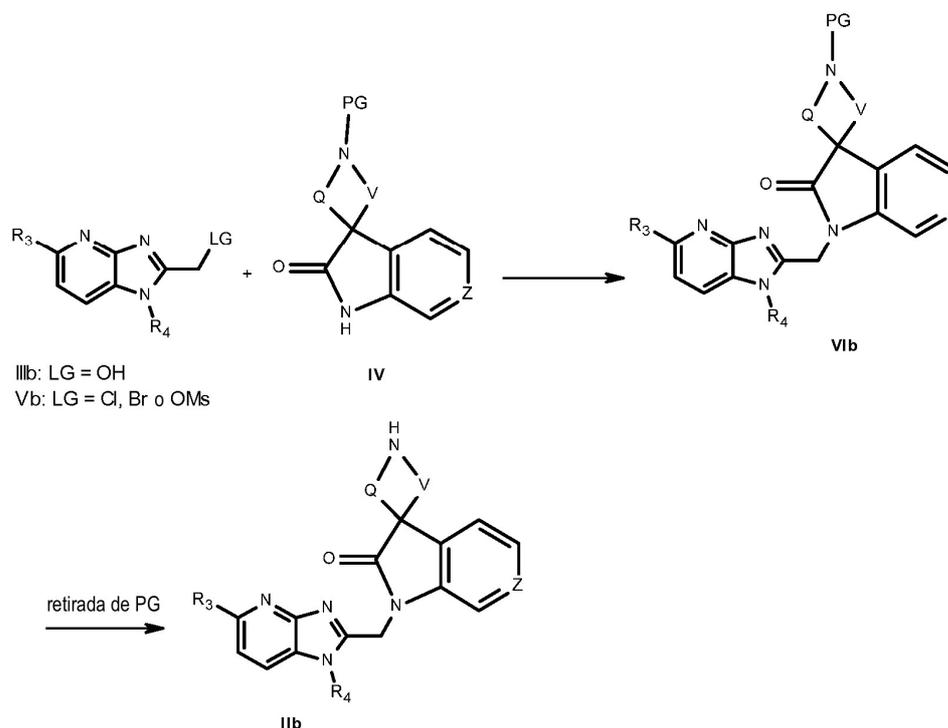
10 La materia prima (XIII) puede estar disponible comercialmente o se puede preparar usando procedimientos conocidos en la técnica. El ácido (XIV) se puede activar como la amida de Weinreb usando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos, p. ej. EDCI/HOBT, HATU, DCC, etc. Una vez que el ácido se activa como el éster o la amida de Weinreb, la anilina (XIII) se puede añadir para convertirlo en el compuesto (XV).

15 La introducción del grupo protector PG2 en el compuesto (XV), seleccionándose PG2 de parametoxibencilo, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, mesilo o tosilo, se puede conseguir en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, y da el compuesto (XVI). El compuesto (XVII) se preparó según el procedimiento presentado en Lee, S. y J. F. Hartwig (2001). J. Org. Chem. 66(10): 3402-3415. El desplazamiento de (U), que es un halo, preferiblemente bromo, usando acetato de paladio (II) como catalizador en presencia de una base tal como *tert*-butóxido potásico y un ligando tal como triciclohexilfosfeno en un disolvente tal como 1,4-dioxano da el compuesto (XVII). La retirada del grupo protector en el compuesto (XVII) se puede realizar usando procedimientos conocidos en la técnica que dan el compuesto (IV).

20 El esquema 7 ilustra un método para la preparación de compuestos de fórmula (IIb), donde R³, R⁴, Q, V, Z y PG se definen como anteriormente.

25 En referencia al esquema 7, un compuesto de fórmula (VIb) se puede sintetizar al acoplar 2-hidroximetilimidazopiridinas (IIIb) con espirooxindol o espirooxazaindol (IV) en un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu que usa por ejemplo dicarboxilato de azadiisopropilo y trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Alternativamente, el compuesto de fórmula (VIb) se puede preparar mediante el desplazamiento de (LG) en el compuesto (Vb), donde LG es un grupo de salida, que es un haluro, preferiblemente cloro, o un sulfonato tal como mesilato, en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. La retirada del grupo protector en el compuesto (VIb) se puede realizar usando procedimientos conocidos en la técnica que dan el compuesto (IIb).

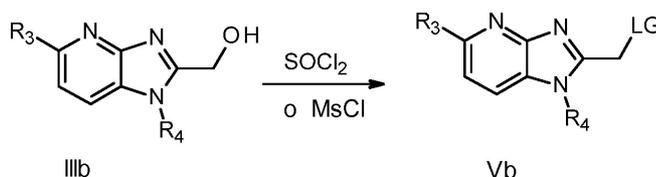
30



Esquema 7: preparación del compuesto (IIb).

El tratamiento del alcohol (IIIb) con cloruro de tionilo proporciona 2-clorometilimidazopiridinas (Vb, LG = Cl). Alternativamente, la reacción de (IIIb) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano da el derivado de mesilato (Vb) (LG = OMs) (esquema 8).

5



Esquema 8: preparación del compuesto Vb

10 Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) bien están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar, pero sin limitarse a, mediante procedimientos generales ilustrados por el esquema 9, en el que R³ y R⁴ se definen como anteriormente y X es CH para los compuestos de benzimidazol (IIIa) o N para los azabenzimidazoles (IIIb). En referencia al esquema 9 posterior, los haloheteroarilos o haloarilos (XVIII), donde (U) es un haluro, preferiblemente flúor, se pueden tratar con aminas primarias en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico y similares, en un disolvente adecuado tal como etanol o diclorometano, a una temperatura de reacción que varía de 15 temperatura ambiente a 100°C, para dar los compuestos de fórmula (XIX). La hidrogenación del grupo nitro usando condiciones bien conocidas tales como Pd/C, u otro catalizador, bajo hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl₂, puede dar la diamina de fórmula (XXII). Alternativamente, la hidrogenación del grupo nitro del compuesto (XX) usando condiciones bien conocidas tales como Pd/C, u otro catalizador, bajo atmósfera de hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl₂ da la diamina de fórmula (XXI). Esta se puede tratar con un aldehído en presencia de agentes reductores adecuados tales como NaBH(OAc)₃ o Na(CN)BH₃, en disolventes tales como cloruro de metileno, DMF o THF, aproximadamente a 20 temperatura ambiente, para dar los compuestos de fórmula (XXII). El anillo de imidazol se puede formar al tratar las diaminas (XXII) con ácido glicólico o un éster similar (XXVI), bajo condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a temperatura elevada tal como reflujo, para dar los alcoholes de fórmula (III).

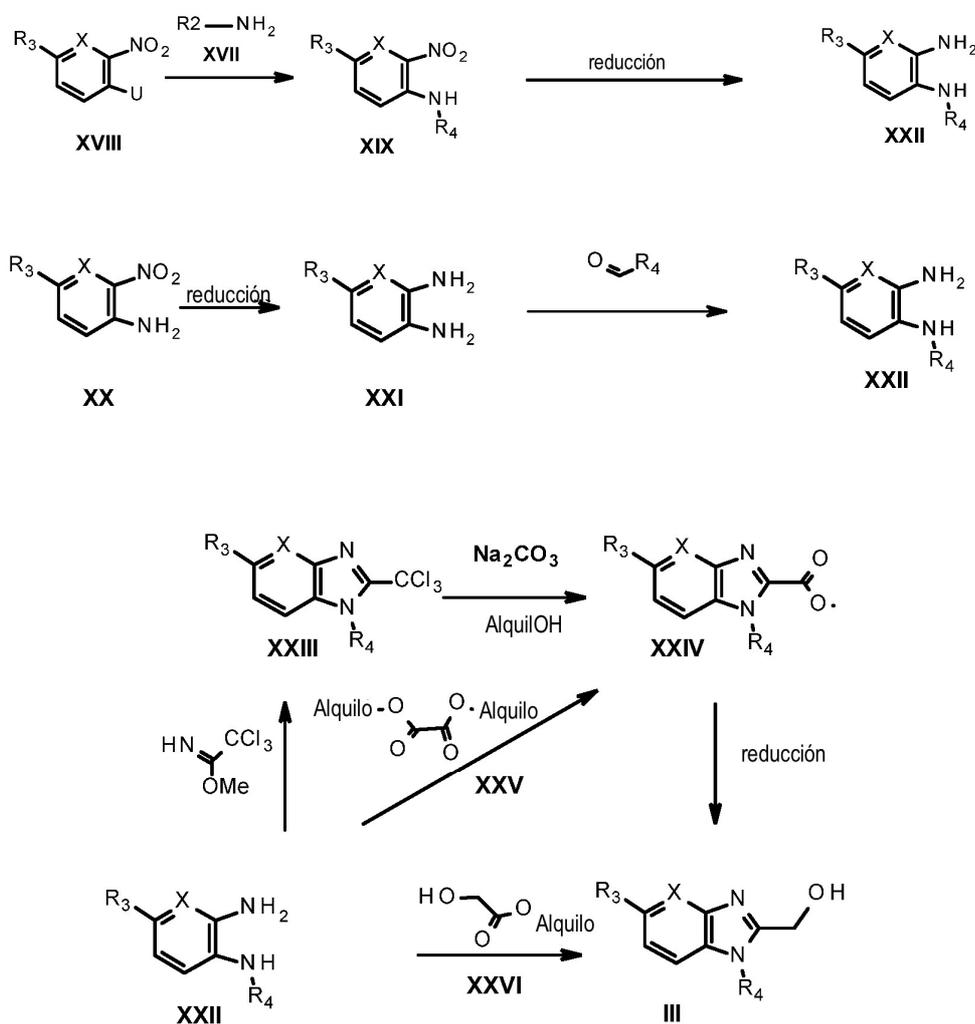
25

Alternativamente, las diaminas (XXII) se pueden condensar con el dialcoxiacetato de fórmula (XXVII), en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado tal como metanol, para dar el acetal (XXVIII). El acetal de los

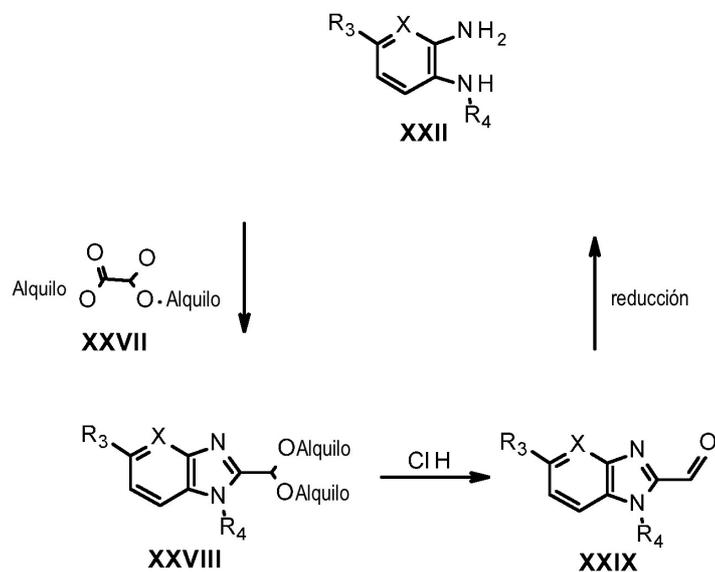
5 compuestos (XXVIII) se puede retirar con ácidos tales como ácido clorhídrico para dar los aldehídos de fórmula (XXIX). Los aldehídos de fórmula (XXIX) resultantes se pueden reducir hasta alcoholes usando un agente reductor adecuado tal como NaBH₄ o LiAlH₄ en un disolvente adecuado tal como etanol o THF para dar los alcoholes de fórmula (III) deseados. Además, las diaminas (XXII) se pueden ciclar con oxalato de dialquilo de fórmula (XXV) en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevada con o sin calentamiento con microondas para producir los imidazoles de fórmula (XXIV). Alternativamente, los compuestos de fórmula (XXIV) se pueden preparar en una síntesis en dos etapas partiendo de las diaminas (XXII). En primer lugar, la diamina (XXII) se puede hacer reaccionar con un trihaloacetimidato de alquilo, preferiblemente 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo, en un medio ácido, preferiblemente ácido acético, a una temperatura que varía entre 25 y 50°C, para dar el compuesto de fórmula (XXIII). En segundo lugar, una reacción de compuestos de fórmula (XXIII) con un carbonato inorgánico, preferiblemente carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como metanol, conduce a compuestos de fórmula (XXIV). Posteriormente, los compuestos (XXIV) se pueden reducir hasta los alcoholes de fórmula (III) deseados usando un agente reductor adecuado tal como NaBH₄ o LiAlH₄ en un disolvente adecuado tal como etanol o THF.

Esquema 9: rutas sintéticas para la síntesis de compuestos de fórmula (III)

15

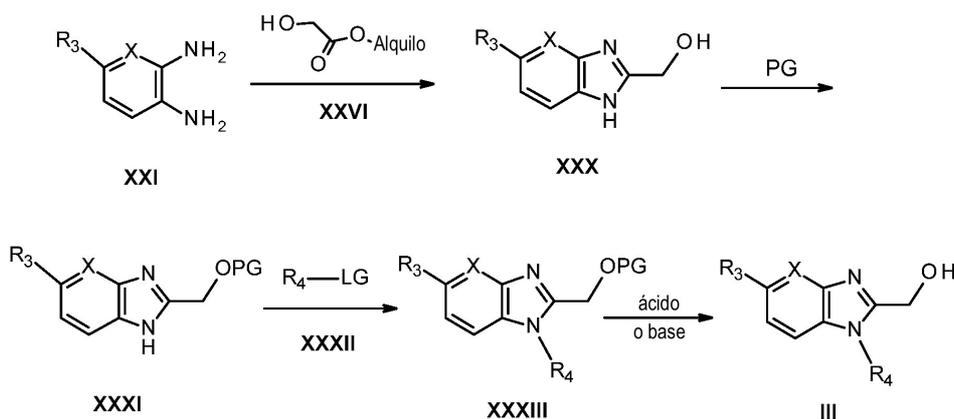


Esquema 9 cont.: rutas sintéticas para la síntesis de compuestos de fórmula (III)



Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de tipo (III) se representa en el esquema 10. En primer lugar, la diamina (XXI) se puede acoplar a un ácido alquilglicólico o un éster similar (XXVI) bajo condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a temperatura elevada tal como reflujo, para dar los alcoholes de fórmula (XXX). Este alcohol se puede proteger mediante un PG, donde PG es un grupo protector tal como, pero no limitado a, un tritilo, lo que da como resultado por consiguiente compuestos (XXXI). Un disolvente adecuado para este tipo de reacciones puede ser, pero no se limita a, diclorometano. El tratamiento del compuesto (XXXI) con el compuesto (XXXII), en el que 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 el compuesto (XXXIII). La retirada del PG en el compuesto (XXXIII) se puede realizar en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en presencia de un disolvente, no limitado, tal como dioxano, para dar el compuesto (III).

Esquema 10: síntesis de compuestos de fórmula (III)



15

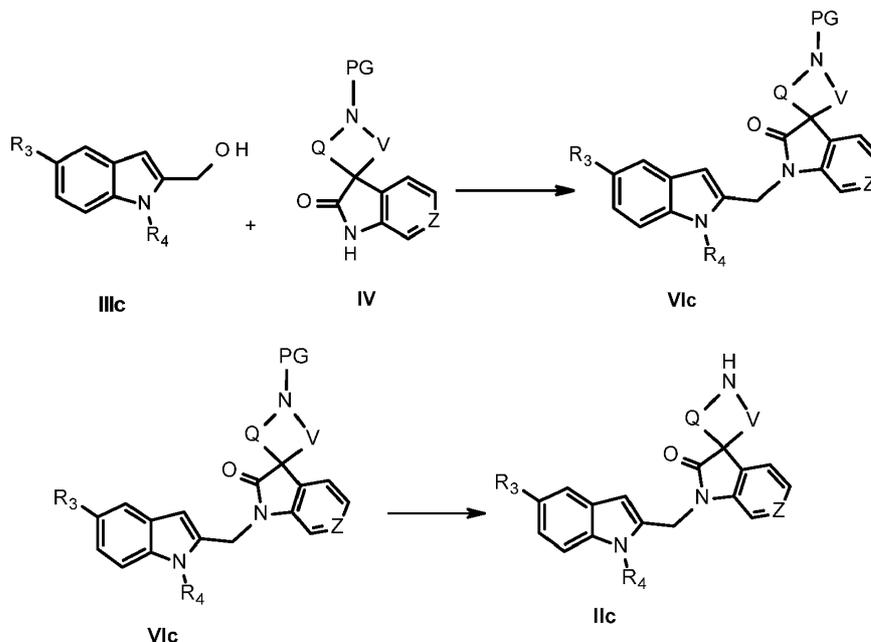
Los compuestos de fórmula (Ic), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los esquemas de reacción analizados posteriormente. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes de los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se efectúa mediante procedimientos estándar, que son conocidos por un químico de experiencia normal.

20

En referencia al esquema 11, un compuesto de fórmula (IIc), donde R^3 , R^4 , Q, V y Z se definen como anteriormente, se pueden sintetizar al acoplar 2-hidroximetilindol (IIIc) con (IV) con un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu que usa dicarboxilato de azadiisopropilo y trifetilfosfina, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, para dar el compuesto (VIc), que posteriormente se desprotege usando métodos conocidos en la técnica, para dar (IIc).

5

Esquema 11

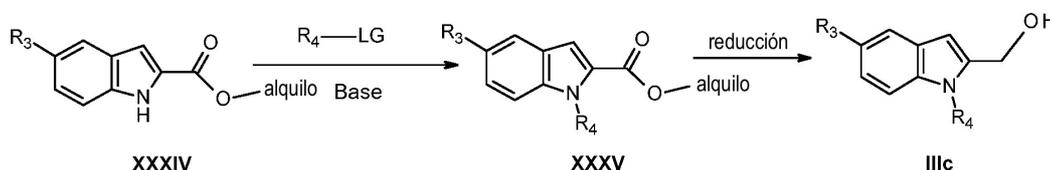


Preparación del compuesto IIc

10 Las materias primas (XXXIV) usadas en esta invención están disponibles comercialmente, o se pueden sintetizar, pero sin limitarse 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^4 -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 el compuesto (XXXV) (esquema 12). La conversión del éster alquílico del compuesto (XXXV) en el alcohol (IIc) 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.

15

Esquema 12



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 generalmente al hacer reaccionar la materia prima de fórmula (RI) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej. peróxido sódico, peróxido potásico; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej. hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de estos disolventes.

25

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar además al convertir compuestos de fórmula (I) mutuamente según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

5 Las materias primas y algunos de los productos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (I) que se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en la presente se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con la condición 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 puras.

20 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones virales tratables usando los compuestos y compuestos para el uso en métodos de la presente invención incluyen las infecciones provocadas por orto- y paramixovirus y en particular por el virus respiratorio sincitial (RSV) humano y bovino. Por otra parte, un número de los compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, incluyendo una semivida, un AUC y valores máximos aceptables y careciendo de fenómenos desfavorables tales como un inicio rápido o una retención tisular insuficientes.

30 La actividad antiviral *in vitro* contra RSV 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. La actividad antiviral *in vivo* contra RSV de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de prueba que usa ratas algodonerías según se describe en Wyde y cols. en *Antiviral Research*, 38, p. 31 - 42(1998).

35 Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

40 A fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de base o de sal por adición de ácido, como el ingrediente activo, se combina en una mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Deseablemente, estas composiciones farmacéuticas están en forma de dosificación unitaria, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

45 Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos, tales como, a modo de ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones para inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes a fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Las soluciones inyectables se pueden preparar, a modo de ejemplo, al usar un portador farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. También se pueden preparar suspensiones inyectables al usar portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con pequeñas proporciones de aditivos adecuados que no provocan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar a fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, una pipeta o una pomada. Las sales por adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su hidrosolubilidad incrementada sobre la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

65 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma unitaria de dosificación para la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. "Forma unitaria de dosificación", según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias,

conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos marcados o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsas de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos (formas tanto tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparados por medios convencionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (p. ej. lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico y similares), lubricantes (p. ej. estearato magnésico, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (p. ej. almidón de patata, almidón glicolato sódico y similares), agentes humectantes (p. ej. laurilsulfato sódico) y similares. Estos comprimidos también se pueden revestir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, p. ej., de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para mezclar con agua y/u otro portador líquido antes del uso. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej. lecitina o goma arábica), portadores no acuosos (p. ej. aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, sabores, agentes enmascarantes y conservantes (p. ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, alitamo, un edulcorante de dihidrochalcona, monellina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante de carga tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se usan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede variar de aproximadamente 0,04% a 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante de carga se puede usar eficazmente en concentraciones mayores que varían de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 10% a 15% (peso/volumen).

Los sabores farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes con sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferiblemente sabores de frutas tales como sabor de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos sabores puede dar resultados muy buenos. En las formulaciones de alta dosificación, se pueden requerir sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como caramelo-chocolate, menta fresca, "fantasía" y similares. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que varía de aproximadamente 0,05% a 1% (peso/volumen). Ventajosamente, se usan combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferiblemente, se usa un sabor que no sufra ningún cambio o pérdida de gusto y/o color bajo las circunstancias de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en embolada o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas o recipientes de múltiples dosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotónicos, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezclar con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

En general, se contempla que una cantidad diaria antiviralmente eficaz sea 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 formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general de paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocidos 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 prescriba los compuestos de esta invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en la presente solo son pautas.

- 5 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 el tratamiento antiviral. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden
10 combinar con interferón beta o factor de necrosis tumoral alfa a fin de tratar o prevenir infecciones por RSV.

La invención se ilustrará posteriormente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Parte experimental

Abreviaturas

15

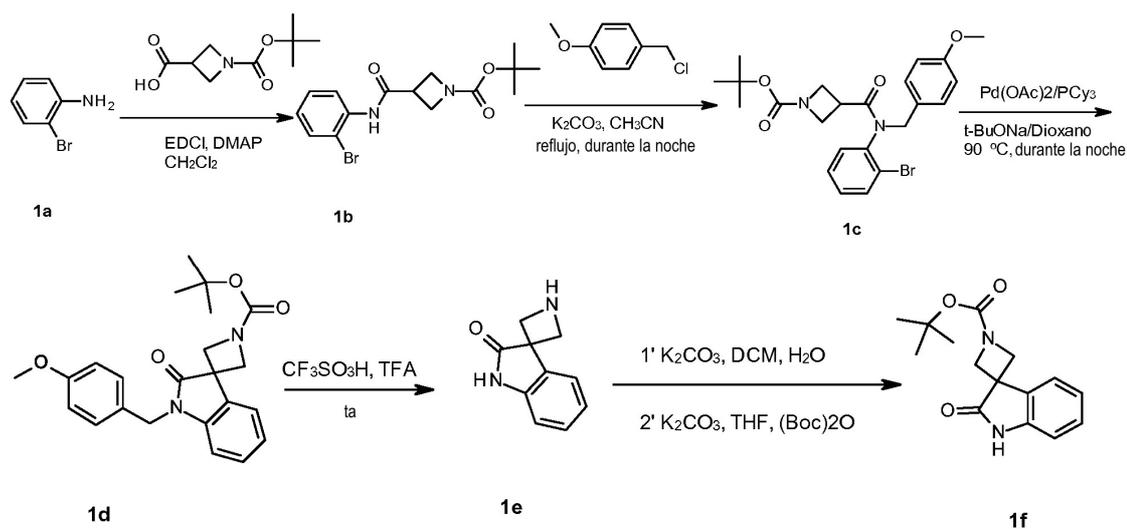
(ES ⁺)	ionización con electropulverización, modo positivo
(M+H) ⁺	ion molecular protonado
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
br	ancho
CDI	1,1-carbonildiimidazol
d	doblete
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DIPE	éter diisopropílico
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etilo
eq.	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hezfluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
KOEt	etanolato potásico
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m/z:	relación de masa a carga
mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
MHz	megahertzios

min	minuto(s)
N ₂	nitrógeno
NMR	(espectroscopía de) resonancia magnética nuclear
PCy ₃	triciclohexilfosfina
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Ph	fenilo
pTSA	ácido 4-metilbencenosulfónico
q	cuadruplete
RP HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa
TA	temperatura ambiente
S	singlete
sat	saturado
t	triplete
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

NMR

5 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) con relación al tetrametilsilano (TMS), que se usó como un patrón interno.

Producto intermedio 1f: Síntesis de 2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Etapa 1

Se añadió ácido *N*-(*tert*-butoxicarbonil)azetidino-3-carboxílico (872 mmoles, 1 eq) en una porción seguido por la adición de EDCI (217 g, 1133 mmol, 1,3 eq.) en una porción a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-bromoanilina (150 g, 872 mmol, 1 eq.) y DMAP (138,5 g, 1133 mmol, 1,3 eq.) en CH₂Cl₂ (2500 ml). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua, solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se retiró bajo vacío para dar 3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1b) (328 g, 85% de rendimiento).

5 Etapa 2

Una mezcla de 3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1b) (307 g, 864 mmol, 1 eq.), cloruro de 4-metoxibencilo (203 g, 1296 mmol, 1,5 eq.) y K₂CO₃ (358 g, 2593 mmol, 3 eq.) en CH₃CN (3000 ml) se sometió a reflujo durante la noche. A continuación, la solución se filtró y el sólido se lavó con CH₃CN (1000 ml). El filtrado se concentró bajo vacío y el producto en bruto se trituró en éter de petróleo/acetato de etilo (30:1) para dar 3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1c) (380 g, 90% de rendimiento).

Etapa 3

Se añadieron Pd(OAc)₂ (2,25 g, 10 mmol, 0,025 eq.) y PCy₃ (2,8 g, 10 mmol, 0,025 eq.) a la solución de 3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1c) (190 g, 400 mmol, 1 eq.) y *t*-BuONa (57,6 g, 600 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (960 ml) bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 90°C durante la noche bajo atmósfera de N₂. A continuación, la solución se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NH₄Cl, a continuación salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo vacío para dar 158 g (rendimiento cuantitativo) de 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo (1d).

Etapa 4

Se añadió CF₃SO₃H (119 ml, 1350 mmol, 3 eq.) a una mezcla de 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo (1d) (178 g, 450 mmol, 1 eq. en bruto) en TFA (750 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 25°C. A continuación, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo (78,4 g) se usó directamente en la siguiente etapa.

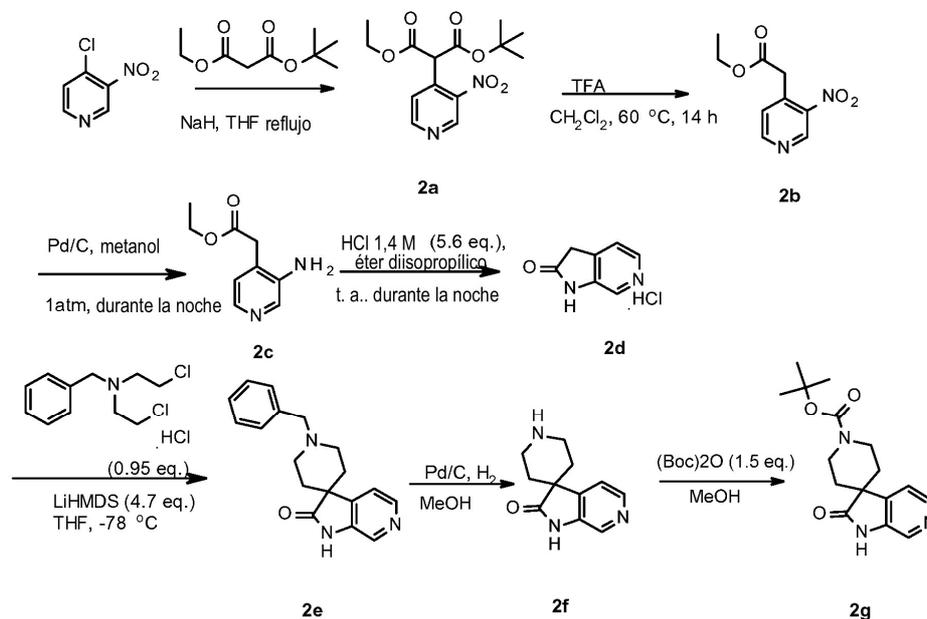
Etapa 5

Una solución de espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona (1e) (78,4 g, 450 mmol, 1 eq. en bruto) en CH₂Cl₂ (1500 ml) se vertió en una mezcla de K₂CO₃ (186,6 g, 1350 mmol, 3 eq.) en agua de hielo (1500 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). La capa acuosa se diluyó en THF (1500 ml) y se añadió (Boc)₂O (98,2 g, 450 mmol, 1 eq.). La solución se agitó durante la noche. A continuación, se añadieron gota a gota a la solución anterior 500 ml de una solución de amoníaco en MeOH (7 M). El disolvente orgánico se evaporó bajo vacío. La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (800 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y a continuación se concentró bajo vacío. El residuo resultante se lavó con *tert*-butil-metil-éter para dar el producto puro 2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo (1f) (44 g, 37% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.14 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.11 - 3.23 (m, 2 H), 4.32 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.65 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 5.34 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 7.14 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.47 - 7.61 (m, 2 H).

35

Producto intermedio 2g Síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *tert*-butilo



Etapa 1

- 5 Se añadió NaH (80 g, 2118 mmol) en porciones a 0°C a una solución de etilmalonato de *tert*-butilo (160 g, 850 mmol) en THF (1600 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 15°C, a continuación, se añadió 4-cloro-3-nitropiridina (112 g, 706 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 15°C. La reacción se desactivó con agua y se añadió HCl 1 N hasta pH = 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar 3-etil-2-(3-nitropiridin-4-il)malonato de 1-(*tert*-butilo) (2a) (250 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 10

Etapa 2

- Se añadió TFA (250 ml) a una solución de 3-etil-2-(3-nitropiridin-4-il)malonato de 1-(*tert*-butilo) (2a) (en bruto, 250 g, 706 mmol) en CH₂Cl₂ (1500 ml). Después de 14 horas de agitación a 60°C, la mezcla se evaporó. A continuación, se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar 2-(3-nitropiridin-4-il)acetato de etilo (2b) (180 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 15

Etapa 3: síntesis de 2-(3-aminopiridin-4-il)acetato de etilo (producto intermedio 2c)

- Una mezcla de 2-(3-nitropiridin-4-il)acetato de etilo (2b) (65 g, 309 mmol, 90% de pureza, 1 eq.) en metanol (1500 ml) se hidrogenó a 20°C (presión atmosférica) con Pd al 10%/C (6,5 g) como un catalizador durante 16 h. Después de la captación de hidrógeno (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó bajo vacío para dar 50 g (rendimiento: 90%) de 2-(3-aminopiridin-4-il)acetato de etilo (2c), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 20

Etapa 4: síntesis de 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona (producto intermedio 2d)

- Se disolvió 2-(3-aminopiridin-4-il)acetato de etilo (2c) (34 g, 189 mmol, 1 eq.) en HCl 1,4 N (1000 ml) y éter diisopropílico (1000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O. Las capas acuosas combinadas se lavaron con CH₂Cl₂ y se evaporaron casi hasta sequedad. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vacío, 60°C, 2 horas) para dar 26 g (rendimiento: 94%) de 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona (2d) como una sal de ácido clorhídrico.
- 25

Etapa 5: síntesis de 1-bencilspiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (producto intermedio 2e)

5 Las sal de ácido clorhídrico de 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona (2d) (160 g, 938 mmol, 1 eq.) se añadió a una solución de LiHMDS 1 M en THF (3751 ml, 3751mmol, 4 eq.) a -78°C. Después de calentar hasta 0°C, se añadió hidrocloreuro de *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etan-1-amina (218 g, 938 mmol, 1 eq.). La mezcla se calentó hasta 20°C y a continuación se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, sucesivamente, la mezcla de reacción se desactivó con solución de NH₄Cl al 10% (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂:metanol de 1:0 a 10:1) para dar 70 g (23% de rendimiento) de 1-bencilspiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (2e).

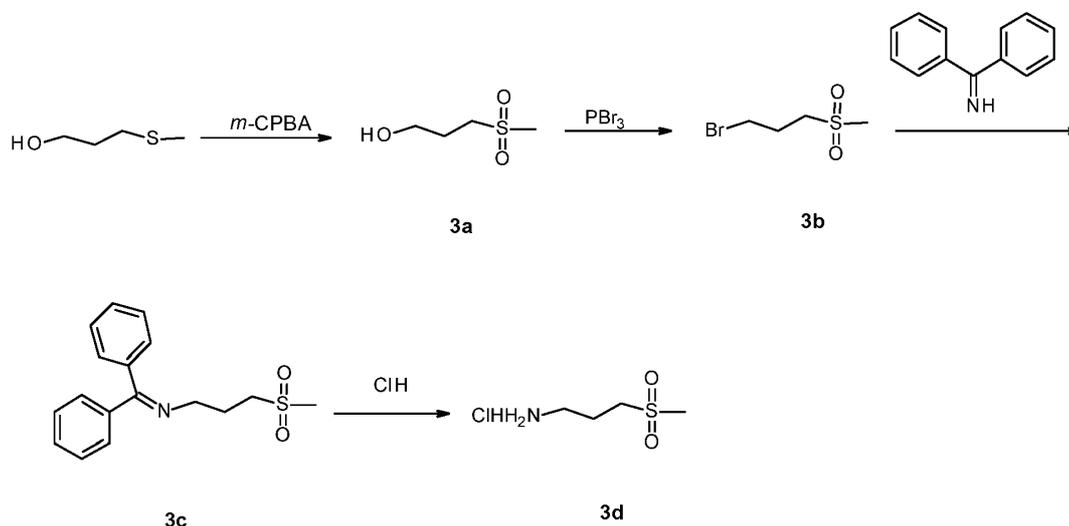
Etapa 6: síntesis de espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (producto intermedio 2f)

15 Una mezcla de 1-bencilspiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (2e) (70 g, 238,61 mmol, 1 eq.) en metanol (1000 ml) se hidrogenó a 50°C [344,7 kPa (50 psi)] con Pd al 10%/C (50 g) como un catalizador durante 15 horas. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo de 1/0 a 0/1) para dar 50 g (93% de rendimiento) de espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (2f).

Etapa 7: síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *tert*-butilo (producto intermedio 2g)

20 Se añadió Boc₂O (64,43 g, 295,22 mmol, 1,2 eq.) a una solución de espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (2f) (50 g, 246,05 mmol, 1 eq.) en MeOH (1000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano:acetato de etilo de 1:0 a 0:1) para dar 43,32 g (58% de rendimiento) de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *tert*-butilo (2g).

Producto intermedio 3d: Síntesis de hidrocloreuro de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina



25

Etapa 1: síntesis de 3-(metiltio)propan-1-ol (producto intermedio 3a)

30 Se disolvió 3-(metiltio)propan-1-ol (200 g, 1900 mmol) en CH₂Cl₂ (2000 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y a continuación se añadió en porciones *m*-CPBA 85% en agua (970 g, 5700 mmol) manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, se dejó que la mezcla se calentara hasta 25°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de un bloque de celita y 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 (3a) (75 g, 29%).

Etapa 2: síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonil)propano (producto intermedio 3b)

Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (53,6 ml, 570 mmol) a una solución del producto intermedio (3a) (75 g, 543 mmol) en CH_2Cl_2 (750 ml), a 0°C , manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C . Después de la adición, se dejó que la mezcla se calentara hasta 25°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se vertió en agua de hielo, a continuación la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (3b) (77 g, 71%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 2.25 - 2.40 (m, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.1-3.2 (m, 2H) 3.5-3.6 (m, 2H).

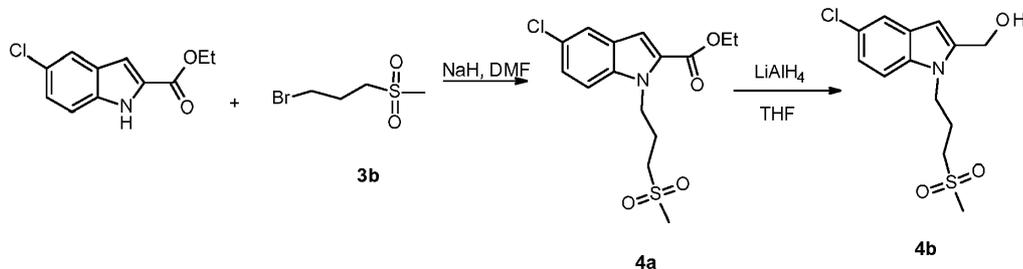
Etapa 3: síntesis de *N*-(difenilmetilen)-3-(metilsulfonil)propanaminas (producto intermedio 3c)

Se añadieron difenilmetanimina (27 g, 148 mmol) y DIEA (19,6 g, 152 mmol) a una solución del producto intermedio (3b) (27 g, 134 mmol) en CH_3CN (60 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se neutralizó con ácido acético acuoso al 50% a 25°C . Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (4 x 100 ml). La mezcla se trató con metil-*tert*-butil-éter. El sólido se recogió y se lavó con éter de petróleo. El filtrado se secó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2 : acetato de etilo de 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del epígrafe (3c) (34 g, 85%) como un sólido blanco.

Etapa 4: síntesis de hidrocloreto de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina (producto intermedio 3d)

Se añadió una solución de HCl 4 N/dioxano (120 ml, 480 mmol) gota a gota a 0°C a una solución del producto intermedio 3c (34 g, 113 mmol) en dioxano (600 ml). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se filtró. El sólido se recogió y se lavó con dioxano para dar el producto del epígrafe (3d) (11,5 g, 50%) como un polvo amarillo.

Producto intermedio 4b Síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metanol



25

Etapa 1: síntesis de 5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (producto intermedio 4a)

Se disolvió 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (2,3 g, 8,6 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a continuación se añadió suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,52 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió 1-bromo-3-(metilsulfonil)propano (3b) (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 MgSO_4 y se concentró para dar un aceite pardo en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del epígrafe 5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (4a) (3,2 g, 96%) como un sólido blanco. $m/z = 344$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Etapa 2: síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metanol (producto intermedio 4b)

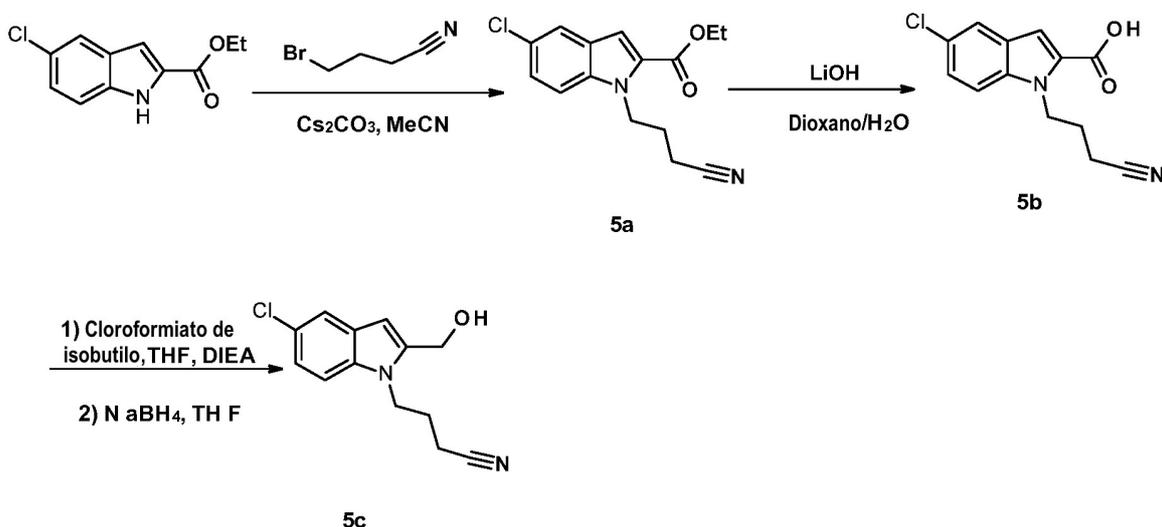
Se añadió a temperatura ambiente hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en THF, 5,2 ml, 10,4 mmol) a una solución del producto intermedio (4a) (3,2 g, 8,24 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición 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 MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó

40

mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol como el eluyente para dar el producto deseado (5-cloro-1-(3-(metilsulfonil) propil)-1*H*-indol-2-il)metanol (4b) (2.5 g, 88%) como un sólido blanco.

$m/z = 302$ (M+H)⁺.

5 Producto intermedio 5c Síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-il)-butanonitrilo



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

Se disolvió 5-cloroindol-2-carboxilato de etilo (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 en pequeñas proporciones 4-bromobutyronitrilo (18,83 ml, 180 mmol) durante un período de una hora y la agitación se continuó 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 MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 43,5 g (99% de rendimiento) de 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (5a), que se usó como tal en la siguiente etapa.

15 $m/z = 290$ (M+H)⁺.

Etapa 2: síntesis de ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-carboxílico (producto intermedio 5b)

Se disolvió 5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-carboxilato de etilo (5a) (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). Después de agitar 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 ácido clorhídrico acuoso 1 N (450 ml). El precipitado blanco se separó por filtración y se secó a vacío para proporcionar 39,8 g (rendimiento cuantitativo) de ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-carboxílico (5b).

25 $m/z = 262$ (M+H)⁺.

Etapa 3: síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-il)butanonitrilo (producto intermedio 5c)

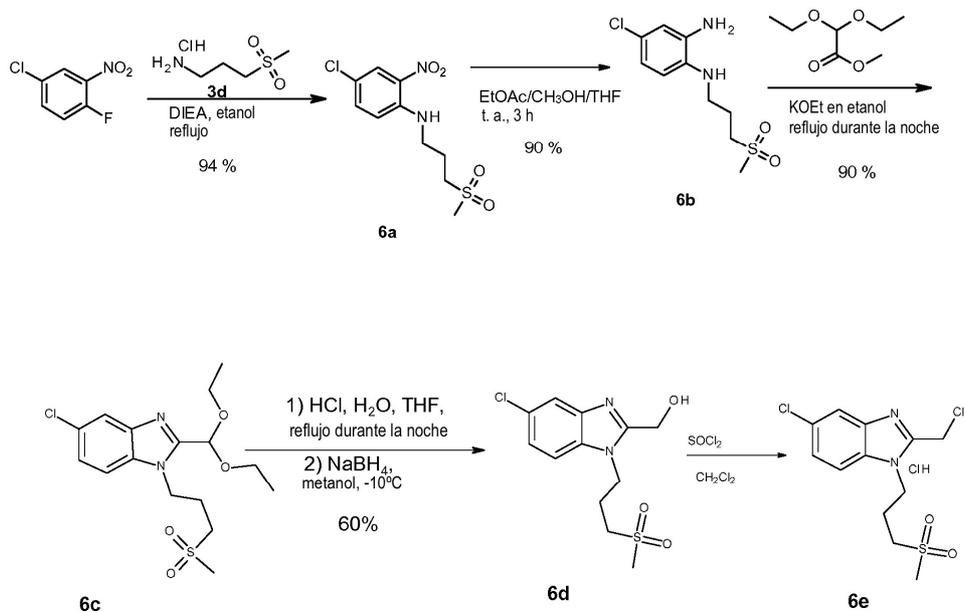
Se disolvieron ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-carboxílico (5b) (39,4 g, 149,98 mmol) y base de Hunigs (51,69 ml, 300 mmol) en tetrahidrofurano (550 ml) y se agitaron a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de isobutilo en tetrahidrofurano (50 ml) y la agitación se continuó durante una hora a -10°C y una hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió en porciones a -10°C borohidruro sódico (17,02 g, 450 mmol) y se agitó durante 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 con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice con heptano/diclorometano/metanol 50/50/0->0/100/0->0/99/1 como gradiente. Las fracciones correspondientes se

35

evaporaron para proporcionar 23,9 g (64% de rendimiento) de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo (5c) como un polvo blanco.

$m/z = 248$ (M+H)⁺.

- 5 Producto intermedio 6e Síntesis de hidrocloreto de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)-propil)-1H-benzo[d]imidazol



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-N-(3-(metilsulfonyl)propil)-2-nitroanilina (6a)

- 10 Una solución de 1-cloro-4-cloro-3-nitrobenzene (7,6 g, 35 mmol), hidrocloreto de 3-(metilsulfonyl)-propan-1-amina (3d) (6 g, 35 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (13,5 g, 105 mmol) en etanol (70 ml) se sometió a refluxo durante 14 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20°C y el precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol. Se obtuvieron 11 g (94%) del producto intermedio (6a) como un polvo naranja.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-N1-(3-(metilsulfonyl)propil)benzene-1,2-diamina (6b)

- 15 El producto intermedio (6a) (10 g, 29,7 mmol) en metanol (200 ml), EtOAc (200 ml) y THF (200 ml) se hidrogenó con Ni Raney (10 g) como un catalizador a 20°C (1 atm) durante 3 h. Después de la captación de hidrógeno (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 10 g (90%) del producto intermedio (6b) como un sólido negro.

Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-2-(dietoximetil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-benzo[d]imidazol (6c)

- 20 El producto intermedio (6b) (10 g, 29,7 mmol) y dimetoxiacetato de metilo (9,2 g, 68,31 mmol) en KOEt al 24% en peso en etanol (13,5 g, 38,5 mmol) se agitaron y se sometieron a refluxo durante la noche. La mezcla se evaporó bajo vacío. A continuación, se añadió agua (200 ml), seguida por ácido acético para neutralizar la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo vacío para proporcionar 12,3 g (90%) del producto intermedio (6c) como un aceite oscuro.

Etapa 4: Síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (6d)

- 30 El producto intermedio (6c) (12,3 g, 29,3 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante 0,5 h a 20°C hasta la disolución completa. A continuación, se añadieron HCl (21 ml) y H₂O (42 ml) conc. La mezcla se sometió a refluxo durante 6 h y a continuación se enfrió hasta -10°C. Se añadió CH₃OH (50 ml), seguido por la adición cuidadosa de NaBH₄ (24 g, 629 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 10°C y se concentró bajo vacío. Se añadió (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron

sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo vacío. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml) y se secó bajo vacío. Se obtuvieron 6,8 g (60%) del producto intermedio (6d) como un sólido blancuzco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.20 (dq, *J*=7.8, 7.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 4.73 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 5.73 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H).

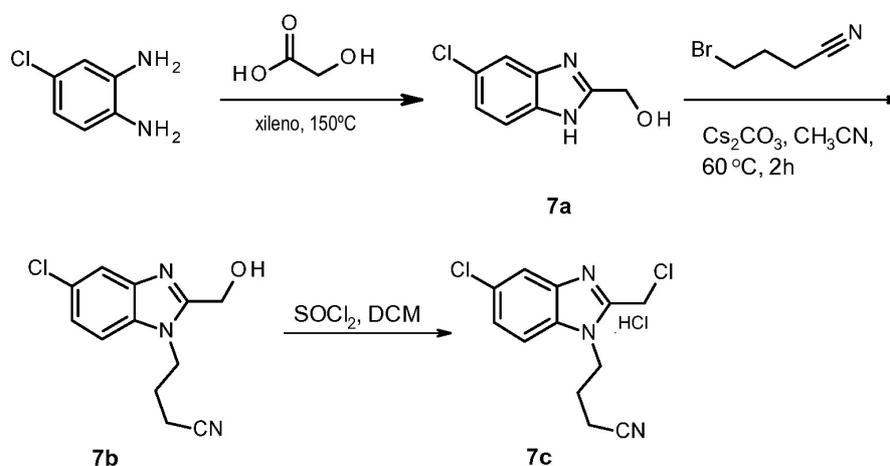
5

Etapa 5: síntesis de hidrocloreto de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-metilsulfonilpropil)bencimidazol (6e)

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (336 mg, 2 eq) en 10 ml de diclorometano a una solución del alcohol 6d (363 mg, 1,414 mmol) en 30 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 45°C. A continuación, se concentró bajo vacío para dar el producto intermedio 6e deseado (440 mg, 99%) como una sal de HCl, que se usó como tal en la siguiente etapa.

10

Producto intermedio 7c Síntesis de hidrocloreto de 4-(5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo



Etapa 1: síntesis de (5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (producto intermedio 7a)

15

Una mezcla de 4-clorobenceno-1,2-diamina (105 g, 736 mmoles, 1 eq.) y ácido hidroxiacético (112 g, 2 eq.) en xileno (1500 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas.

A continuación, la mezcla se enfrió hasta 60°C y se trató con HCl 3 N (480 ml), a continuación se basificó hasta pH = 7-8 mediante la adición de amoníaco acuoso. La mezcla se filtró y el sólido se recogió, se lavó con H₂O y *tert*-butilmetil-éter para dar 123 g (82% de rendimiento) de (5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (7a).

20 Etapa 2: síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo (producto intermedio 7b)

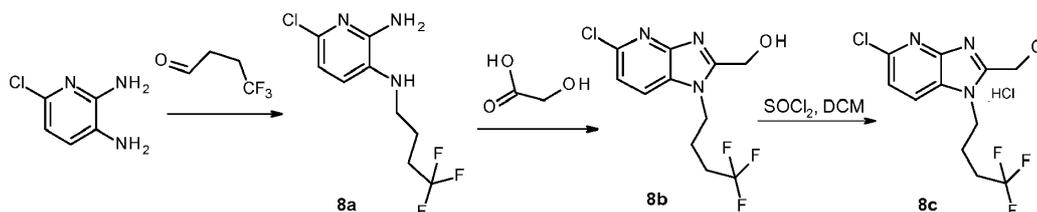
Una mezcla de (5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (7a) (500 mg, 2,738 mmoles, 1 eq.), 4-bromobutyronitrilo (466 mg, 1,15 eq.), carbonato de cesio (1,338 g, 1,5 eq.) y yoduro potásico (45 mg, 0,1 eq.) en acetonitrilo (5 ml) se sometió a reflujo durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío y el residuo se trató con acetato de etilo (30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂:metanol de 1:0 a 15:1) para proporcionar 732 mg (54%) de una mezcla que contenía dos regioisómeros (derivados clorados en 5 y 6) en una relación 1/1. Esta mezcla se separó adicionalmente mediante SFC para proporcionar el regioisómero (7b) puro.

25

Etapa 3: síntesis de hidrocloreto de 4-(5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo (7c)

30 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (631 μl, 2 eq.) en 10 ml de diclorometano a una solución del alcohol (7b) (1 g, 4,005 mmol) en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 45°C. A continuación, se concentró bajo vacío para dar el producto intermedio (7c) deseado (1,2 g, 99% de rendimiento) como una sal de HCl, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Producto intermedio 8c Síntesis de hidrocloreto de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[4,5-b]piridina



Etapa 1: 6-cloro-*N*^β-(4,4,4-trifluorobutil)-piridino-2,3-diamina (producto intermedio 8a)

5 Se disolvió 6-cloropiridino-2,3-diamina (5 g, 34,82 mmol) en diclorometano (200 ml), se añadieron ácido acético (20 gotas) y 4,4,4-trifluorobutanal (4,38 g, 34,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió triacetoxihidrobórato sódico (22,14 g, 104,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió gota a gota una solución de Na₂CO₃ al 50% hasta que se detenía el desprendimiento de gas. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando heptano/EtOAc 7/3 hasta EtOAc puro. El producto intermedio 6-cloro-*N*^β-(4,4,4-trifluorobutil)-piridino-2,3-diamina (8a) se recuperó como un sólido blanco y se secó a vacío durante la noche (6,16 g, 70%).

$m/z = 254 (M+H)^+$.

Etapa 2: síntesis de (5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol (producto intermedio 8b)

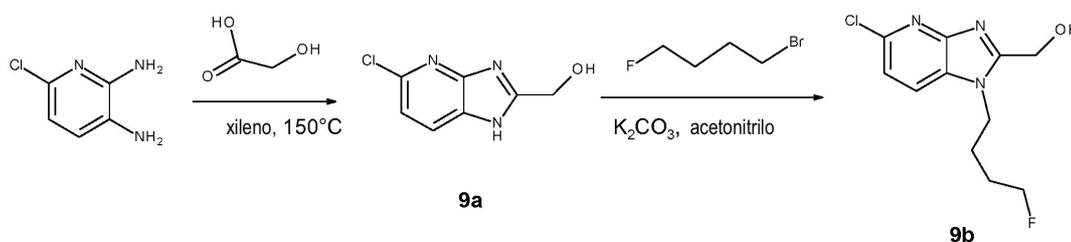
15 Una mezcla del producto intermedio (8a) (5,68 g, 22,46 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (4,27 g, 56,2 mmol) se agitó a 150°C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico 3 N. La mezcla resultante se basificó con amoníaco acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando CH₂Cl₂ hasta EtOAc para dar 4,27 g (65%) de (5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol (8b) como un sólido pardo.

$m/z = 294 (M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 1.00 (s, 2 H), 1.12 - 1.23 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.12 - 2.31 (m, 2 H), 2.91 (spt, *J*=3.50 Hz, 1 H), 4.38 - 4.54 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.13 (dd, *J*=5.27, 0.50 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H).

25 Etapa 3: Síntesis de hidrocloreto de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[4,5-*b*]piridina (8c)

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (1,573 ml, 2,2 eq.) en 10 ml de diclorometano a una solución del alcohol (8b) (2,88 g, 9,807 mmol) en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 45°C. A continuación, se concentró bajo vacío para dar el producto intermedio (8c) deseado (3,42 g, 100% de rendimiento) como una sal de HCl, que se usó como tal en la siguiente etapa.

30 Producto intermedio 9b Síntesis de [5-cloro-1-(4-fluorobutil)imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metanol



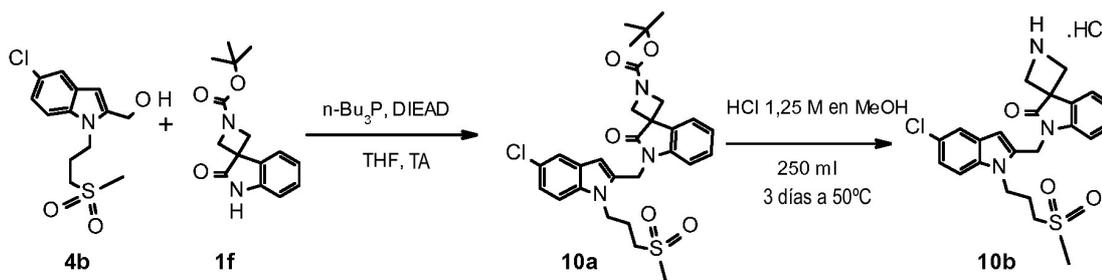
Etapa 1: síntesis de (5-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol (producto intermedio 9a)

Una mezcla de ácido 2-hidroxiacético (69,221 g, 910 mmoles) y 6-cloropiridino-2,3-diamina (65,34 g, 455 mmoles) en xileno (950 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 60°C y se trató con HCl 3 N (290 ml), a continuación se basificó hasta pH = 7-8 mediante la adición de amoníaco acuoso. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con H₂O y metil-t-butil-metil-éter para dar 80,88 g (86% de rendimiento) de producto intermedio (9a) deseado.

Etapa 2: síntesis de [5-cloro-1-(4-fluorobutil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanol (producto intermedio (9b)

Una mezcla de producto intermedio (9a) (72,8 g, 396,5 mmoles), 1-bromo-4-fluoro-butano (71,3 g, 459,97 mmoles, 1,16 eq.) y carbonato potásico (164,4 g, 1189,6 mmoles, 3 eq.) en acetonitrilo (1,5 l) se agitó a 60°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se vertió en agua de hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1000 ml x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH de 100/1 a 15/1) seguido por una purificación mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (columna C18, eluyente: CH₃CN, H₂O de 15/85 a 40/60, TFA al 0,05%), para dar el producto intermedio (9b) deseado (11,6 g).

Producto intermedio 10b: Síntesis de hidrocloruro de 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona



Etapa 1: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo (10a)

Se añadieron tri-*n*-butilfosfina (16,55 ml, 66,27 mmol) y DIEAD (12,9 ml, 66,27 mmol) a temperatura ambiente a una solución de producto intermedio (4b) (10 g, 33,13 mmol) y producto intermedio (1f) (9,01, 33,13 mmol) en THF seco (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se disolvió en éter dietílico (500 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se separó por filtración para proporcionar (12 g, 61%) de producto intermedio (10a) deseado como un polvo blanco. Este se usó como tal en la siguiente etapa.

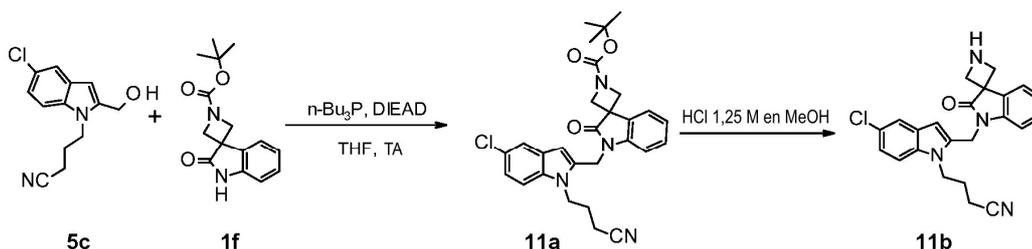
$m/z = 558 (M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de hidrocloruro de 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona (10b)

El producto intermedio (10a) (12 g, 21,5 mmol) se disolvió en solución de HCl 1,25 M en metanol (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante tres días. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se separó por filtración. El sólido blanco resultante se lavó con metanol y se secó en el horno para dar el producto intermedio (10b) deseado (7,8 g). La capa orgánica se evaporó y el sólido se trituró en metanol y a continuación se separó por filtración para obtener una nueva recolección del producto intermedio (10b) deseado (1,3 g). Las dos partidas se mezclaron entre sí (9,1 g, 88% de rendimiento en total) y se usaron como tales en la siguiente etapa.

$m/z = 458 (M+H)^+$

Producto intermedio 11b: Síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona



5 Etapa 1: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo 11a

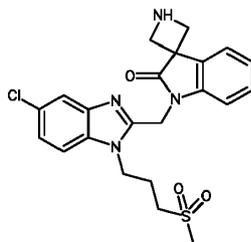
Este producto intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento presentado para la síntesis del producto intermedio (10a), usando el producto intermedio (5c) en lugar de (4b).

Etapa 2: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona (11b)

10 Una mezcla del producto intermedio (11a) (9,205 g, 18,227 mmoles) en HCl 1,25 M en MeOH (320 ml) se agitó a 40°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se basificaron con MeOH/NH₃ 7 M hasta pH > 9, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en DIPE y el sólido resultante se separó por filtración y se secó en el horno de vacío para dar el producto intermedio (11b) deseado (4,26 g, 52% de rendimiento).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.96 (dt, J=14.91, 7.40 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.89 - 4.22 (m, 4 H) 4.27 - 4.36 (m, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.07 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.89 (dd, J=7.37, 0.77 Hz, 1 H); m/z = 404.99 (M+H)⁺.

20 Producto intermedio 12b Síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)espiro[azetidino-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



Etapa 1: síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidino-3,3'-indol]-1-carboxilato de *tert*-butilo (12a)

25 Se disolvió 2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidino-3,3'-indol]-1-carboxilato de *tert*-butilo (1f) (1000 mg, 3,65 mmol) en DMF seca (23 ml), a continuación se añadieron ácido 5-cloro-2-(clorometil)-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-bencimidazolclorhídrico (6e) (1304 mg, 3,64 mmol) y carbonato de cesio (3563 mg, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua de hielo y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua y un poco de éter. Después de secar en el horno de vacío, el producto (12a) deseado se obtuvo como un sólido rosa (1695 mg, rendimiento = 81,5%).

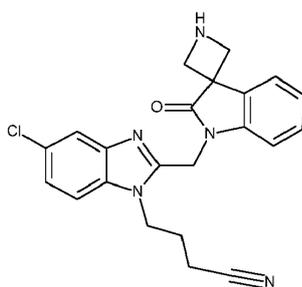
30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 4.03 - 4.19 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.13 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.65 - 7.69 (m, 3 H); m/z = 559.21(M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)espiro[azetidino-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (12b)

Se añadió TFA (1 ml, 5 eq.) a temperatura ambiente a una solución de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidino-3,3'-indol]-1-carboxilato de *tert*-butilo (12a) (1,5 g, 2,63 mmoles) en DCM (20 ml). Después de 12 horas, se añadió más TFA (2 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación, la reacción se neutralizó mediante una solución acuosa de Na₂CO₃. El DCM se evaporó y el sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua y éter para dar la sal de TFA del producto (12b) deseado como un polvo gris (1,303 g, rendimiento = 86,5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.11 - 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 4.16 - 4.35 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 - 7.28 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.90, 0.88 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H); m/z = 459.18(M+H)⁺.

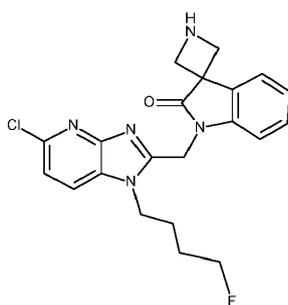
Producto intermedio 13b: síntesis de 4-[5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indolin]-1'-il)metil]bencimidazol-1-il]butanonitrilo



Este producto intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento de la etapa 2 presentado para la síntesis del producto intermedio (12b), usando el producto intermedio (7d) en lugar de (6e) en la primera etapa y se obtuvo como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.02 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.62-4.02 (m, 4H), 4.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H); m/z = 406 (M+H)⁺

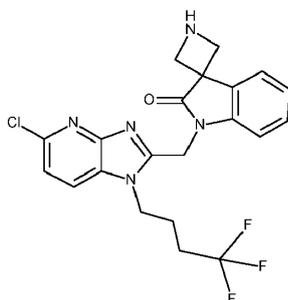
Producto intermedio 14b: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona



Este producto intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento de la etapa 2 presentado para la síntesis del producto intermedio (11b), usando el producto intermedio (9b) en lugar de (5c) y trifetilfosfina en lugar de *n*-tributilfosfina en la primera etapa, y se obtuvo como un sólido blanco.

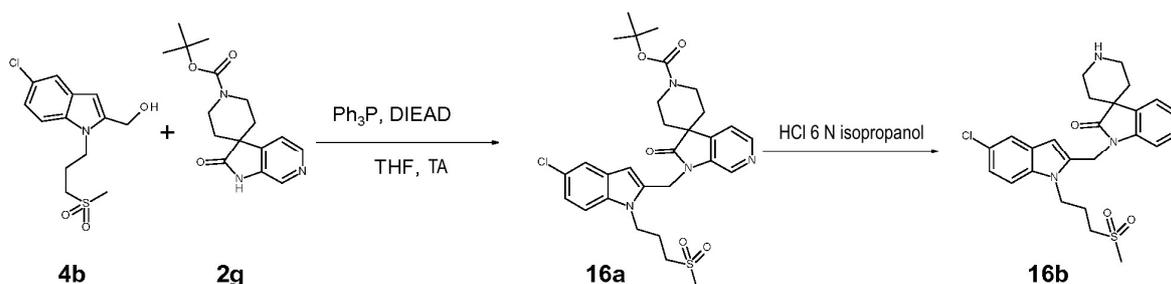
m/z = 414 (M+H)⁺

Producto intermedio 15b: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-2'-ona



5 Este producto intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento de la etapa 2 presentado para la síntesis del producto intermedio (12b), usando el producto intermedio (8c) en lugar de (6e) e hidruro sódico (60% en aceite mineral) en lugar de carbonato de cesio en la primera etapa, y se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo; m/z = 450 (M+H)⁺.

Producto intermedio 16b Síntesis de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il]metil)espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona



10 Etapa 1: síntesis de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *terc*-butilo (16a)

15 Se añadió DIEAD (3,869 ml, 19,88 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de {5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metanol (4b) (4000 mg, 13,25 mmol), 2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) (4423 mg, 14,58 mmol) y TPP (4172 mg, 15,91 mmol) en THF seco (92 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El THF se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna. Después de la evaporación de las fracciones pertinentes, el residuo se recristalizó en agua. Los cristales formados se separaron por filtración y se lavaron con algo de agua y heptano para obtener el producto (16a) del epígrafe como un polvo beige (1231 mg, rendimiento = 15,8%).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.50 Hz, 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.60 - 3.83 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 587.23(M+H)⁺.

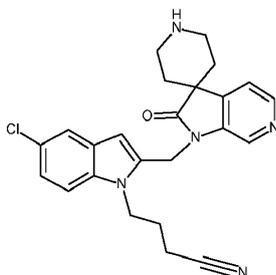
25 Etapa 2: síntesis de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il]metil)espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona (16b)

30 Se añadió TFA (2,872 ml, 37,53 mmol) a una solución de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *terc*-butilo (16a) (3,39 g, 3,75 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y la mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa de Na₂CO₃. El DCM se evaporó y la suspensión acuosa restante se agitó durante 3 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna para obtener un aceite vítreo rosa. El producto se trituró en éter dietílico para dar el producto (16b) deseado como un polvo rosa que se secó en el horno de vacío (466 mg, 23,7%).

ES 2 669 995 T3

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62 - 1.88 (m, 4 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 5 H) 3.11 - 3.24 (m, 4 H) 4.38 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.69, 2.09$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.64 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.29 - 8.42 (m, 2 H); $m/z = 487.27$ (M+H) $^+$.

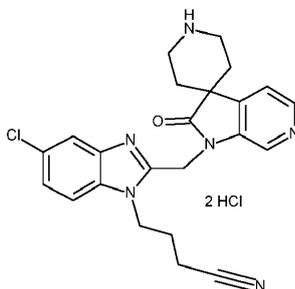
5 Producto intermedio 17b: síntesis de 4-[5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1'-il)metil]indol-1-il]butanonitrilo



Este producto intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento de la etapa 2 presentado para la síntesis del producto intermedio (11b), usando el producto intermedio (2g) en lugar de (1f) en la primera etapa, y se obtuvo como un sólido blanco.

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 - 1.86 (m, 4 H) 1.99 (quin, $J=7.59$ Hz, 2 H) 2.58 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 2.91 - 3.21 (m, 4 H) 4.23 - 4.36 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.64 (d, $J=4.62$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H); $m/z = 434.08$ (M+H) $^+$.

15 Producto intermedio 18b: síntesis de bishidrocloruro de 4-[5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1'-il)metil]bencimidazol-1-il]butanonitrilo



Etapa 1: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxilato de *tert*-butilo (18a)

20 Este producto intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento presentado para la síntesis de producto intermedio (13a), usando el producto intermedio (2g) en lugar de (1f) en la primera etapa, y se obtuvo como un sólido blanco.

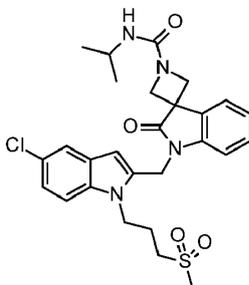
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 3.57-3.82 (m, 4H) 4.25-4.51 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.29 (dd, $J = 8.58, 2.64$ Hz, 1H) 7.62-7.69 (m, 3H) 8.31 (d, $J = 4.62$ Hz, 1H) 8.46 (s, 1H); $m/z = 535$ (M+H) $^+$

25 Etapa 2: síntesis de bishidrocloruro de 4-[5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1'-il)metil]bencimidazol-1-il]butanonitrilo (18b)

30 El producto intermedio (18a) (6 g, 11,214 mmoles) se agitó en HCl 6M en isopropanol (100 ml) a 40°C durante 2 horas, a continuación a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado blanco resultante se separó por filtración, se lavó con éter y se secó en el horno de vacío para dar el producto intermedio (18b) deseado (5,6 g, rendimiento cuant.) como una sal de bishidrocloruro. $m/z = 435$ (M+H) $^+$.

Síntesis de compuestos finales

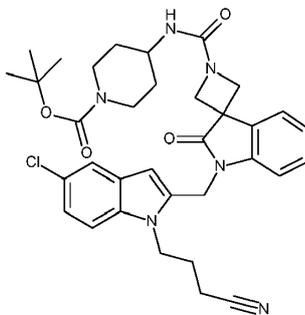
Síntesis del compuesto 1: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-N-isopropil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



- 5 El producto intermedio (10b) (9,2 g, 18,6 mmol) se suspendió en dioxano y se añadió base de Hunig (6,4 ml, 37,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió 2-isocianatopropano (2,2 ml, 22,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la solución un exceso de MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y la solución resultante se lavó con agua tres veces (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró en éter diisopropílico y se agitó durante la noche en este disolvente. El polvo blanco resultante se filtró y se secó en el horno a 50°C para dar el compuesto (1) deseado (9,3 g, 92%) de un polvo blanco.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.08 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 3.77 (dd, J=14.3, 6.6 Hz, 1 H), 3.98 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 4.13 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.39 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.33 - 6.41 (m, 2 H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H); m/z = 543 (M+H)⁺

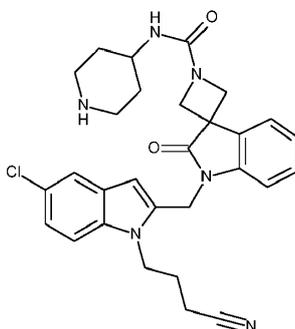
Síntesis del compuesto 2: 4-[[1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carbonil]amino]piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 Se añadió trifosgeno (732,893 mg, 2,47 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla del producto intermedio (11b) (1000 mg, 2,47 mmol) y piridina (0,597 ml, 0,982 g/ml, 7,409 mmol) en DCM. La mezcla se volvió amarilla inmediatamente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se añadieron agua (50 ml) y HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, la espuma blanca resultante (600 mg, 1,284 mmol) se redisolvió en DCM y se añadieron a temperatura ambiente 4-aminopiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (911,804 mg, 3,851 mmol, 3 eq.) y DIPEA (0,885 ml, 0,75 g/ml, 5,135 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución de HCl al 5%, a continuación salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH hasta 5% en DCM) para dar 525 mg (62% de rendimiento) del compuesto (2) deseado, como un sólido blanco después de la trituración con DIPEA

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 - 1.34 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.68 - 1.82 (m, 2 H) 1.89 - 2.05 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.68 - 2.93 (m, 2H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.83 - 3.95 (m, 2 H) 3.99 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 4.31 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.48 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.63 (d, J=6.60 Hz, 1 H); m/z = 631 [M+H]⁺

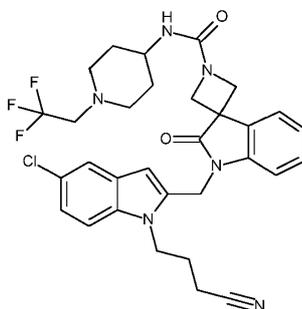
Síntesis del compuesto 3: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-2'-oxo-*N*-(4-piperidil)espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



5 Se añadió TFA (0,521 ml, 1,49 g/ml, 6,813 mmol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto (2) (430 mg, 0,681 mmol) en DCM y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío, se redisolvió en DCM, se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 , a continuación salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 260 mg (70% de rendimiento) de compuesto (3) deseado como una espuma ligeramente naranja.

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.70 - 1.80 (m, 2 H) 1.92 - 2.02 (m, 2 H) 2.53 - 2.63 (m, 4 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.53 - 3.57 (m, 1 H) 3.99 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H) 4.14 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.27 - 4.34 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.49 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H); $m/z = 531$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Síntesis del compuesto 4: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-2'-oxo-*N*-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida

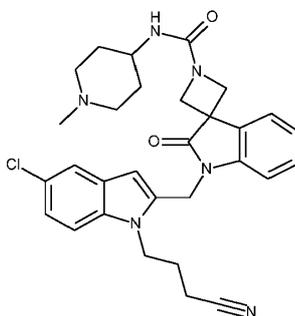


20 Se añadieron DIPEA (0,185 ml, 0,75 g/ml, 1,073 mmol) y 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (136,716 mg, 0,358 mmol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto 3 (190 mg, 0,358 mmol) en dioxano. Después de la noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se redisolvió en DCM, se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 , a continuación salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH 5% en DCM) y la recristalización en DCM/DIPE daban el producto (4) deseado como un sólido ligeramente rosa (75 mg, 32% de rendimiento)

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.36 - 1.54 (m, 2 H) 1.67 - 1.80 (m, 2 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 2.31 - 2.44 (m, 2 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.14 (q, $J=10.34$ Hz, 2 H) 3.29 - 3.31 (m, 1 H) 3.99 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.14 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.26 - 4.35 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.44 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H); $m/z = 613$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

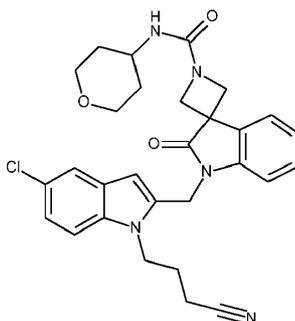
30 Los compuestos (5) a (9) se sintetizaron siguiendo la reacción presentada para la síntesis del compuesto (2), al usar la amina apropiada en lugar de 4-amino-piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

Compuesto 5: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-*N*-(1-metil-4-piperidil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



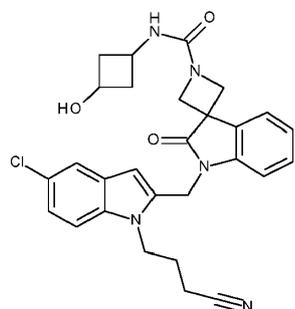
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.43 - 1.60 (m, 2 H) 1.70 - 1.83 (m, 2 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.56 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 2.80 - 2.94 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.99 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.14 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.30 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.49 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.28 (td, $J=7.70, 1.10$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H); $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Compuesto 6: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-2'-oxo-*N*-tetrahidropiran-4-il-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.38 - 1.55 (m, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 1.90 - 2.07 (m, 2 H) 2.58 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 3.28 - 3.35 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 2 H) 4.01 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.16 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.26 - 4.38 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 6.52 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.24 - 7.35 (m, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.64 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H); $m/z = 532$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

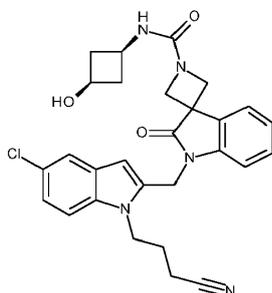
Compuesto 7: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



$m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

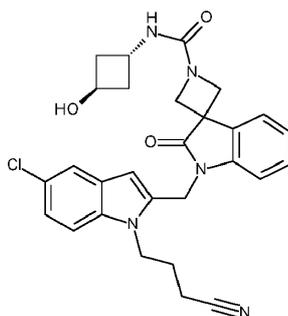
20

Compuesto 8: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-*N*-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 1.90 - 2.06 (m, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 2.57 (t, $J=7.15$ Hz, 2 H) 3.55 - 3.70 (m, 1 H) 3.72 - 3.86 (m, 1 H) 4.00 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.14 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.31 (t, $J=7.26$ Hz, 2 H) 5.04 (d, $J=5.50$ Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.76 (d, $J=7.70$ Hz, 1H) 7.08 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.15 (m, $J=7.30$ Hz, 2 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 2 H) 7.63 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H); $m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

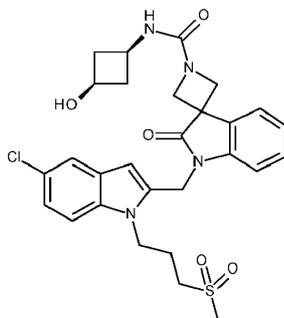
Compuesto 9: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-*N*-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.89 - 2.03 (m, 2 H) 2.03 - 2.22 (m, 4 H) 2.53 - 2.63 (m, 2 H) 4.00 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.14 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 4.17 - 4.36 (m, 4 H) 4.87 (br. s, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 6.34 (s, 1H) 6.78 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 2 H) 7.63 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H); $m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Los compuestos (10) a (17) se sintetizaron siguiendo la reacción presentada para la síntesis del compuesto 2, al usar el producto intermedio (10b) en lugar de (11b) con la amina apropiada en lugar de 4-aminopiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20 Compuesto 10: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-*N*-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida

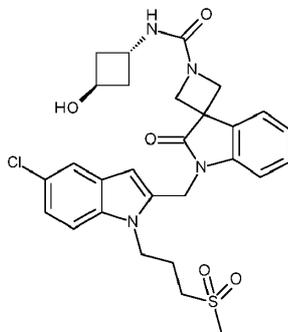


$m/z = 571$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.70 - 1.87 (m, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.40 - 2.50 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 3.56 - 3.69 (m, 1 H) 3.72 - 3.86 (m, 1 H) 4.00 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.14 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.33 - 4.47

(m, 2 H) 5.04 (d, $J=5.28$ Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.76 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.14 (s, 3 H) 7.24 - 7.35 (m, 1 H) 7.53 (s, 2 H) 7.63 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H)

Compuesto 11: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-N-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida

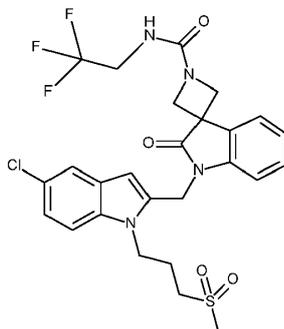


5

$m/z = 571$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.96 - 2.26 (m, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 4.00 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.08 - 4.32 (m, 4 H) 4.34 - 4.48 (m, 2H) 4.96 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 5.14 (br. s., 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.78 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.14 (br. s., 3 H) 7.23 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 2 H) 7.63 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H)

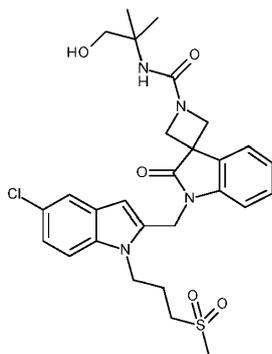
10 Compuesto 12: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-2'-oxoN-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



15

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 2.18 (quin, $J=7.65$ Hz, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.09 (t, $J=7.59$ Hz, 2 H) 3.81 - 4.02 (m, 2 H) 4.17 (d, $J=7.70$ Hz, 2H) 4.36 - 4.42 (m, 2 H) 4.44 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 4.90 (t, $J=6.49$ Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.52 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H); $m/z = 583$ [M+H]⁺

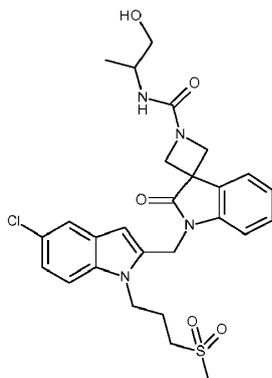
Compuesto 13: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



ES 2 669 995 T3

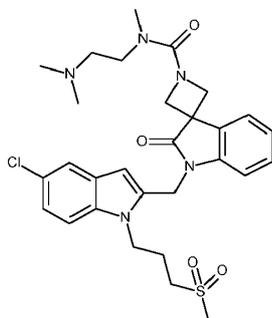
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.20 (qt, J=7.60 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.10 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 3.63 (d, J=4.84 Hz, 2 H) 4.10 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 5 H) 4.81 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 7.09 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.14 - 7.20 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.30 (td, J=7.80, 1.20 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.37, 0.77 Hz, 1 H); m/z = 573 (M+H)⁺

- 5 Compuesto 14: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



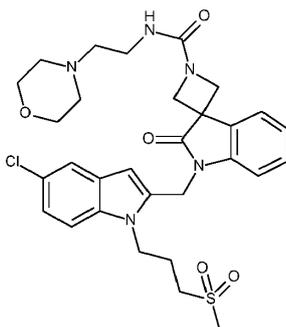
- 10 ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 1.20 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.19 (dt, J=14.63, 7.21 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.03 - 3.21 (m, 3 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 - 3.79 (m, 1 H) 4.00 (dd, J=6.82, 3.30 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=9.68, 7.70 Hz, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 4 H) 4.48 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.99 - 5.15 (m, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 7.10 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.48 Hz, 1 H); m/z = 559 (M+H)⁺

- Compuesto 15: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-metil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



- 15 ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.40 (s, 6 H) 2.63 (t, J=6.93 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.05 - 3.13 (m, 2 H) 3.49 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 4.19 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.37 - 4.42 (m, 2 H) 4.45 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.05 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.51 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=7.26, 0.66 Hz, 1 H); m/z = 586 [M+H]⁺

- 20 Compuesto 16: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-*N*-(2-morfolinoetil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida

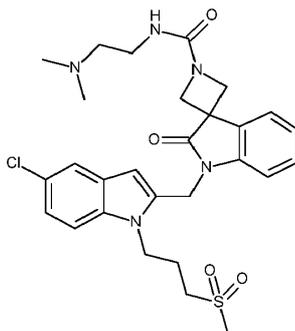


ES 2 669 995 T3

$m/z = 614 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 2.22 (qt, $J=7.50$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 4 H) 2.54 (t, $J=5.94$ Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.07 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 3.38 (q, $J=5.58$ Hz, 2 H) 3.71 (t, $J=4.40$ Hz, 4 H) 4.13 (d, $J=7.48$ Hz, 2 H) 4.37 - 4.46 (m, 4 H) 4.97 (br. s, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.52 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=8.14$ Hz, 1 H)

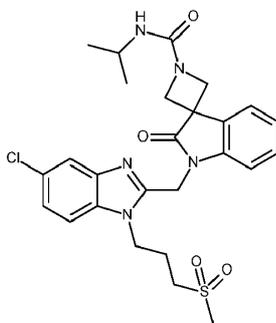
Compuesto 17: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



10 $m/z = 572 [M+H]^+$

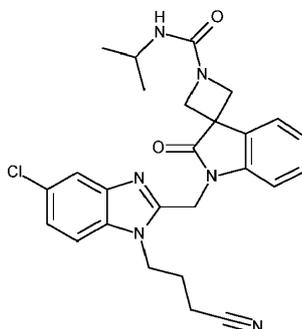
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 2.16 - 2.26 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 2.57 - 2.70 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.09 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 4.15 (d, $J=7.48$ Hz, 2 H) 4.38 (m, 2 H) 4.42 (d, $J=7.48$ Hz, 2 H) 5.07 (s, 2 H) 5.37 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H) 7.52 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H)

Compuesto 18: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)benzimidazol-2-il]metil]-*N*-isopropil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



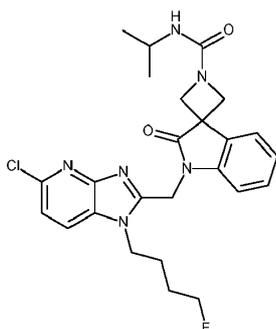
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, $J=6.60$ Hz, 6 H) 2.17 (quin, $J=7.48$ Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 3.76 (sxt, $J=6.40$ Hz, 1 H) 3.91 - 4.15 (m, 4 H) 4.47 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 6.34 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H) 7.61 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H); $m/z = 544.20 (M+H)^+$

Compuesto 19: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)bencimidazol-2-il]metil]-*N*-isopropil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



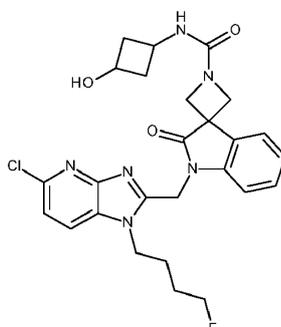
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, *J*=6.60 Hz, 6 H) 2.08 (quin, *J*=7.48 Hz, 2 H) 2.62 (t, *J*=7.37 Hz, 2 H) 3.76 (dq, *J*=13.81, 6.62 Hz, 1 H) 3.90 - 4.16 (m, 4 H) 4.39 (t, *J*=7.37 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.36 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.24 - 7.37 (m, 2 H) 7.56 - 7.73 (m, 3 H); *m/z* = 491.13 (M+H)⁺; MP = 210.38°C.

Compuesto 20: 1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-*N*-isopropil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



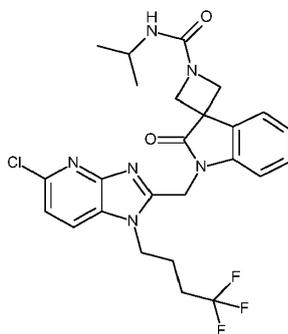
10 ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.20 Hz, 6 H) 1.74 - 1.80 (m, 1 H) 1.82 - 1.92 (m, 3 H) 3.95 - 4.04 (m, 2 H) 4.06 (d, *J*=7.26 Hz, 2H) 4.34 (d, *J*=7.26 Hz, 2 H) 4.40 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 4.44 (t, *J*=5.39 Hz, 1 H) 4.56 (t, *J*=5.17 Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.36 Hz, 1H) 7.31 (td, *J*=7.81, 1.32 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.58 Hz, 1 H); *m/z* = 499.5 [M+H]⁺

15 Compuesto 21: 1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



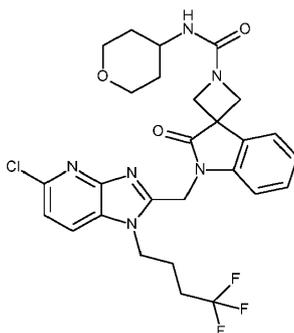
20 ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (algunos protones muestran isomería cis-trans) ppm 1.69 - 1.94 (m, 5 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.71 - 2.84 + 3.12 (m, 2 H) 3.79 - 3.92 + 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.08 (d, *J*=7.48 Hz, 2 H) 4.32 - 4.50 (m, 6 H) 4.54 (t, *J*=5.28 Hz, 1 H) 4.86 + 4.95 (d, *J*=6.60 Hz and *J* = 7.92 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.58 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.44 - 7.55 (m, 2 H) 7.66 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H); *m/z* = 527.2 [M+H]⁺

Compuesto 22: 1'-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-N-isopropil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



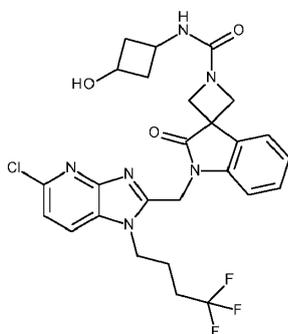
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.09 (d, $J=6.60$ Hz, 5 H) 1.89 - 2.06 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 3.67 - 3.84 (m, 1 H) 3.97 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.11 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.46 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.39 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (t, $J=6.80$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 8.21 (d, $J=8.58$ Hz, 1 H); $m/z = 535.2$ [M+H] $^+$

Compuesto 23: 1'-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-2'-oxo-N-tetrahidropiran-4-il-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



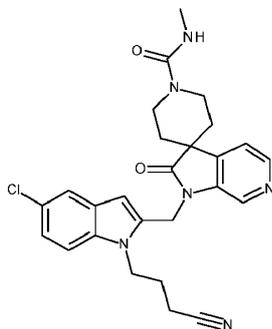
10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 1.92 - 2.06 (m, 2 H) 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 3.35 (m, 2H por debajo del pico del agua) 3.59 - 3.70 (m, 1 H) 3.79 - 3.90 (m, 2 H) 3.99 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 4.12 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.51 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 8.21 (d, $J=8.58$ Hz, 1 H); $m/z = 577.2$ [M+H] $^+$

15 Compuesto 24: 1'-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-N-(3-hidroxiciclobutil)-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1-carboxamida



20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (algunos protones muestran isomería cis/trans) ppm 1.71 - 1.86 (m, 2 H mayor) 1.91 - 2.04 (m, 2 H) 2.04 - 2.22 (m, 4 H menores) 2.28 - 2.49 (m, 2 H + 2H mayores) 3.55 - 3.67 (m, 1 H mayor) 3.73 - 3.86 (m, 1 H mayor) 3.93 - 4.05 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 2 H menores) 4.46 (t, $J=7.59$ Hz, 2 H) 4.96 (d, $J=5.28$ Hz, 1 H menor) 5.04 (d, $J=5.50$ Hz, 1 H mayor) 5.29 (s, 2 H) 6.72 - 6.85 (m, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.38 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H); $m/z = 563.2$ [M+H] $^+$

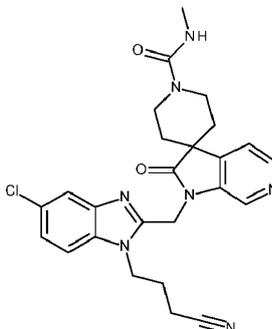
Compuesto 25: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-N-metil-2'-oxo-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxamida



5 Se añadieron cloruro de metilaminoformilo (50 mg, 1 eq) y trietilamina (0,223 ml, 3 eq.) a temperatura ambiente a una solución de (17b) (232 mg, 0,535 mmol) en DCM (5 ml). Después de 30 minutos, se añadió agua de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. El producto se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener una espuma blancuzca, que se trituró en DIPE. El sólido amarillo resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto (25) (217 mg, 80% de rendimiento).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.66 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.62 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 3.54 - 3.81 (m, 4 H) 4.23 - 4.36 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 6.53 (q, J=4.00 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H); m/z = 491.14 (M+H)⁺

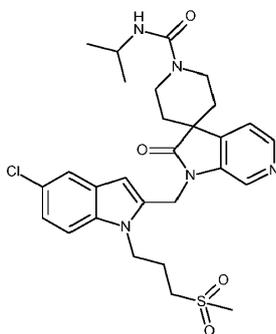
15 Compuesto 26: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)bencimidazol-2-il]metil]-N-metil-2'-oxo-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxamida



El compuesto (26) se sintetizó siguiendo el procedimiento presentado para el compuesto (25), usando el producto intermedio (18b) en lugar de (17b), y se obtuvo como un sólido ligeramente rosa con un 79% de rendimiento.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 4 H) 2.09 (quin, J=7.43 Hz, 2 H) 2.57 - 2.71 (m, 5 H) 3.56 - 3.77 (m, 4 H) 4.39 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.46 - 6.60 (m, H) 7.30 (dd, J=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.60 - 7.72 (m, 3 H) 8.32 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); m/z = 492.18 (M+H)⁺; MP = 99.81°C

Compuesto 27: 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)indol-2-il]metil]-N-isopropil-2'-oxo-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxamida

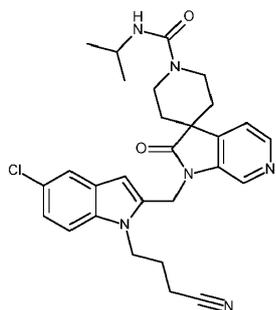


5 El compuesto (27) se sintetizó siguiendo el procedimiento presentado para el compuesto (1), usando el producto intermedio (16b) en lugar de (10b), y se obtuvo como una espuma blanca (rendimiento cuantitativo).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.64 - 1.87 (m, 4 H) 2.10 (quin, J=7.65 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.55 - 3.91 (m, 5 H) 4.27 - 4.48 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.27 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H); m/z = 572.11 (M+H)⁺

10

Compuesto 28: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-il]metil]-N-isopropil-2'-oxo-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridino]-1-carboxamida

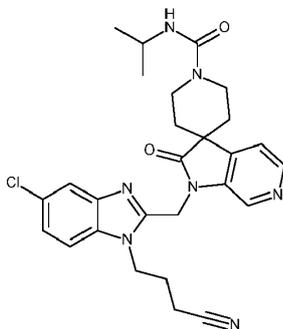


15 El compuesto (28) se sintetizó siguiendo el procedimiento presentado para compuesto (1), usando el producto intermedio (17b) en lugar de (10b), y se obtuvo como una espuma blanca (78% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.02 - 1.17 (m, 6 H) 1.66 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.55 - 3.87 (m, 5 H) 4.24 - 4.34 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.27 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H); m/z = 519.12 (M+H)⁺

20

Compuesto 29: 1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)bencimidazol-2-il]metil]-*N*-isopropil-2'-oxo-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridino]-1-carboxamida



5 El compuesto (29) se sintetizó siguiendo el procedimiento presentado para el compuesto (1), usando el producto intermedio (18b) en lugar de (10b), y se obtuvo como un sólido blanco (47% de rendimiento).

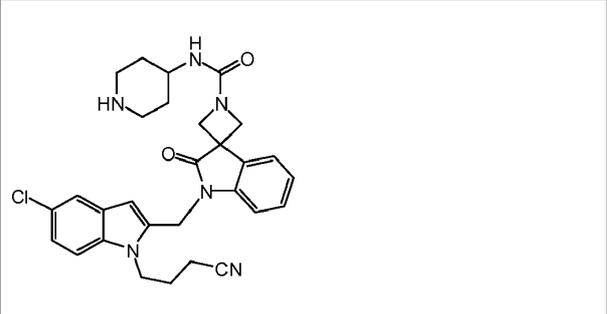
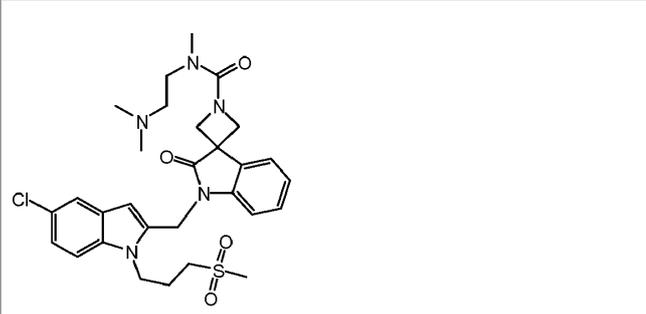
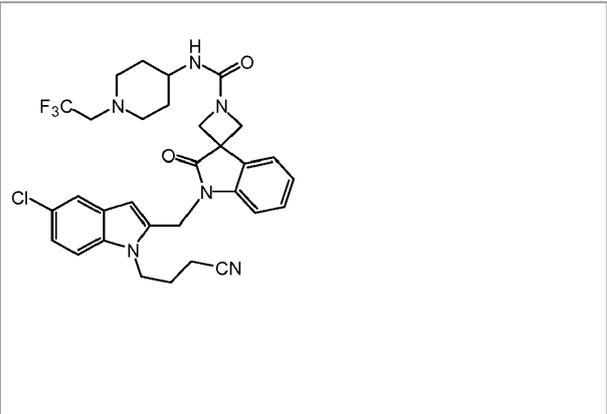
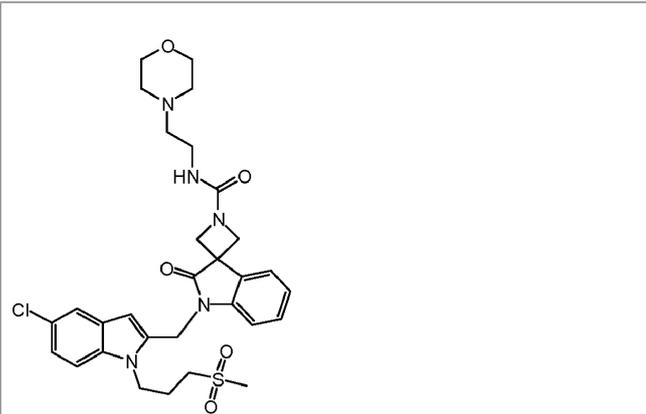
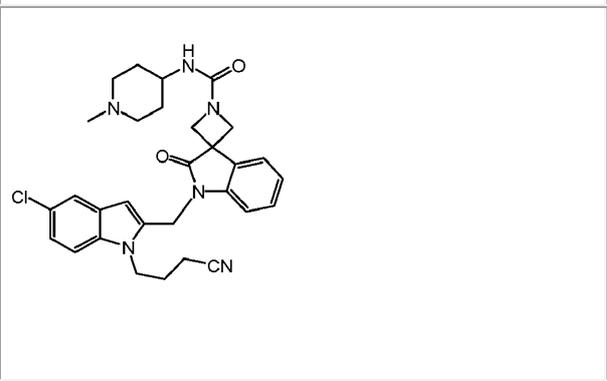
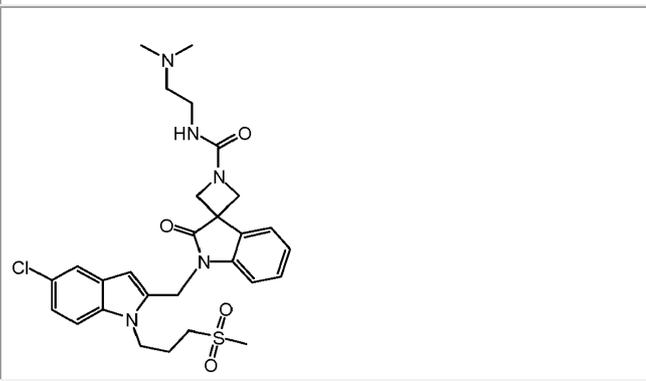
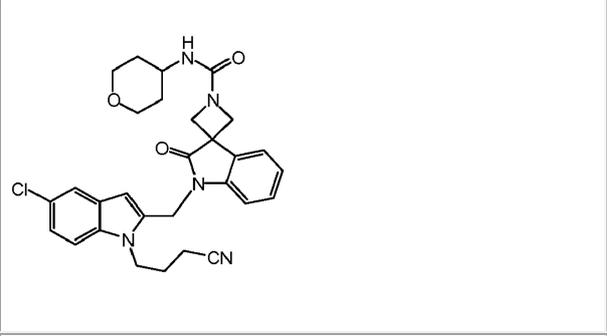
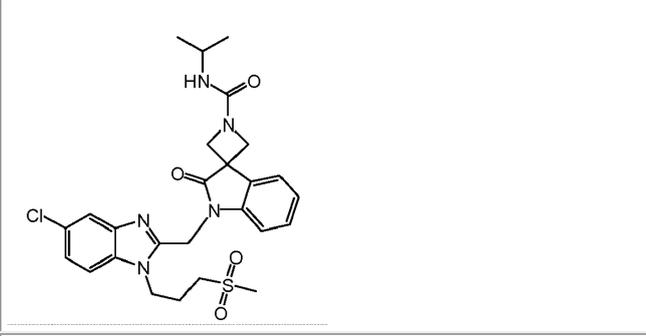
10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.60 Hz, 6 H) 1.63 - 1.84 (m, 4 H) 1.95 - 2.19 (m, 2 H) 2.62 (t, *J*=7.37 Hz, 2 H) 3.50 - 3.66 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 4.39 (t, *J*=7.00 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.18 (d, *J*=7.48 Hz, 1 H) 7.29 (dd, *J*=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.55 - 7.71 (m, 3 H) 8.32 (d, *J*=4.62 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); *m/z* = 520.25 (M+H)⁺.

La Tabla F-1 y la Tabla F-2 listan los compuestos que se preparaban según los Ejemplos anteriores.

Tabla F-1

Comp. N° 1	Comp. N° 13
Comp. N° 2	Comp. N° 14

15

	
Comp. N° 3	Comp. N° 15
	
Comp. N° 4	Comp. N° 16
	
Comp. N° 5	Comp. N° 17
	
Comp. N° 6	Comp. N° 18

<p>Comp. N° 7</p>	<p>Comp. N° 19</p>
<p>Comp. N° 8; (cis)</p>	<p>Comp. N° 20</p>
<p>Comp. N° 9; (trans)</p>	<p>Comp. N° 21</p>
<p>Comp. N° 10; (cis)</p>	<p>Comp. N° 22</p>

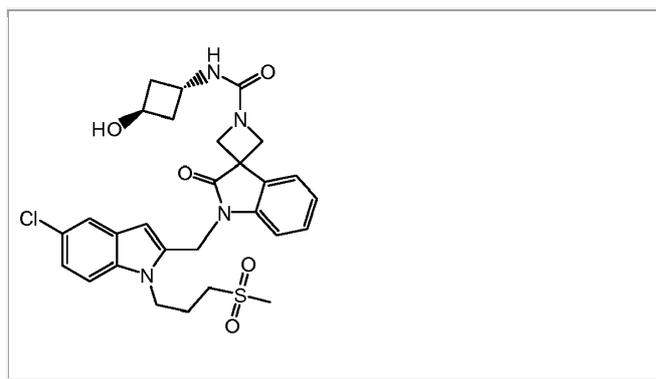
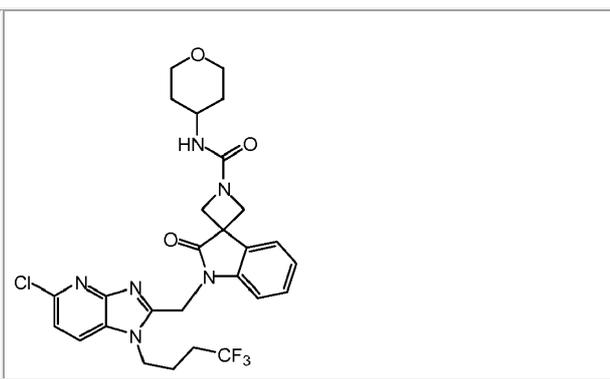
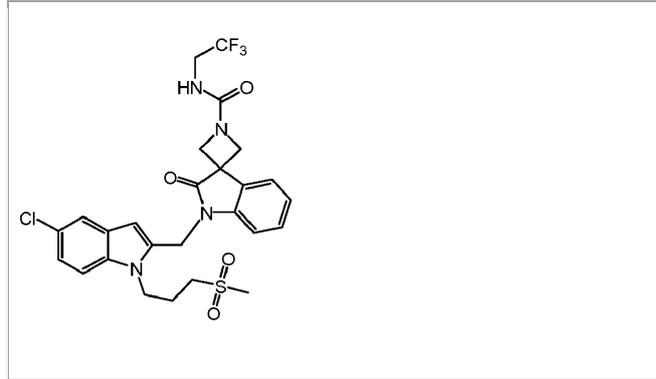
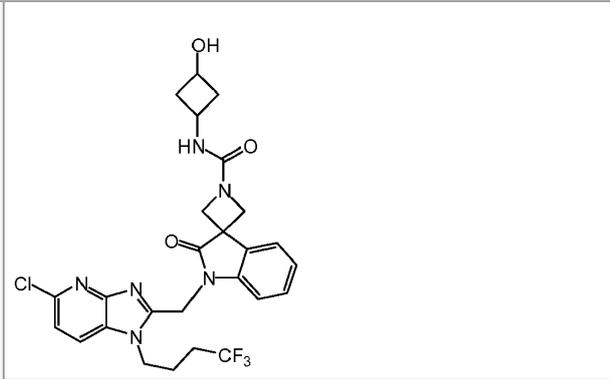
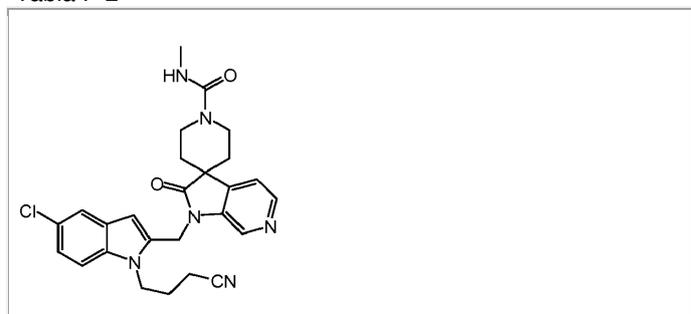
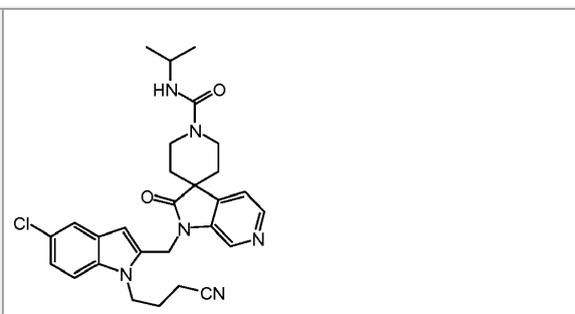
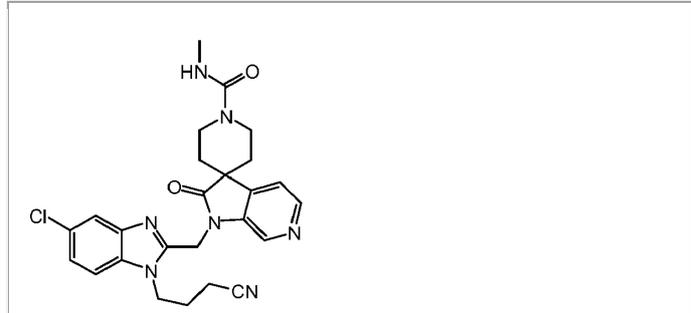
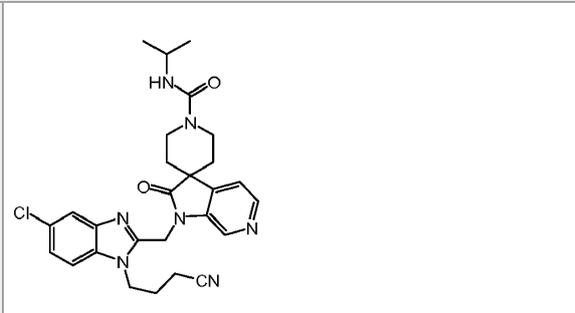
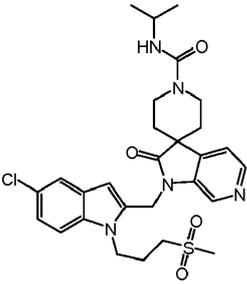
	
<p>Comp. N° 11; (trans)</p>	<p>Comp. N° 23</p>
	
<p>Comp. N° 12</p>	<p>Comp. N° 24</p>

Tabla F-2

	
<p>Comp. N° 25</p>	<p>Comp. N° 28</p>
	
<p>Comp. N° 26</p>	<p>Comp. N° 29</p>

	
Comp. N° 27	

B. Ejemplos farmacológicos

C.1 Actividad antiviral

5 Placas de microvaloración negras de fondo transparente de 384 pocillos (Corning, Ámsterdam, Países Bajos) se rellenan a través de expulsión acústica de gotas usando el manipulador de líquidos ecoico (Labcyte, Sunnyvale, California). Se transfirieron a las placas de ensayo 200 nl de soluciones de reserva del compuesto (DMSO al 100%). Se realizaron 9 diluciones de 4 veces en serie del compuesto, creando la misma concentración de compuesto por cuadrante. El ensayo se inició al añadir 10 µl de medio de cultivo a cada pocillo (medio RPMI sin rojo fenol, inactivado con FBS al 10%, gentamicina al 0,04% (50 mg/ml). Todas las etapas de adición se realizan usando un dispensador de múltiples gotas (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). Posteriormente, se añadió a las placas virus rgRSV224 (MOI = 1) diluido en medio de cultivo. El virus rgRSV224 es un virus manipulado que incluye un gen GFP adicional (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13) y estaba bajo licencia del NIH (Bethesda, MD, EE. UU. de A.). Finalmente, se sembraron 20 µl de suspensión de células HeLa (3.000 células/pocillo). Se incluyeron en cada prueba medio, controles infectados con virus y simuladamente. Los pocillos contenían DMSO al 0,05% por volumen. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ 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 desarrollado en las propias instalaciones (Tibotec, Beerse, Bélgica). La EC₅₀ se definió como la concentración inhibidora al 50% para la expresión de GFP. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en un grupo de placas de microvaloración blancas de 384 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 (Perkin Elmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. La CC₅₀ se definió como la concentración al 50% para la citotoxicidad.

25 Tabla B-1: datos antivirales e índice de selectividad

Comp. N°	RSV HELA pEC ₅₀	SI TOX HELA
1	10.05	356993.25
2	8.7	> 50000
3	9.2	158489
4	9	100000
5	8.5	10000
6	9.5	100000
7	9.39	102820.56
8	>9.81652	>232209
9	>9.81652	>253746
10	>9.77061	>504917
11	9.61	299785.09
12	9.57	86916.05
13	9.00	43414.02

Comp. N°	RSV HELA pEC ₅₀	SI TOX HELA
14	9.24	98192.88
15	8.12	2574.19
16	9.47	158971.77
17	8.90	39320.59
18	10.69	>4.93378e+006
19	10.04	>1.109e+006
20	8.90	>80225.1
21	8.85	>71359.2
23	8.79	>61793.1
24	8.88	>75425.8
25	9.75	>564664
26	10.26	>1.81593e+006
27	9.59	299785.06
28	8.67	25403.88
29	10.61	>4.10525e+006

C. Ejemplos proféticos de composiciones

5 "Ingrediente activo", según se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I) final, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras y los tautómeros del mismo.

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

C.1. Comprimidos

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

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

C.2. Suspensión

15 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 1 mililitro contenga de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

C.3. Producto inyectable

Se prepara una composición parenteral al agitar 1,5% en peso de ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

C.4. Pomada

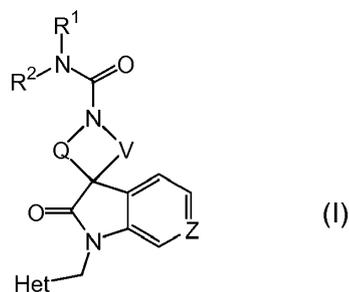
Ingrediente activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina filante	15 g
Agua	hasta 100 g

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

5 Variaciones razonables no se deben considerar un apartamiento del alcance de la invención. Será obvio que la invención así descrita puede ser variada de muchos modos por los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

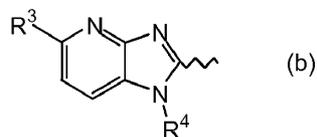
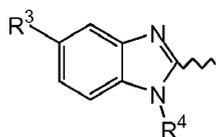
1. Un compuesto de fórmula (I)



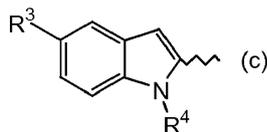
5

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

Het es un resto heterocíclico de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b) o (c):



10



Q es CH₂ o CH₂CH₂;

15 V es CH₂ o CH₂CH₂;

Z es CH o N;

20 R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo; Het¹; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, hidroxilo, polihalo-alquilo(C₁₋₄), NR⁵R⁶, Het², cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo;

en donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es halo;

30 R⁴ es -(CH₂)_m-R⁷;

m es un número entero de 2 a 4;

R⁷ es halógeno, CN, CF₃ o SO₂CH₃; y

35 Het¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino o tetrahidropirano; en donde Het¹ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₄)-carbonilo;

40 Het² es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperacino, morfolino o tetrahidropirano; en donde Het² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o polihalo-alquilo(C₁₋₄);

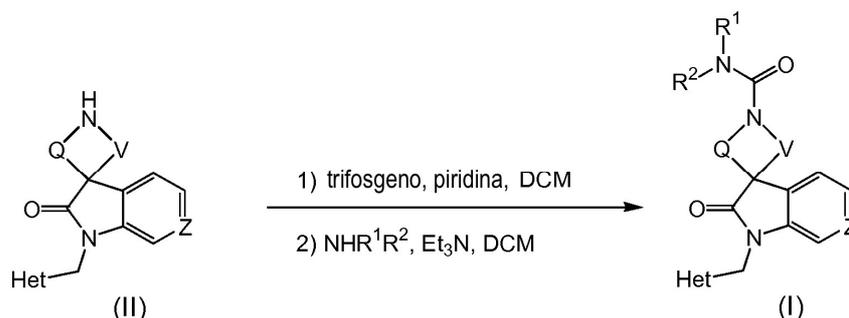
o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es de fórmula (a).

45 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es de fórmula (b).

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es de fórmula (c).

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es CH₂ y V es CH₂.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es CH₂CH₂ y V es CH₂CH₂.
7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es CH₂, V es CH₂ y Z es CH.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂ y Z es CH.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es CH₂, V es CH₂ y Z es N.
10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es CH₂CH₂, V es CH₂CH₂ y Z es N.
11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso como un medicamento.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para el uso en el tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial.
15. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, al hacer reaccionar un producto intermedio (II) con un isocianato, o usar un agente de carbonilación, seguido por la adición de una amina NHR¹R², en presencia de una base si es apropiado,



- o; si se desea; un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal por adición de ácido, o a la inversa, una sal por adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma de base libre con un álcali.