

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 976**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015 PCT/GB2015/052920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015 E 15782033 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3204375**

54 Título: **Espiro-indolinas para el tratamiento y la profilaxis de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS)**

30 Prioridad:

07.10.2014 GB 201417707

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

05.07.2019

73 Titular/es:

**REVIRAL LIMITED (100.0%)
Stevenage Bioscience Catalyst, Gunnels Wood
Road, Stevenage
Hertfordshire SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

**COCKERILL, STUART;
MATHEWS, NEIL;
WARD, SIMON;
LUNN, GRAHAM;
PARADOWSKI, MICHAEL y
GASCON SIMORTE, JOSE MIGUEL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 718 976 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

Espiro-indolinas para el tratamiento y la profilaxis de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS)

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol y a su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por el virus respiratorio sincitial (VRS).

10 **Antecedentes de la invención**

El VRS es un virus de ARN monocatenario no codificante de la familia *Paramyxoviridae*. El VRS es transmitido fácilmente mediante las secreciones de una persona infectada a través de las superficies o en una transferencia de mano a mano. Al contrario que la gripe, no es transmitido por aerosoles de pequeño tamaño de partícula. Tras una inoculación satisfactoria, el período de incubación es de entre cuatro y seis días, tiempo durante el que el virus se propaga desde la nasofaringe hacia el tracto respiratorio inferior mediante la fusión de las células infectadas con las células no infectadas y mediante el desprendimiento del epitelio necrótico. En los bebés, junto con un aumento en la secreción de mucus y un edema, esto puede conducir a un taponamiento mucoso que provoque una hiperdistensión y el colapso del tejido pulmonar distal, indicativo de una bronquiolitis. La hipoxia es habitual y se suele ver deteriorada la capacidad de alimentarse debido al distrés respiratorio. En la neumonía por VRS, la infiltración inflamatoria de las vías aéreas consiste en linfocitos mononucleares y está más generalizada, con una participación de los bronquiolos, los bronquios y los alveolos. Se ha averiguado que la duración y el grado de diseminación vírica están correlacionados con los signos clínicos y la gravedad de la enfermedad.

25 El VRS es la principal causa de infecciones graves del tracto respiratorio en bebés y en niños pequeños en todo el mundo. La mayor morbilidad y mortalidad se produce en aquellos nacidos prematuramente y en aquellos con una enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, aunque muchos bebés hospitalizados por una infección por VRS están sanos. Una infección grave por el VRS en la infancia puede conducir a muchos años de sibilancias recurrentes y está relacionada con el posterior desarrollo de asma.

30 El VRS también es la principal causa de morbilidad y mortalidad entre los ancianos, y en niños y adultos inmunocomprometidos, así como en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

35 El VRS tiene una incidencia estacional; es muy predecible y aparece en los inviernos de ambos hemisferios, de septiembre a mayo en Europa y en Norteamérica, con un pico en diciembre y en enero, y puede aparecer a lo largo de todo el año en los países tropicales. Afecta a > 90 % de los bebés y niños de una edad de dos años, y como inmunidad natural tiene una vida corta; muchos volverán a infectarse cada año. Como con la gripe, en los ancianos, el VRS provoca alrededor del 10 % de las hospitalizaciones invernales, con una mortalidad asociada del 10 %.

40 El tratamiento actual contra el VRS implica el uso de un anticuerpo monoclonal contra el VRS, denominado palvizumab. Dicho uso del palvizumab es más profiláctico que terapéutico en el tratamiento del VRS. Aunque este anticuerpo suele ser eficaz, su uso se restringe a bebés prematuros y a bebés con un elevado riesgo. De hecho, su limitada utilidad significa que no está disponible para muchas personas que necesitan un tratamiento contra el VRS. Existe, por tanto, una urgente necesidad de alternativas eficaces al tratamiento que existe contra el VRS.

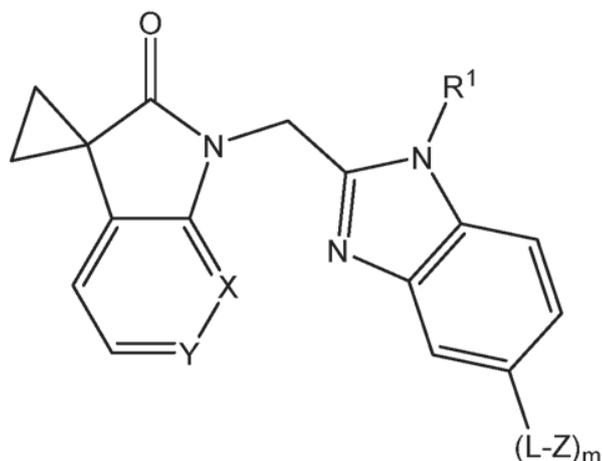
45 Además, se han propuesto muchos compuestos como inhibidores del VRS, incluyendo compuestos basados en bencimidazol. Por ejemplo, K. D. Combrink *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007), 4784-4790 desvela el compuesto BMS-433771 y sus variantes. En los documentos WO-02/062290, WO-03/053344 y WO-10/103306, se desvelan compuestos adicionales basados en bencimidazol.

50 El documento WO 2013/068769 desvela compuestos espirocíclicos que tienen actividad contra el VRS. Sin embargo, existe la necesidad de identificar compuestos adicionales y, en particular, compuestos que tengan perfiles farmacocinéticos favorables.

55 **Sumario de la invención**

Se ha averiguado ahora que hay una nueva serie de bencimidazoles que son activos como inhibidores del VRS con farmacocinéticas favorables.

60 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es un bencimidazol de fórmula(I):



Fórmula (I)

en la que:

- 5
- uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido, y el otro es CH.
 - L es un enlace simple o alquileo C₁₋₃;
 - R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterociclilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido;
 - 10 - Z es -N(R²)₂;
 - cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos o no sustituidos; y
 - m es 1;
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

20 Cuando cualquier grupo, anillo, sustituyente o fracción definido en el presente documento está sustituido, normalmente está sustituido con Q según se define a continuación.

25 Un grupo o una fracción alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C₁₋₆ normalmente es un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₄₋₆. Algunos ejemplos de grupos y fracciones alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo (es decir, 3-metilbut-1-ilo), *t*-pentilo (es decir, 2-metilbut-2-ilo), neopentilo (es decir, 2,2-dimetilpropan-1-ilo), *n*-hexilo, *i*-hexilo (es decir, 4-metilpentan-1-ilo), *t*-hexilo (es decir, 3-metilpentan-3-ilo) y neopentilo (es decir, 3,3-dimetilbutan-1-ilo). Para evitar dudas, cuando haya presentes dos fracciones alquilo en un grupo, las fracciones alquilo pueden ser iguales o diferentes. Un grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido, normalmente con uno o más grupos Q según se define a continuación. Por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Q según se define a continuación.

30 Q es halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, -SR^{'''}, -S(=O)R^{'''}, -S(=O)₂R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R^{'''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de entre 5 y 10 elementos, arilo de entre 5 y 12 elementos y heteroarilo de entre 5 y 12 elementos.

35 Un grupo o una fracción alquileo C₁₋₃ es un grupo o una fracción de hidrocarburo alifático divalente saturado, lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen grupos y fracciones metileno, etileno, *n*-propileno e *i*-propileno. Cuando el grupo alquileo está sustituido, normalmente está sustituido con un grupo Q como se ha definido anteriormente.

40 Un grupo alquenilo C₂₋₆ es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido, de dos a seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono. Un grupo alquenilo puede tener una orientación "*cis*" o "*trans*", o, como alternativa, una orientación "*E*" o "*Z*". Por lo general es un grupo alquenilo C₂₋₄ o un grupo alquenilo C₄₋₆. Algunos ejemplos incluyen etilenilo o vinilo (-CH=CH₂) y alilo (-CH₂CH=CH₂). Cuando el grupo alquenilo está sustituido, normalmente está sustituido con un grupo Q como se ha definido anteriormente.

Un grupo o una fracción alquencileno C_{2-3} es un grupo o una fracción de hidrocarburo alifático divalente insaturado, lineal o ramificado, que contiene dos o tres átomos de carbono con al menos un doble enlace sp^2 carbono-carbono. Un grupo alquencileno puede tener una orientación "cis" o "trans", o como alternativa, una orientación "E" o "Z". Los ejemplos incluyen grupos y fracciones $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$ y $-CH_2CH=CH-$.

5 Un grupo alquinilo C_{2-6} es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido, de dos a seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Por lo general, es un grupo alquinilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{4-6} . Un grupo alquinilo puede tener una orientación "cis" o "trans", o como alternativa, una orientación "E" o "Z". Algunos ejemplos incluyen etinilo ($-C\equiv CH$) o propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$). Cuando un grupo alquinilo está sustituido, normalmente está sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente.

15 Un grupo alquinileno C_{2-3} es un grupo o una fracción de hidrocarburo alifático divalente insaturado lineal que contiene dos o tres átomos de carbono con un triple enlace sp carbono-carbono. Un grupo alquinileno puede tener una orientación "cis" o "trans", o, como alternativa, una orientación "E" o "Z". Algunos ejemplos incluyen grupos y fracciones $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$ y $-CH_2C\equiv C-$.

20 Un grupo alcoxi C_{1-6} es lineal o ramificado. Por lo general, un grupo alcoxi C_{1-4} es, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi C_{1-6} no está sustituido o está sustituido, normalmente con uno o más grupos Q según se ha definido.

25 Un grupo alquiltio C_{1-6} es lineal o ramificado. Por lo general, un grupo alquiltio C_{1-4} es, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, propiltio, *i*-propiltio, *n*-propiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio o *terc*-butiltio. Un grupo alquiltio C_{1-6} no está sustituido o está sustituido, normalmente con uno o más grupos Q según se ha definido.

30 Un grupo halógeno o halo es F, Cl, Br o I. Preferentemente, es F, Cl o Br. Un grupo alquilo C_{1-6} que está sustituido con halógeno puede denominarse "haloalquilo C_{1-6} ", que significa un grupo alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo. Asimismo, un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno puede denominarse "haloalcoxi C_{1-6} ", que significa un grupo alcoxi C_{1-6} como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo. Por lo general, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} están sustituidos con 1, 2 o 3 de dichos átomos de halógeno. Algunos grupos haloalquilo y haloalcoxi incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi tales como $-CX_3$ y $-OCX_3$, en los que X es un halógeno, por ejemplo, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$ y $-OCCl_3$.

35 Un grupo hidroxialquilo C_{1-6} es un grupo alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos OH. Por lo general, está sustituido con uno, dos o tres grupos OH. Preferentemente, está sustituido con un único grupo OH.

40 Un grupo arilo de 5 a 12 elementos es un grupo carbocíclico aromático que contiene de 5 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 10 átomos de carbono, tal como 6 o 10 átomos de carbono. Es un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado, en el que un anillo aromático está condensado con otro anillo carbocíclico aromático. Algunos ejemplos de un grupo arilo de 5 a 12 elementos incluyen fenilo y naftalenilo. Cuando está sustituido, un grupo arilo normalmente está sustituido con alquilo C_{1-4} o con un grupo Q como se ha definido anteriormente, por ejemplo, con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-4} y un grupo Q como se ha definido anteriormente.

45 Un grupo aralquilo es un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos incluyen bencilo.

50 Un grupo cicloalquilo C_{3-10} es un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo C_{3-10} puede ser, por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_7 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. Por lo general, es cicloalquilo C_3-C_6 , por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización, es ciclopropilo. Un grupo cicloalquilo C_{3-10} no está sustituido o está sustituido, normalmente con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente.

55 Un grupo o una fracción heteroarilo de 5 a 12 elementos es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Por lo general, contiene un átomo de N y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 elementos, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 o 6 elementos que contiene N. Algunos ejemplos incluyen grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo y pirazolilo. Se prefieren los grupos furanilo, tienilo, piridilo y pirimidilo. Cuando está sustituido, un grupo heteroarilo normalmente está sustituido con uno o más, por ejemplo, con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} y un grupo Q como se ha definido anteriormente.

65 Una fracción heterociclilo de 5 a 10 elementos es un anillo carbocíclico C_{5-10} monocíclico o bicíclico, no aromático, saturado o insaturado, en el que al menos uno, por ejemplo, 1, 2 o 3, átomos de carbono del anillo, están

- reemplazados por un átomo o grupo seleccionado entre O, S, SO, SO₂, CO y N. Por lo general, es un anillo C₅₋₁₀ saturado en el que 1, 2 o 3 de los átomos de carbono del anillo están reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado entre O, S, SO₂, CO y NH. Más normalmente, es un anillo monocíclico, preferentemente, un anillo monocíclico C₅₋₆. Algunos ejemplos incluyen fracciones piperidilo, piperidin-2,6-dionilo, piperidin-2-onilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, imidazol-2-onilo, pirrolidin-2-onilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.
- Para evitar dudas, aunque las definiciones anteriores de grupos heteroarilo y heterociclilo se refieren a un átomo de "N" que puede estar presente en el anillo, como será evidente para el químico experto, el átomo de N estará protonado (o portará un sustituyente como se ha definido anteriormente) si está unido a cada uno de los átomos adyacentes del anillo a través de un enlace sencillo. Dichas formas protonadas están englobadas en las presentes definiciones de grupos heteroarilo y heterociclilo.
- Por lo general, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con Q como se ha definido anteriormente. Más normalmente, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''2}, -SR^{'''}, -S(=O)R^{'''} o -S(=O)₂R^{'''}, en los que R^{'''} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.
- Preferentemente, cuando uno de X e Y es un átomo C sustituido, es un átomo C sustituido con halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''2}, -SR^{'''}, -S(=O)R^{'''} o -S(=O)₂R^{'''}, en los que cada R^{'''} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄. Más preferentemente, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con halo, nitro, -CN, OH. Aún más preferentemente, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con un átomo de halógeno. Más preferentemente, cuando uno de X e Y es un átomo C sustituido, es un átomo C sustituido con un átomo de flúor.
- Así pues, en algunas realizaciones, uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido con un átomo de halógeno, y el otro es CH. Por lo general, en dichas realizaciones, uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH.
- En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido.
- Por lo general, cuando R¹ es un grupo heterociclilo o heteroarilo, dicho grupo heterociclilo o heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos, más normalmente uno o dos heteroátomos, y preferentemente un heteroátomo. Por lo general, dichos heteroátomos se seleccionan entre N, O y S. Más normalmente, los heteroátomos se seleccionan entre N y O. Preferentemente, dichos heteroátomos son O.
- Por lo general, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) Q como se ha definido anteriormente. Más normalmente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''2}, -SR^{'''}, -S(=O)R^{'''} y -S(=O)₂R^{'''}, en los que cada R^{'''} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.
- Aún más normalmente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂R^{'''}, -NR^{'''2}, -SR^{'''}, -S(=O)R^{'''} y -S(=O)₂R^{'''}, en los que cada R^{'''} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.
- Preferentemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH. Más preferentemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, normalmente 3) átomos de halógeno.
- Aún más preferentemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, normalmente 3) átomos de flúor.
- Preferentemente, en algunas realizaciones, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, OH. Más preferentemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, normalmente 3) átomos de halógeno, o uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, normalmente 1) grupos -OH. Aún más preferentemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, normalmente 3) átomos de flúor, o uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, normalmente 1) grupos -OH.
- Por lo general, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, heterociclilo de 5 o 6 elementos, o heteroarilo de 5 o 6 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido. Más normalmente, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, o

heterociclilo de 5 o 6 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más átomos de halógeno).

5 Por lo general, en algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, o cicloalquilo de 5 o 6 elementos, heterociclilo de 5 o 6 elementos o heteroarilo de 5 o 6 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido. Más normalmente, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterociclilo de 5 o 6 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente) entre un átomo de halógeno y un grupo -OH).

10 Preferentemente, R¹ es alquilo C₃₋₆, o heterociclilo de 5 o 6 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más átomos de halógeno). Más preferentemente, R¹ es alquilo C₅₋₆ que no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno), o heterociclilo de 6 elementos sin sustituir. Aún más preferentemente, R¹ es isopentilo o *n*-butilo que no está sustituido o está sustituido con 3 átomos de flúor, o R¹ es tetrahidropirano sin sustituir. Lo más preferentemente, R¹ es isopentilo no sustituido, *n*-butilo que está sustituido con 3 átomos de flúor o R¹ es tetrahidropirano no sustituido.

15 Preferentemente, en algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₃₋₆, o cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterociclilo de 5 o 6 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y un grupo -OH). Más preferentemente, R¹ es alquilo C₅₋₆ que no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno), heterociclilo de 6 elementos sin sustituir, o cicloalquilo de 6 elementos sustituido (por ejemplo, sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos -OH). Aún más preferentemente, R¹ es tetrahidropirano no sustituido, hidroxiciclohexilo, o isopentilo o *n*-butilo, cuyo grupo isopentilo o *n*-butilo no está sustituido o está sustituido con 3 átomos de flúor. Lo más preferentemente, R¹ es tetrahidropirano no sustituido, hidroxiciclohexilo, isopentilo no sustituido o *n*-butilo que está sustituido con 3 átomos de flúor.

L es un enlace sencillo o alqueno C₁₋₃. Preferentemente, L es un enlace simple o alqueno C₁.

20 Z es -N(R²)₂. Más preferentemente, Z es NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂. Aún más preferentemente, Z es NH₂.

30 Por lo general, cuando R² es un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido, dicho alquilo, alqueno o alquino está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^m, -NR^m₂, -SR^m, -S(=O)R^m y -S(=O)₂R^m, en los que cada R^m se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄. Más normalmente, cuando R² es un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido, dicho grupo alquilo, alqueno o alquino está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, OH.

35 Por lo general, cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, en el que dichos grupos alquilo, alqueno y alquino no están sustituidos o están sustituidos. Preferentemente, cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en el que dicho grupo alquilo no está sustituido o está sustituido. Más preferentemente, cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido. Aún más preferentemente, cada R² es independientemente hidrógeno o metilo no sustituido. Lo más preferentemente, cada R² es hidrógeno.

40 El parámetro m es 1.

45 En una realización preferida, L es un grupo alqueno C₁ y Z es -N(R²)₂ (por ejemplo, Z es -NH₂).

En una realización particularmente preferida de los compuestos de la invención, en la fórmula (I):

- 50 - uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH;
 - R¹ es alquilo C₅₋₆, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, o tetrahidropirano no sustituido;
 - m es 1
 - L es un enlace sencillo o alqueno C₁; y
 55 - Z es NH₂.

En otra realización particularmente preferida de los compuestos de la invención, en la fórmula (I):

- 60 - uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH;
 - R¹ es alquilo C₅₋₆, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, R¹ es ciclohexilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos -OH, o R¹ es tetrahidropirano no sustituido;
 - m es 1;
 - L es un enlace simple o alqueno C₁; y
 65 - Z es NH₂.

Los compuestos específicos de la invención incluyen:

- 1'-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona;
- 5 - 1'-((5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 - 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona; y
- 1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

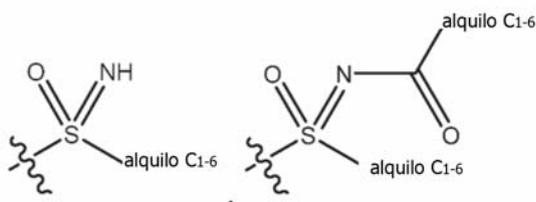
15 En ciertas realizaciones, compuestos específicos de la invención incluyen:

- 1'-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona;
- 20 - 1'-((5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 - 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona; y
- 1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

30 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen 1'-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona.

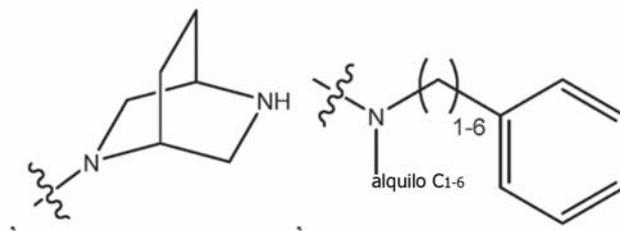
35 [0054]En algunas realizaciones, R¹ no es alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹⁰⁰, en el que R¹⁰⁰ se selecciona entre alquilsulfonilfenilo C₁₋₆, tietan-3-ilo, dioxotietan-3-ilo, oxetan-3-ilo, aminooxetan-3-ilo, hidroxil, alquilsulfinilo C₁₋₆, trifluorometil-alquilen C₁₋₆-aminocarboniloxi,



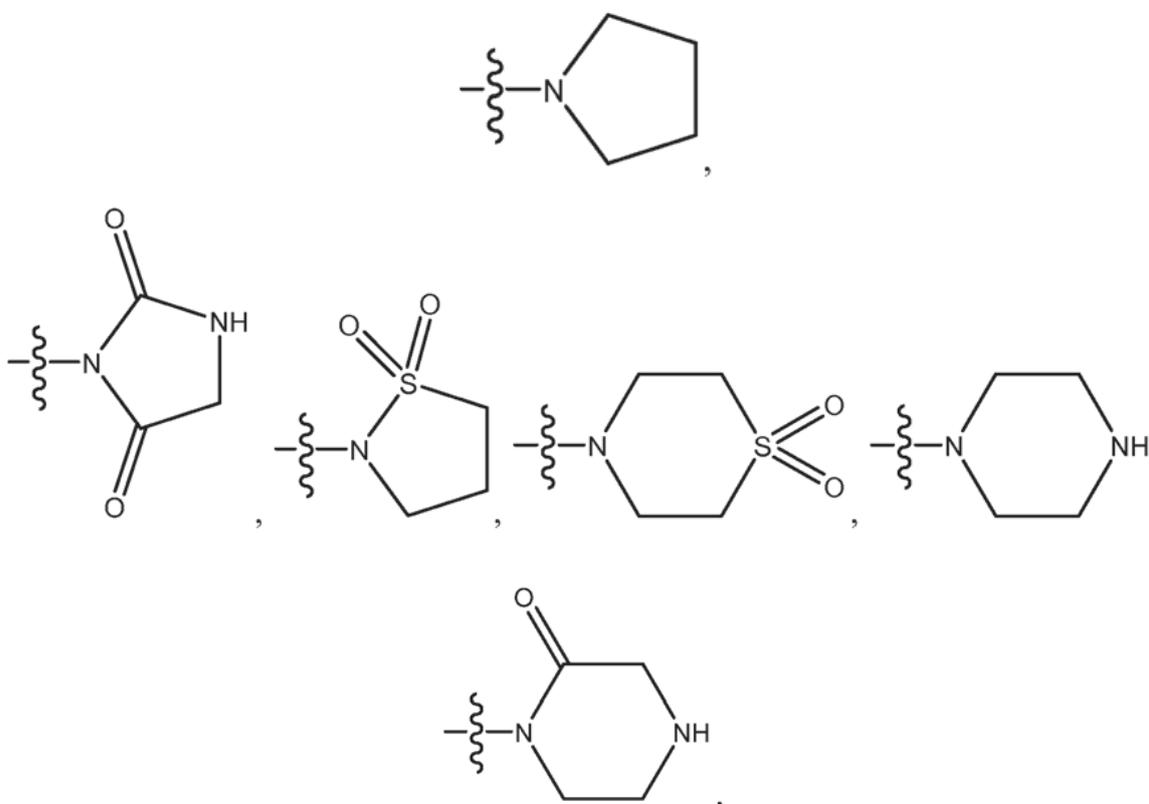
40 y SO₂R¹⁰⁸;

en el que R¹⁰⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ di-alquilamino C₁₋₆, amino, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo.





o alquileo C_{1-6} -COR¹⁰⁹; en el que R¹⁰⁹ es alcoxi C_{1-6} , amino, hidroxil, cicloalquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamin(alquil C_{1-6})-alquil C_{1-6} -sulfonilamino(alquilo C_{1-6}) o alquil C_{2-6} -NR¹¹⁰R¹¹¹; en la que R¹¹⁰ es hidrógeno, R¹¹¹ es hidrógeno, alcocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} , o R¹¹⁰ y R¹¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman:



15 que no está sustituido o está sustituido con hidroxil, alquilcarbonilo C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6} .

Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es alquileo C_{2-6} , alquileo C_{2-6} , heterociclilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente), o R¹ es alquilo C_{1-6} que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitró, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , -CO₂R¹¹¹, -NR¹¹², SR¹¹¹, cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 5 a 10 elementos, o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R¹¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos.

En algunas realizaciones, R¹ no es alquilo C_{1-6} sustituido con -S(=O)₂R¹¹¹, en el que R¹¹¹ es H o alquilo C_{1-4} . Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es alquileo C_{2-6} , alquileo C_{2-6} , heterociclilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos) Q como se ha definido anteriormente), o R¹ es alquilo C_{1-6} que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitró, -CN, OH, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , -CO₂R¹¹¹, -NR¹¹², -SR¹¹¹, -S(=O)R¹¹¹, cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R¹¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos. Por lo general, en dichas realizaciones, R¹ es heterociclilo de 5 a 10

5 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente), o R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cuyo grupo alquilo, alquenilo o alquinilo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R^{''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 de elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos.

10 En algunas realizaciones, R¹ no es alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, R¹ no es cicloalquilo y R¹ no es heterociclilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); o R¹ es alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, -S(=O)₂R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R^{''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos. Por lo general, en estas realizaciones, R¹ es heteroarilo de 5 a 12 elementos que no está sustituido o está sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); o R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, estando cada uno de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo no sustituidos o sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, -S(=O)₂R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R^{''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos.

30 En algunas realizaciones, R¹ no es dioxidotetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, oxopirrolidinilo, oxopiperidinilo, tetrahydrofuranilo, tertbutoxicarbonilpirrolidinilo, dihidroxipropanilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, metiloxopirrolidinilo, etiloxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-metilpropanoilpirrolidinilo, propanoilpirrolidinilo, dimetildioxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotiazolidinilo, oxazaespiro[3,4]octilo, ciclopentilo, difluorociclobutilo, hidroxiciclohexilo, hidroxiciclopentilo, difluorociclopentilo, ácido ciclohexanocarboxílico, (hidroxil)(metil)ciclobutilo o hidroxiciclobutilo.

35 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos o heterociclilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido (por ejemplo sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); o heteroarilo de 5 a 12 elementos que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, en los que cada R^{''} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elemento.

45 En algunas realizaciones, R¹ es un alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en las que el alquilo, alquenilo o alquinilo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, -CN, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos; o R¹ es un heteroarilo de 5 a 12 elementos, que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos; en los que cada R^{''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos.

55 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en las que alquilo, alquenilo o alquinilo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionado entre halógeno, nitro, -CN, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos; o R¹ es heteroarilo de 5 a 12 elementos que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''2}, -SR^{''}, -S(=O)R^{''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos; en los que cada R^{''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 elementos, arilo de 5 a 12 elementos y heteroarilo de 5 a 12 elementos.

65 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en

forma de una mezcla de isómeros.

La presente invención engloba todos los isómeros geométricos y de posición de los compuestos de la invención, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas *cis* y *trans*, así como las mezclas de las mismas, están englobadas en el ámbito de la invención. También pertenecen al ámbito de la presente invención tanto los isómeros de posición individuales como las mezclas de los isómeros de posición.

Los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en formas sin solvatar como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptable, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención englobe tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están englobadas en el ámbito de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como tautomerizaciones cetoenólicas. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción enseñados en el documento WO 2013/068769 o por analogía al mismo. Los compuestos de la invención también se pueden preparar mediante los métodos de síntesis descritos en los siguientes ejemplos o por analógica a dichos métodos.

Un bencimidazol de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sal se puede convertir en el compuesto libre, mediante métodos convencionales. Por ejemplo, un bencimidazol de fórmula (I) puede ponerse en contacto con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metansulfónico, etansulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, de sodio o de potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, de calcio o de magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

En ensayos biológicos, se ha averiguado que los compuestos de la presente invención son inhibidores del virus respiratorio sincitial (VRS). Los compuestos son, por tanto, terapéuticamente útiles. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un compuesto que es un bencimidazol de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia. La invención también proporciona un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento o de prevención de una infección por VRS. Aún más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección por VRS. Por lo tanto, un sujeto que padece o que es susceptible a una infección por VRS puede tratarse mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente. Por tanto, se puede mejorar la afección del sujeto.

La infección por VRS normalmente es una infección del tracto respiratorio. La infección por VRS puede ser una infección en un niño, por ejemplo, un niño menor de diez años, o en un bebé menor de dos años. En una realización, la invención proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VRS en pacientes pediátricos. Como alternativa, la infección puede ser una infección en un adulto maduro o anciano, por ejemplo, un adulto mayor de 60 años, un adulto mayor de 70 años o un adulto mayor de 80 años. La invención proporciona además un compuesto para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección por VRS en pacientes geriátricos.

La infección por VRS puede ser una infección en un individuo inmunocomprometido o en un individuo que padezca EPOC o ICC. En otra realización, la infección por VRS es una infección en un individuo no comprometido, por ejemplo, en un individuo que, por lo demás, está sano.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar en diversas formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral tal como en forma de comprimidos, cápsulas o comprimidos recubiertos con azúcar o de película, soluciones o suspensiones líquidas, o por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea. El compuesto puede administrarse, por tanto, mediante inyección, infusión o mediante inhalación o nebulización. El compuesto se administra preferentemente mediante administración oral.

- La dosis depende de una variedad de factores que incluyen la edad, el peso y el estado del paciente y la vía de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de amplios límites, y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Por lo general, sin embargo, la dosis adoptada para cada vía de administración cuando se administra un compuesto individual a seres humanos adultos es de entre 0,0001 y 650 mg/kg, lo más habitualmente en el intervalo de entre 0,001 y 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo, entre 0,01 y 1 mg/kg. Dicha dosis se puede administrar, por ejemplo, entre 1 y 5 veces al día. Para una inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria se puede administrar en forma de monodosis o de acuerdo con un programa de dosis divididas.
- Una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, normalmente contendrá 1-250 mg de principio activo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) podría administrarse a un paciente humano a una dosis de 100-250 mg una vez al día, dos veces o tres veces al día. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) podría administrarse a un paciente humano a una dosis de 100-250 mg una vez al día, dos veces o tres veces al día.
- Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como tales. Como alternativa, se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, en asociación con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.
- Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05 al 99 % p/p (por ciento en peso), más preferentemente del 0,05 al 80 % p/p, aún más preferentemente del 0,10 al 70 % p/p, e incluso más preferentemente del 0,10 al 50 % p/p, de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.
- La invención proporciona además un proceso de preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en diversas formas farmacéuticas. Por lo tanto, se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, píldoras, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, mediante técnicas de infusión, o mediante inhalación o nebulización. Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios.
- Las formas orales sólidas de la composición farmacéutica de la invención pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes; por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glucolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden ser elaboradas de la forma conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, de granulación, de compresión, de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento en película.
- Las dispersiones líquidas para su administración por vía oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.
- Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico. Las suspensiones o las soluciones para las inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Algunos vehículos adicionales adecuados para las suspensiones incluyen agua estéril, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisorbato 80, polivinilpirrolidona (PVP), aerosol AOT (es decir, 1,2-bis(2-etilhexoxicarbonil)etansulfonato de sodio), pluronic F127 y/o captisol (es decir, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina).
- Los compuestos de la invención pueden formularse, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas en un vehículo seleccionado entre:

- (i) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,5 % p/v/polisorbato 80 al 0,1 % p/v;
- (ii) polivinilpirrolidona (PVP) al 0,67 % p/v/aerosol AOT (1,2-bis(2-etilhexoxicarbonil)etansulfonato de sodio) al 0,33 % p/v;
- (iii) pluronic F 127 al 1 % p/v; y
- (iv) de polisorbato 80 al 0,5 % p/v.

Los vehículos pueden prepararse mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, cada uno de los vehículos (i) hasta (iv) puede prepararse pesando la cantidad necesaria del excipiente en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente un 80 % del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forme una solución. A continuación, se completa el volumen del vehículo con agua. Las suspensiones acuosas de los compuestos de fórmula I pueden prepararse pesando la cantidad necesaria de un compuesto de fórmula I en un recipiente adecuado, añadiendo el 100 % del volumen de vehículo necesario y agitando magnéticamente.

Las soluciones para inyección o para infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril, o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con otros compuestos usados para el tratamiento de infecciones víricas. Por lo tanto, la invención también se refiere a terapias de combinación en las que se administra un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, simultánea o secuencialmente, o en forma de un preparado combinado, con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento o la prevención de una infección vírica, en particular, de una infección por VRS.

En el presente documento, cuando se usa el término "combinación", debe entenderse que se refiere a la administración simultánea, por separado o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración por separado. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o por separado, el retraso en la administración del segundo componente no debería permitir la pérdida del efecto beneficioso de la combinación.

Algunos agentes terapéuticos adecuados para su uso en las terapias de combinación incluyen:

- (i) inhibidores de la proteína (N) de la nucleocápside del VRS;
- (ii) otros inhibidores de proteína del VRS, tales como aquellos que inhiben la proteína fosfoproteína (P) y la proteína grande (L);
- (iii) anticuerpos monoclonales anti-VRS, tales como los anticuerpos contra la proteína F;
- (iv) compuestos inmunomoduladores del receptor de tipo Toll;
- (v) otros agentes antivíricos de virus respiratorios, tales como compuestos antigripales y compuestos anti-rinovirus; y/o
- (vi) compuestos antiinflamatorios.

La proteína (N) de la nucleocápside del VRS desempeña un papel fundamental en la transcripción y la replicación de los virus, mediando en la interacción entre el ARN genómico y la ARN polimerasa dependiente del ARN codificado por el virus. Las proteínas P y L del VRS son componentes de la ARN polimerasa dependiente del ARN codificado por el virus del VRS.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, junto con uno o más de los agentes terapéuticos indicados como (i) a (vi) anteriormente, para su uso en el tratamiento del VRS.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Cualquier compuesto que esté fuera del ámbito de las reivindicaciones se incluye como ejemplo de referencia.

Ejemplos

Ejemplo de preparación 1

1,3-Dietil-2-(4-fluoro-2-nitrofenil)propanodioato

A una solución de 1,4-difluoro-2-nitro-benceno (10,06 g, 63,23 mmol) y propanodioato de dietilo (13,58 ml, 88,99 mmol) en 50 ml de dimetilformamida, se añadieron 36,4 g de carbonato de cesio lentamente hasta la temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó durante 48 h antes de añadir más dimetilformamida (20 ml) y propanodioato de dietilo (2 ml), y la mezcla se agitó durante 24 h más hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y se destiló azeotrópicamente con *n*-

heptano. Se añadió agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 300 ml), se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 18,9 g (99 %) del producto deseado en forma de un aceite amarillo.

5 **LCMS:**

M/Z [M+H]⁺: 299,96.

10 **RMN de ¹H:**

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,79 (dd, *J* = 8,2; 2,7 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,27 (cd, *J* = 7,1; 2,2 Hz, 5H), 4,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 1,1 Hz, 0H), 1,34-1,25 (m, 9H).

15 **RMN de ¹³C:**

RMN de ¹³C (126 MHz, cdcl₃) δ 167,00; 166,56; 162,68; 160,67; 133,14; 133,07; 124,24; 124,20; 120,77; 120,60; 112,91; 112,70; 77,26; 77,21; 77,01; 76,75; 62,36; 61,44; 53,74; 41,66; 14,02; 13,94.

20 Ejemplo de preparación 2

25 *2-(4-Fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo*

Se calentó una mezcla de 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)propanodioato (18 g, 60,15 mmol), cloruro de litio (5,1 g, 120,3 mmol) en dimetilsulfóxido (150 ml) y agua (1,08 ml, 60,15 mmol) con agitación a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dejar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (16 g, 94 %). Este producto en bruto estaba contaminado con 20 % del material de partida, y se usó directamente en la siguiente etapa. RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,86 (dd, *J* = 8,4; 2,6 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,18 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 5H).

30 Ejemplo de preparación 3

35 *6-Fluoro-2, 3-dihidro-1H-indol-2-ona*

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron limaduras de hierro (10,22 g, 183,11 mmol) en porciones a una solución de acetato de 2-(4-fluoro-2-nitro-fenil)acetato de etilo del Ejemplo de preparación 2 (13 g, 45,78 mmol) en ácido acético (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se concentró al vacío para dejar un sólido marrón. Este se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Este sólido se trituró con éter y se filtró, dando un sólido (4,0 g) (58 %).

45 El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 25 g, gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo de 15:85 a 80:20), proporcionando una segunda cosecha de sólido de color amarillo claro (1,5 g, 22 %).

50 **RMN de ¹H:**

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,1; 5,7 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 10,3; 8,1; 2,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 9,3; 2,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H).

55 **RMN de ¹H:**

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 10,4; 8,2; 2,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 9,3; 2,4 Hz, 1H), 3,43 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H).

60 Ejemplo de preparación 4

6'-Fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona

65 A una solución agitada de 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona del Ejemplo de preparación 3 (3 g, 19,85 mmol) y diisopropilamina (5,84 ml, 41,68 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo nitrógeno a -40 °C, se añadió *n*-butillitio gota a gota durante 30 minutos (solución 2,5 M en *n*-hexano, 31,76 ml, 79,4 mmol). Se calentó la mezcla hasta 0 °C en un baño de hielo. A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromoetano (5,13 ml, 59,55 mmol) en

THF (10 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó agitar hasta la temperatura ambiente durante 48 horas como una suspensión marrón clara. A la mezcla se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml y luego 200 ml). La mezcla se extrajo con ácido acético (4 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 150 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 4 g de un sólido de color naranja-marrón claro.

Este material se combinó con el producto de una reacción por duplicado y luego se purificó usando cromatografía ultrarrápida (100 g de sílice, eluida con gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo de 100:0 a 40:60), proporcionando el producto deseado 6,31 g (89 %).

LCMS:

M/Z [M+H]⁺: 178,2.

RMN de ¹H:

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,18 (s, 1H), 6,88-6,59 (m, 3H), 1,76 (m, *J* = 4,4; 4,0 Hz, 2H), 1,53 (m, *J* = 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo de preparación 5

N-[[2-(Clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato

A una suspensión de *N*-[[2-(hidroximetil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato *terc*-butílico (obtenido de acuerdo con el procedimiento expuesto en el documento WO 2010/103306; 960 mg, 2,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió diisopropiletilamina (1,29 ml, 7,43 mmol), y esta suspensión se agitó bajo N₂ durante 5 minutos. Esta suspensión se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,22 mmol) durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente retirando el baño de hielo y se agitó bajo N₂ durante la noche. Se añadió gota a gota agua (8 ml) a la mezcla y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió más agua (60 ml) y el residuo se extrajo con acetato de etilo (1 x 75 ml) y luego (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de ácido cítrico (1 x 35 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 60 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 1,015 g de un material en bruto gomoso oscuro.

Ejemplo de preparación 6

N-[[2-[(6'-Fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'-ilmetil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiacil]metil]carbamato *terc*-butílico

A una solución de 6'-fluoro-1,2-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (487,44 mg, 2,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (0,11 ml, 2,75 mmol) en una porción. Una vez añadido, se retiró el baño frío y se agitó la solución turbia hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla, se añadió gota a gota durante 5 minutos hasta la temperatura ambiente una solución de *N*-[[2-(clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato en bruto obtenido en el Ejemplo preparatorio 5 (1.015 mg, 2,5 mmol; usado sin purificación adicional) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera (120 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice) eluida con éter de petróleo:acetato de etilo (gradiente de 100:0 a 0:100). El producto que contenía las fracciones se evaporó al vacío y se trituró adicionalmente con éter de petróleo/acetato de etilo (4:1) (10 ml), se filtró y se secó al vacío, proporcionando 1.030 mg (75 %) del producto deseado en forma de un sólido de color beige.

Los Ejemplos de preparación 5 y 6 juntos dieron un rendimiento del 75 %.

LCMS:

M/Z [M+H]⁺: 547,0.

RMN de ¹H:

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,2; 5,4 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 10,3; 8,3; 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,33 (ddd, *J* = 16,6; 7,8; 4,2 Hz, 2H), 1,84 (dd, *J* = 10,2; 5,9 Hz, 2H), 1,68 (c, *J* = 3,9; 3,4 Hz, 2H), 1,58 (c, *J* = 4,2; 3,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

RMN de ¹³C:

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 177,08; 163,27; 161,32; 148,40; 143,05; 142,96; 142,59; 134,48; 133,84; 127,54; 125,29; 125,27; 123,52; 119,10; 119,03; 118,96; 109,63; 109,22; 109,04; 99,69; 99,46; 77,24,77,19; 76,99; 76,73; 44,85; 42,73; 38,22; 31,23; 30,99; 28,42; 26,68; 22,65; 22,62; 22,60; 19,56.

Ejemplo de preparación 7*Trimetil-[2-(pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilmetoxi)etil]silano*

Se añadió dispersión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (1,34 g, 33,52 mmol) en porciones a una solución de 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,3 g, 27,93 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Tras ese tiempo, se añadió gota a gota 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano (5,93 ml, 33,52 mmol) manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La LCMS después de 1 hora mostró que la reacción se completó con el producto esperado presente a un Tr = 5,18 min (PM de 100-500, método de 7 min) *m/z* 249[M+H]⁺. La reacción se detuvo con agua (200 ml) y se extrajo en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío, dando el producto bruto en forma de un aceite amarillo verdoso (8,31 g) purificado mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage, 50 g) eluyendo con DCM:MeOH (100:0 a 97:3), dando el producto deseado en dos lotes en forma de un aceite pálido (4,13 g) y en forma de un aceite transparente (3,35 g).

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8; 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,9; 4,7 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 0,96-0,86 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Ejemplo de preparación 8*1-(2-Trimetilsililetoximetil)-3H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona*

Se añadió una solución de trimetil-[2-(pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilmetoxi)etil]silano (3,36 g, 13,51 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) gota a gota a una suspensión en agitación de perbromuro de bromuro de piridinio (10,5 g, 32,83 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, dando el producto esperado 3,3-dibromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (4,92 g) en forma de un aceite dorado:

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,30 (dd, *J* = 5,2; 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,4; 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,4; 5,1 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,77; 3,68 (m, 2H), 0,98 (dd, *J* = 9,0; 7,6 Hz, 2H), 0,01-0,03 (m, 9H).

Se añadió polvo de cinc (5,85 g, 89,53 mmol) a una solución de 3,3-dibromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (3,78 g, 8,95 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (15 ml, 8,95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas. Los análisis de LCMS y TLC (éter de petróleo:EtOAc, 3:1) mostraron una reacción completa.

Se filtró la mezcla de reacción y se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), que dio lugar a una formación de un precipitado blanco. Ambas capas se filtraron a través de Celite y se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage, 50 g) eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (75:25 a 50:50), dando el producto (1,7 g) en forma de un aceite transparente que se solidificó sobre un sólido de color beige.

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,23 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 7,6; 2,3; 1,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,3; 5,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,70 (dd, *J* = 9,0; 7,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,04-0,92 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

LCMS – producto limpio a un Tr = 3,99 min (método de 7 min) *m/z* 264,9[MH]⁺.

Ejemplo de preparación 9*1'-(2-Trimetilsililetoximetil)-espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'-ona*

A una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-3H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (1,22 g, 4,61 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 0 °C, se añadió dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (461,42 mg, 11,54 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se añadió 1,2-dibromoetano (0,42 ml, 4,84 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró la reacción incompleta - proporción de SM:producto ~ 1:2, con el producto esperado presente a un Tr = 4,62 min (método de 7 min) *m/z* 290,9[MH]⁺.

La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo en EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, dando el producto en bruto en forma de un aceite naranja,

que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (50 g) eluyendo con éter de petróleo:EtAC (75:25 a 50:50), dando el producto (679 mg) en forma de un aceite transparente y el material de partida recuperado (231 mg).

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,3; 5,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,72 (dd, *J* = 9,0; 7,5 Hz, 2H), 1,85 (c, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,58 (c, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,06-0,94 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). LCMS-producto a un Tr = 4,72 min m/z 290,9[MH]⁺.

Ejemplo de preparación 10

Espiro(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopropan)-2-ona

A una solución de 1'-(2-trimetilsililetioximetil)espiro(ciclopropan-1,3'-pirrol[2,3-b]piridin)-2'-ona (210 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,9 ml, 24,81 mmol), y la mezcla de reacción se agitó hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. La LCMS mostró que el producto intermedio estaba presente cuando el grupo SEM se escindió a RCH₂OH a un Tr = 0,67 min (método de 7 min) m/z 190,9[MH]⁺. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con etilendiamina (0,19 ml, 2,89 mmol), y la mezcla de reacción se agitó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró la reacción completa con el producto esperado presente a un Tr = 0,88 min (PM de 100-500, método de 7 min) m/z 161[MH]⁺. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo en diclorometano (5 x 50 ml), los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida, dando el producto en bruto en forma de un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM: MeOH (100: 0 a 95: 5), dando el producto final en forma de un sólido blanco (102 mg).

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,15 (dd, *J* = 5,1; 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,1; 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,3; 5,2 Hz, 1H), 1,85 (c, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,59 (c, *J* = 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo de preparación 11

N-[[2-[(2'-Oxo-espiro[ciclopropan-1,3'-pirrol[2,3-b]piridine]-1'-il]metil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)benzimidazol-5-il]metil]carbamato terc-butílico

A una solución de espiro[1H-pirrol[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopropano]-2-ona (Ejemplo de preparación 10, 98 mg, 0,6100 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (36,71 mg, 0,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió *N*-[[2-(clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)benzimidazol-5-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de preparación 5, 248,31 mg, 0,6100 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante el fin de semana (por conveniencia). La LCMS mostró que la reacción estaba esencialmente completa con el producto intermedio esperado presente a un Tr = 3,20 min (método de 7 min) m/z 530[MH]⁺.

La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc (50 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM:MeOH (100:0 a 95:5), dando el producto (187 mg) en forma de un aceite amarillo.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (dd, *J* = 5,1; 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,3; 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,3; 5,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,42-2,35 (m, 3H), 2,01 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,78 (c, *J* = 4,0; 3,5 Hz, 2H), 1,66 (c, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

LCMS - producto a un Tr = 3,38 min (método de 7 min) m/z 530[MH]⁺.

Ejemplo de preparación 12

N-[[[1-Isopentil-2-[(2'-oxo-espiro[ciclopropan-1,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-1'-il]metil]benzimidazol-5-il]metil]carbamato terc-butílico

A espiro[1H-pirrol[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopropano]-2-ona (Ejemplo de preparación 10, 90 mg, 0,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) A 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (29,22 mg, 0,7300 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Se añadió *N*-[[2-(clorometil)-1-isopentil-benzimidazol-5-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (obtenido de acuerdo con el procedimiento establecido en el documento WO 2010/103306, 205,6 mg, 0,5600 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche. La LCMS muestra que el producto esperado estaba presente (Tr = 3,24 min m/z 490), más RHS sin reaccionar (Tr = 0,88 min m/z 161) y una impureza (Tr = 2,37 min m/z 508).

La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con salmuera (3 x 50 ml); la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante purificación en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con MeOH:DCM (gradiente de 0:100 a 5:95), dando un aceite amarillo claro, que se destiló azeotrópicamente con éter de petróleo, dando el producto final en forma de una espuma de color crema, secada a un peso constante al vacío (115 mg).

RMN de ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,4$; 1,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,4$; 5,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,90 (c, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,63 (dc, $J = 10,1$, 5,9, 4,9 Hz, 5H), 1,46 (s, 9H)

5 LCMS – producto limpio a un Tr = 3,15 min m/z 490[MH] $^+$.

Ejemplo de preparación 13

Espiro[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3,1'-ciclopropan]-2-ona

10 Se enfrió una suspensión de color rojo de clorhidrato de 1,3-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-2-ona (767 mg, 4,49 mmol) y diisopropilamina (2,52 ml, 17,98 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) bajo N_2 hasta -40 °C, usando un baño de hielo seco/acetonitrilo. Se añadió gota a gota solución de *n*-butilitio (9,5 ml, 23,75 mmol) durante 60 minutos, mediante una jeringa. Cuando se completó la adición, el baño de hielo seco/acetonitrilo se cambió por un baño de hielo, y cuando la temperatura de reacción alcanzó 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromoetano (0,77 ml, 9,0 mmol) en THF (5 ml) durante 90 minutos, y una adición adicional de THF (15 ml) condujo a una suspensión roja. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente (sin retirar el baño de hielo) y se dejó en agitación a temperatura ambiente desde las 18:30 durante la noche. Se añadió con cuidado solución acuosa saturada de NH_4Cl (60 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa viscosa de color rojo oscuro se extrajo con EtOAc (5 x 60 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron a través de un sinterizador y se concentraron al vacío. El material sólido beige en bruto resultante (250 mg) se adsorbió sobre sílice y se cromatografió usando un cartucho de Biotage preenvasado de 10 g, elución en gradiente con una mezcla de DCM al 90 % y DCM/MeOH/ NH_3 (9:1:0,2) al 10 % con más gradientes de esta mezcla hasta el 100 %. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 77 mg del producto en forma de un sólido amarillo-marrón.

LCMS-LCQ: M/Z[M+H] $^+$: 161,27 Tr: 0,45 min

RMN de ^1H : RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,33-8,02 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 1,70 (c, $J = 3,8$, 3,4 Hz, 2H), 1,57 (c, $J = 3,8$ Hz, 2H).

30 Ejemplo de preparación 14

N-[[1-Isopentil-2-[(2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'-il]metil]bencimidazol-5-il]metil]carbamato terc-butílico

35 A una solución de espiro[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3,1'-ciclopropano]-2-ona (Ejemplo de preparación 13, 77,04 mg, 0,4800 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) enfriada hasta 0 °C usando un baño de hielo, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (22,74 mg, 0,5700 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió lentamente gota a gota una solución de *N*-[[2-(clorometil)-1-isopentilbencimidazol-5-il]metil]carbamato *terc*-butílico (160 mg, 0,44 mmol) en DMF (1 ml) durante 1 h y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió H_2O (3 ml) y el material en bruto se concentró al vacío usando *n*-heptano (4 x 12 ml) para eliminar la mayor cantidad posible de DMF. Se añadió H_2O (60 ml) y se extrajo el producto en bruto usando EtOAc (5 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se separaron, se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron usando MgSO_4 , se filtraron a través de un sinterizador y se concentraron al vacío, proporcionando material en bruto que se trituró con éter (2 x 7 ml). El sólido resultante se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, usando una columna Biotage previamente empaquetada de 10 g y una elución en gradiente de DCM al 100 % a una mezcla con DCM/MeOH/ NH_3 (9:1:0,2) del 0 % al 60 %. El sólido resultante a la concentración de las fracciones se purificó usando una columna Grace de 5 g, con elución en gradiente de EtOAc al 100 % y un gradiente creciente de una mezcla de EtOAc/MeOH (95:5) del 0 % al 100 %. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg).

50 LCMS-LCQ: M/Z [M+H] $^+$: 490,08 Tr: 2,57 min RMN de ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,73 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 19,9$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,23 (dd, $J = 20,0$; 12,8 Hz, 2H), 2,24-1,85 (m, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,48 (s, 12H), 1,38-1,13 (m, 12H), 0,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 7H).

Ejemplo de preparación 15

2-(Clorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-bencimidazol-5-carbonitrilo

55 Se calentó una mezcla de 2-cloro-1,1,1-trietoxi-etano (2,17 ml, 12,66 mmol) y 3-amino-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzonitrilo (275 mg, 1,27 mmol) hasta 80 °C durante 1 h. La LCMS muestra producto y un producto intermedio. El exceso de reactivo se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10 g de SiO_2 , eluyente: EtOAc al 20 % en éter de petróleo a EtOAc al 100 %). La segunda fracción recogida fue el producto deseado en forma de un sólido de color beige (100 mg).

LCMS-LCQ Tr: 2,08 m/z: 276[M+H]

65 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37-7,31 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 3H).

[La primera fracción recogida era el producto intermedio en forma de un sólido blanco (230 mg) que se suspendió en EtOH (3 ml) y se calentó durante 4 h. El disolvente se evaporó luego para dejar un sólido marrón, que se trituró con Et₂O y el sólido se filtró, dando una cantidad adicional del producto deseado (87 mg).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 3H), 4,79 (tt, *J* = 12,5; 4,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 11,6; 4,5 Hz, 3H), 3,55 (td, *J* = 11,7; 2,1 Hz, 3H), 2,46-2,31 (m, 4H), 1,94-1,82 (m, 3H).

LCMS-LCQ Tr: 1,94 m/z: 276[M+H].

Ejemplo de preparación 16

2-[(6'-Fluoro-2'-oxo-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-bencimidazol-5-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 6'-fluoro[espirociclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo de preparación 3, 128,5 mg, 0,7300 mmol) y 2-(clorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-bencimidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo de preparación 15, 200 mg, 0,7300 mmol) y carbonato de cesio (354,5 mg, 1,09 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se agitó en agua (20 ml) y la suspensión se filtró para dejar un sólido gris, que luego se trituró con Et₂O, y se filtró el sólido (228 mg). LCMS-MDAP Tr: 19,0 m/z: 417 [M+H].

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,80 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,84 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 12,3; 4,3 Hz, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,57 (c, *J* = 4,3; 3,7 Hz, 2H).

Ejemplo de preparación 17

N-(4-Cloro-2-nitro-fenil)tetrahidropiran-4-amina

Se mezcló una mezcla de 5-cloro-2-fluoronitrobenzeno (3,5 g, 19,94 mmol), tetrahidropiran-4-amina (2,29 ml, 21,93 mmol) y carbonato de potasio (5,51 g, 39,88 mmol) en MeCN (100 ml) a 25 °C durante el fin de semana, y luego se calentó hasta 50 °C hasta que la LCMS mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc, y se concentró a sequedad, dejando un sólido naranja (5,1 g).

RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,2; 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (dt, *J* = 12,1; 3,8 Hz, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,68 (ddd, *J* = 14,1; 10,2; 4,1 Hz, 2H).

LCMS Tr: 4,31 m/z: 257[M+H].

Ejemplo de preparación 18

4-Cloro-N1-tetrahidropiran-4-il-benceno-1,2-diamina

Se añadió una solución de carbonato de potasio (16,48 g, 119,21 mmol) y ditionito de sodio (27,67 g, 158,95 mmol) en agua (30 ml) gota a gota a una solución de *N*-(4-cloro-2-nitro-fenil)tetrahidropiran-4-amina (5,1 g, 19,87 mmol) en acetonitrilo (70 ml) y agua (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h.

LCMS - Tr: 1,97 m/z: 227[M + H].

Se añadió EtOAc (100 ml) a la reacción, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (1 x 60 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad a presión reducida, dejando un sólido marrón (4 g) y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (25 g de SiO₂, eluyente de EtOAc al 50 % en PE a EtOAc al 100 %), dando el compuesto del título (2,0 g).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,49-6,38 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (dt, *J* = 11,6; 3,3 Hz, 2H), 3,39 (td, *J* = 11,3; 2,2 Hz, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,37 (cd, *J* = 11,3; 4,2 Hz, 2H).

LCMS-LCQ Tr: 1,79 m/z: 227[M+H].

Ejemplo de preparación 19

5-Cloro-2-(clorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-bencimidazol

Se calentó una mezcla de 4-cloro-N1-tetrahidropiran-4-il-benceno-1,2-diamina (1 g, 4,41 mmol) y ácido 2-cloroacético (0,63 g, 6,62 mmol) en HCl 4 M (50 ml) hasta 60 °C hasta que la LCMS mostró la finalización (72 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con H₂O (2 x 50 ml). El residuo blanco se trató con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 100 ml) (ligeramente insoluble), se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, dejando un sólido marrón claro (658 mg, N2006-173-1).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,8; 2,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,74 (tt, *J* = 12,2; 4,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,5; 4,5 Hz, 2H), 3,54 (td, *J* = 11,9; 2,0 Hz, 2H), 2,45-2,34

(m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H). LCMS-LCQ Tr: 3,24 m/z: 285[M⁺].

Ejemplo de preparación 20

5 4-(((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)amino)-3-nitrobenzonitrilo

En un matraz dotado de un condensador de reflujo, se suspendió clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (2,70 g, 17,80 mmol) en *iso*-propanol (15 ml). A esta suspensión agitada, se añadió lentamente trietilamina (4,40 ml, 31,49 mmol), seguido de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (2,50 g, 13,69 mmol). La suspensión amarilla resultante se calentó hasta 65 °C durante 36 h, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de añadir agua (10 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con agua e isopropanol, produciendo 4-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)-3-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido cristalino amarillo (3,28 g, 12,55 mmol, 92 %). El sólido resultante se purificó adicionalmente por recristalización en etanol caliente. m/z 262,2 [MH]⁺.

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,67 (dtd, *J* = 14,9; 10,4; 4,0 Hz, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,53-1,19 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 21

20 3-Amino-4-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)benzonitrilo

Se cargó un matraz lavado abundantemente con nitrógeno sucesivamente con 4-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)-3-nitrobenzonitrilo del Ejemplo de preparación 20 (1,31 g, 5,01 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (0,131 g) y metanol (40 ml). El matraz se lavó abundantemente con hidrógeno y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). Después de 3 h, se eliminó el Pd/C al 10 % por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre sílice (diclorometano/etanol/amoniac, 200/8/1) proporcionó 3-amino-4-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)benzonitrilo en forma de un sólido cristalino blanquecino (0,253 g, 1,09 mmol, 22 %). m/z 232,2 [MH]⁺.

30 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,89 (dd, *J* = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,24 (ddd, *J* = 10,6; 7,2; 3,7 Hz, 1H), 1,94 (dd, *J* = 11,8; 4,1 Hz, 3H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 22

35 2-(Clorometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

En un matraz dotado de un condensador de reflujo, se añadió 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (544 µl, 2,85 mmol) de una vez a una solución de 3-amino-4-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)benzonitrilo del Ejemplo de preparación 21 (0,220 g, 0,95 mmol) en etanol (10 ml). La solución resultante se calentó hasta 70 °C durante 24 h, antes de añadir más 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (544 µl, 2,85 mmol) y se continuó calentando durante 24 h más. La solución resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre sílice (diclorometano/etanol/amoniac, 200/8/1) proporcionó 2-(clorometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido cristalino blanco (0,251 g, 0,86 mmol, 91 %). m/z 289,9[MH]⁺

45 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20-8,14 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,6; 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 5,16 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,47 (tt, *J* = 12,5; 4,1 Hz, 1H), 3,71 (tt, *J* = 10,4; 4,3 Hz, 1H), 2,26 (dtd, *J* = 16,3; 12,4; 6,2 Hz, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 23

50 2-((6'-Fluoro-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

A una solución de 6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (0,084 g, 0,475 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadieron sucesivamente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (142 µl, 0,95 mmol) y 2-(clorometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo del Ejemplo de preparación 22 (0,165 g, 0,57 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 2 h. La solución de color púrpura oscuro resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de añadir agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en sílice (acetato de etilo al 100 %), produciendo 2-((6'-fluoro-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido cristalino blanco (0,165 g, 0,38 mmol, 67 %).

60 m/z 431,0 [MH]⁺.

65 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6; 1,6 Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,79 (ddd, *J* = 10,3; 8,3; 2,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,72 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,70 (dt, *J* = 6,9; 4,2 Hz, 4H), 1,58 (c, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 1

1'-[[5-(Aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

5 A una solución de N-[[2-[[6'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidro[espirociclopropano-1,3'-indol]-1'-ilmetil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazil]metil]carbamato *terc*-butílico del Ejemplo de preparación 6 (1.030 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (3,5 ml) bajo nitrógeno, se añadió solución de cloruro de hidrógeno (2 M en Et₂O) (12,54 ml, 25,08 mmol). Se formó un precipitado sólido de color rosado/blanco casi inmediatamente, y se agitó la mezcla heterogénea hasta la temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío hasta la temperatura ambiente y se destiló azeotrópicamente con 3 x 20 ml de DCM. Se trató el producto en bruto a ultrasonidos y se trituró con éter dietílico (2 x 15 ml y luego 3 x 10 ml). El disolvente se eliminó por decantación y se trituró adicionalmente con 10 ml de éter. La mezcla se filtró y se secó, dando 865 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino como sal de HCl en bruto (rendimiento bruto del 95 %).

15 La sal de HCl en bruto se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (80 ml). Los extractos orgánicos se separaron y el extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo adicional (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida, (cartucho Biotage preempacado de 25 g, material adsorbido de sílice y se eluyó con diclorometano/etanol/amoniaco (gradiente de 100:0:0 a 95:5:1), proporcionando 539 mg (65 % de rendimiento) de la base libre del producto deseado en forma de un sólido blanco.

LCMS:

25 M/Z [M+H]⁺: 447,10.

RMN de ¹H:

30 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3; 5,3 Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,32 (dt, J = 21,6; 8,1 Hz, 2H), 1,83 (p, J = 8,1 Hz, 2H), 1,67 (c, J = 3,9; 3,4 Hz, 2H), 1,57 (c, J = 4,2, 3,7 Hz, 2H).

Ejemplo 2

35 Clorhidrato de 1'-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

40 A una solución de 1'-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona del Ejemplo 1 (539 mg, 1,21 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 2,0 M en dietiléter (0,6 ml, 1,21 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. El disolvente se evaporó luego al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de MeOH y se concentró al vacío hasta la temperatura ambiente y se secó adicionalmente a 40 °C, dando lugar a la producción de una sal de HCl.

LCMS:

M/Z [M+H]⁺: 447,05.

RMN de ¹H:

50 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,6; 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3; 5,4 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 10,5; 8,3; 2,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,09 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,87 (p, J = 8,0 Hz, 2H), 1,63 (dc, J = 54,6; 4,2 Hz, 4H).

Ejemplo 3

1'-((5-(Aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

60 Una suspensión de N-[[2-[[2'-oxo[espirociclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-1'-il]metil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)benzimidazol-5-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de preparación 11, 184 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,86 ml, 24,32 mmol), y la solución resultante se dejó agitando durante 1 hora hasta la temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante un cartucho SCX-2, eluyendo primero con MeOH y luego con una solución de NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron al vacío y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM:MeOH:NH₃ (98:2:0,2 a

90:10:1). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó, dando una solución blanca que se secó adicionalmente al vacío a 40 °C en una pistola de vacío, dando el producto (113 mg).

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,3; 5,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,00 (dd, *J* = 15,1; 7,5 Hz, 2H), 1,78 (c, *J* = 4,0; 3,5 Hz, 2H), 1,65 (c, *J* = 4,2; 3,8 Hz, 2H). LCMS Tr: 0,51-0,69 min m/z: 430[M+H]⁺.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

10 1'-((5-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona

15 A una solución de espiro[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3,1'-ciclopropan]-2-ona (30 mg, 0,1900 mmol, Ejemplo de preparación 13) en dimetilformamida (3 ml) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60 % (8,99 mg, 0,2200 mmol). Se agitó durante 5 minutos a 0 °C y durante otros 10 a temperatura ambiente antes de añadir una solución de 5-cloro-2-(clorometil)-1-tetrahidropiran-4-ilbencimidazol (53,41 mg, 0,1900 mmol, Ejemplo de preparación 19) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml).

20 Tras 30 minutos, la LCMS no mostró nada de RHS, por lo que la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (5 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó para dejar un aceite naranja (82 mg), que se purificó mediante cromatografía en columna (10 g de SiO₂, eluyente: EtOAc al 100 % a MeOH al 5 % en EtOAc) y el producto se volvió a cromatografiar mediante cromatografía en columna (6 g de SiO₂; EtOAc al 100 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el disolvente se evaporó y se secó durante la noche en una pistola de vacío a 40 °C. Se obtuvo un sólido amarillo claro (16 mg, N2006-192-2).

25 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,80 (dc, *J* = 12,5; 6,8; 5,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,1; 4,7 Hz, 3H), 3,45 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,35 (cd, *J* = 12,3; 4,4 Hz, 3H), 1,84 (c, *J* = 4,1; 3,7 Hz, 2H), 1,71 (dc, *J* = 8,2; 4,2 Hz, 5H). LCMS-MDAP Tr: 11,84 min m/z: 409[M+H].

30

Ejemplo 5

1'-((5-(Aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

35 Se trató una suspensión de *N*-[[1-isopentil-2-[(2'-oxo[espiropicopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-1'-il)metil]bencimidazol-5-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de preparación 12, 115 mg, 0,2300 mmol) en diclorometano (3 ml) con ácido trifluoroacético (1,26 ml, 16,44 mmol), y la solución resultante se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La LCMS mostró el producto presente en un Tr: 1,24 min m/z: 390 [MH]⁺. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante un cartucho SCX-2, eluyendo primero con MeOH y luego con una solución de NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron al vacío y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM:MeOH:NH₃ (98:2:0,2 a 90:10:1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se evaporó, dando un sólido blanco que se secó adicionalmente al vacío a 40 °C en una pistola de vacío, dando el producto (60 mg).

45 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 5H), 0,94 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).

LCMS Tr: 0,51-0,69 min m/z: 390[M+H]⁺. LCMS-MDAP: Tr = 10,77 min m/z 390[MH]⁺.

Ejemplo 6

1'-((5-(Aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona

55 Se trató una suspensión de *N*-[[1-isopentil-2-[(2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'-il)metil]bencimidazol-5-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de preparación 14, 62 mg, 0,1300 mmol) en diclorometano (2 ml) con ácido trifluoroacético (0,68 ml, 8,86 mmol), y la solución resultante se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante un cartucho SCX-2, eluyendo primero con MeOH y luego con una solución de NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron al vacío y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (Biotage, 5 g) eluyendo con DCM:MeOH:NH₃ (98:2:0,2) del 0 % al 100 % de esta mezcla. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el disolvente se evaporó, dando un sólido blanco. Se realizó una trituración adicional con éter (3 x 6 ml) para eliminar las impurezas adicionales, dando un compuesto del título ligeramente impuro (60 mg).

LCMS-LCQ: M/Z [M+H]⁺: 390,4 Tr: 0,47 min.

65 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,85 (c, *J* = 4,0 Hz,

2H), 1,71 (c, $J = 4,3$; 3,9 Hz, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,46 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 7H).

Ejemplo 7

5 1'-((5-(Aminometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

Se disolvió 2-[(6'-fluoro-2'-oxo-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-bencimidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo de preparación 16, 100 mg, 0,2400 mmol) en una mezcla de THF/NH₃ (6/0,5 ml) y se hidrogenó haciendo pasar la solución a través de un cartucho pequeño de Ni-Ra en el cubo H a 1 ml/min y a 2 Mpa (20 bar) y 45 °C durante aproximadamente 45 min. El disolvente se evaporó para dejar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg).

10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59-7,54 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,5$; 1,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,7$; 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,2$; 5,3 Hz, 1H), 6,78 (ddd, $J = 10,4$; 8,3; 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,73 (tt, $J = 12,2$; 4,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 11,5$; 4,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,41 (td, $J = 11,9$; 1,9 Hz, 2H), 2,36 (cd, $J = 12,4$; 4,6 Hz, 2H), 1,67 (c, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,62 (dd, $J = 13,0$; 3,9 Hz, 2H), 1,55 (c, $J = 3,8$ Hz, 2H).
 15 LCMS-MDAP Tr: 10,68 m/z: 421[M+H].

Ejemplo 8

20 1'-((5-(Aminometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

Se cargó un matraz lavado abundantemente con nitrógeno sucesivamente con 2-((6'-fluoro-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (0,139 g, 0,32 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (0,014 g), metanol (4 ml) y ácido clorhídrico al 37 % (159 µl, 1,615 mmol). El matraz se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, el catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. La división del residuo entre agua (20 ml) y acetato de etilo (10 ml) se siguió mediante extracción de la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa acuosa se llevó a pH = 10 usando una solución acuosa de amoníaco al 30 %, y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, produciendo 1'-((5-(aminometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona en forma de un sólido blanco (0,117 g, 0,27 mmol, 84 %). El sólido resultante se purificó adicionalmente por recristalización en etanol caliente.

35 m/z 435,2 [MH]⁺.
 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,5$; 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 9,6$; 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,2$; 5,3 Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J = 10,4$; 8,2; 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,65 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,41 (tt, $J = 12,3$; 4,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,61 (dp, $J = 15,6$; 5,3, 4,6 Hz, 1H), 2,19 (cd, $J = 12,6$; 3,3 Hz, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,68 (c, $J = 3,8$ Hz, 2H), 1,56 (dt, $J = 8,4$; 3,8 Hz, 4H), 1,36-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 9: Eficacia *in vitro*

45 Los compuestos se sometieron a ensayos de fusión del VRS y ensayos de reducción de placas de acuerdo con los siguientes protocolos.

Ensayo de fusión del VRS

50 Se cultivaron células HEK 293T/17 en matraces de cultivo T75 en medio de Dulbecco que contenía FBS al 10 % y 1 x penicilina-estreptomicina, y se calentaron hasta 37 °C antes de su uso. Las células se pasaron primero lavando brevemente con 3 ml de PBS, seguido de una incubación de 4 min con 3 TrypLE a 37 °C. Luego, se añadieron 7 ml de medios al matraz, y las células se dispersaron con pipeta (x3) contra el fondo del matraz. Se sembraron dos matraces T75 adicionales, cada uno con 2 x 10⁶ células en 15 ml de medio fresco.

55 Las células se sembraron en las placas de T75 a la misma densidad que en las placas de 6 pocillos, y se compararon la superficie de un matraz T75 y un pocillo de radio de 1,75 cm de una placa de 6 pocillos. Se usaron 7,79 x 2 ml de 3 x 10⁵ células/ml para sembrar un solo matraz T75.

60 Se retiraron células HEK de un matraz T75 como se ha descrito anteriormente. Las células se contaron y se diluyeron a 3 x 10⁵ células/ml en medio recién preparado. Se sembraron dos matraces T75 con 15,58 ml de células diluidas.

65 En primer lugar, se preparó el ADN de plásmido (para pFR-Luc y pcDNA3,1_Gal4/NFκB) que se iba a transfectar a las células HEK en medio libre de suero (DMEM + Pen/Estrep) que contenía el reactivo de transfección Eugene 6 (Promega). Las transfecciones se configuraron de la siguiente manera (Luc = pFR_Luc, Gal4 = pcDNA3,1+_Gal4/NFκB, A2_F = pcDNA3,1+_A2_F).

Transfecciones**1. Luc + A2_F_1****5 2. Gal4**

Se dispuso medio libre de suero en un tubo eppendorf de 1,5 ml, y después se añadió el Eugene 6 a los medios. El tubo se agitó con formación de vórtice durante 1 s antes de incubarlo hasta la temperatura ambiente durante 5 min. El ADN plasmídico se añadió luego al tubo, se agitó con formación de vórtice durante 1 s, y luego se incubó hasta la temperatura ambiente durante 15 min.

Entonces, se añadieron los reactivos de transfección al matraz T75 apropiado inclinando el matraz por el extremo y añadiendo los reactivos directamente a los medios que ya había en el matraz. Se inclinó el matraz sobre su parte posterior para que el medio pudiera mezclarse completamente sin alterar las células antes de colocar el matraz en la posición correcta e incubarlo durante la noche a 37 °C y CO₂ al 5 %.

Se diluyeron los compuestos (en una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos a 1:3 en una curva de dilución de doce puntos, dando una concentración final en la parte superior bien de 3,3 µM, 1 µM, 500 nM, 200 nM o 100 nM. El compuesto de control se procesó siempre a una concentración de 100 nM. Luego, las células se contaron y se diluyeron a 4 x 10⁵ células/ml en medio recién preparado. Se añadieron 50 µl de la población de transfección a todos los pocillos de las placas de ensayo. Se añadieron 100 µl de compuesto diluido (2 filas por compuesto), curva patrón (una fila) y controles (RV 100 nM) (100 % de inhibición, cuatro pocillos), DMSO (0 % de inhibición, ocho pocillos)) a los pocillos apropiados. Después, se añadieron 50 µl de células de la población 2 diluida (4 x 10⁵ células/ml) a todos los pocillos.

A continuación, se incubaron las placas durante 24 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %.

Se prepararon los tampones para el ensayo de luciferasa (tricina 20 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 1 mM, DTT 10 mM) y la lisis, y se almacenaron a -20 °C. (Tris-fosfato 25 mM, MgCl₂ 8 mM, DTT 1 mM, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 15 %). El sustrato de luciferina se preparó y se almacenó a -80 °C (Tris-HCl 100 mM, 15,76 g/l, coenzima A, 10,36 g/l, luciferina 23,5 mM, 7,48 g/l, ATP 26,6 mM, 14,66 g/l).

La luminiscencia se midió en los puntos de tiempo apropiados de la siguiente manera:

35 (a) Luciferasa

Se desecharon los medios en un Virkon y las placas se lavaron con 100 µl de PBS por pocillo. Se añadieron 20 µl/pocillo de tampón de lisis a cada pocillo y se incubó con agitación durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió luciferina a LAAB a una dilución de 1:50, dando un tampón de luciferina en funcionamiento. Se añadieron 100 µl de tampón de luciferina de trabajo a cada pocillo y se midió la luminiscencia de inmediato.

(b) Resazurina

Se desecharon los medios en un Virkon y se añadieron 100 µl de SFM + 20 µl de solución CellTitre-Blue a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 2 h. La fluorescencia de resorufina se midió a 590 nm.

Ensayo de reducción de placa:

Se sembraron células Vero en placas de 96 pocillos en un volumen de 100 µl de Optimem complementado con FCS al 3 % a una concentración de 4 x 10⁴ células por pocillo. Después de una incubación de una noche a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada, la monocapa de células debería tener una confluencia del aproximadamente 90 %. Se valoraron los compuestos antivíricos en Optimem precalentado exento de suero (SF) en una placa de 96 pocillos con el fondo en U. Para los compuestos en una solución de DMSO. En primer lugar, se llevó a cabo la valoración en DMSO al 100 % y cada concentración se añadió individualmente a una concentración final del doble a DMSO al 4 % en medio SF antes de mezclarla con los virus (DMSO final al 2 % con virus). Después, se retiró el medio de las células y se sustituyó por PBS (100 µl/pocillo). Se descongeló la solución madre del VRS y se diluyó en medio SF Optimem hasta 4.000 UFP/ml. Se añadió un volumen igual de virus a los compuestos de la placa de valoración. Se retiró el PBS de las células, que, a continuación, se inocularon con la solución de virus/compuesto (50 µl/pocillo). Las células se incubaron durante 2 h en una estufa de incubación humidificada a 37 °C + CO₂ al 5 % para permitir la infección. Se retiró el inóculo y se añadió medio (Optimem + FCS al 1 %) a las células (100 µl/pocillo). Posteriormente, las células se incubaron durante 48 h a 37 °C + CO₂ al 5 % en una estufa de incubación humidificada.

65 Procedimiento de inmunotinción:

Se retiró el medio de las células y se lavó la monocapa con PBS. Se fijaron las células con acetona al 80 % en PBS

enfriada en hielo (100 µl/pocillo) durante 20 min a -20 °C. Se retiró el fijador y las células se secaron durante 30 min con las placas invertidas. Se añadió solución de bloqueo (leche desnatada en polvo al 5 % en PBS-T) a las células (150 µl/pocillo) y las placas se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se retiró la solución de bloqueo y las placas se lavaron una vez con PBS-T. Se añadió anticuerpo primario en solución de bloqueo a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 h a 37 °C. Después, las placas se lavaron 3 veces con PBS-T. Se añadió anticuerpo secundario en solución de bloqueo a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 h a 37 °C a oscuras. Las placas se lavaron como anteriormente y después se secaron durante 10 min. Las placas se escanearon con el Odvsev Imager (Li-Cor Biosciences) a una resolución de 42 µM, con una calidad media y un nivel de intensidad de 5 en el canal de 800 nM.

Análisis de datos

Se guardaron las imágenes obtenidas y se contaron las cifras de las placas con ayuda del programa informático de generación de imágenes. Los valores de la CE₅₀ para los compuestos se obtuvieron de las curvas de dosis respuesta [log(inhibidor) de tres variables frente a la respuesta] obtenidas mediante el uso del programa informático Graphpad Prism.

Resultados

+

Compuesto	Ensayo de fusión del VRS		Ensayos de reducción de la placa del VRS							
	(n = 4)		A2 (PRNT1) (n = 4)		VRS-A5 (6440) (n = 1)		VRS-A5 (6470) (n = 1)		VRS-BA (Brasil) (n = 1)	
	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₉₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₉₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₉₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₉₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₉₀ (nM)
Ejemplo 1	1,1	9,4	2,1	13,5	5,7	106	10,3	81	2,1	34,5
Ejemplo 5			5,3							
Ejemplo 6			2,3							
Ejemplo 7			1,6							
Ejemplo 8			4,8							

Tabla 1

Ejemplo 10: Farmacocinética *in vitro*

Los compuestos se sometieron a los siguientes ensayos para investigar la estabilidad microsómica hepática, la permeabilidad, la unión a proteínas plasmáticas y los coeficientes de partición/distribución calculados.

Incubación microsómica: Procedimiento experimental

Los microsomas de hígado humano combinados (macho y hembra combinados), los microsomas de hígado de rata combinados (ratas Sprague Dawley macho) y los microsomas de hígado de perro combinados (perro Beagle macho) se adquirieron de un proveedor comercial reconocido, y se almacenan a -80 °C antes de su uso.

Se incuban previamente microsomas (concentración final de proteína de 0,5 mg/ml), tampón de fosfato 0,1 M, pH 7,4 y compuesto de ensayo (concentración final de sustrato de 3 µM; concentración final de DMSO al 0,25 %) a 37 °C antes de la adición de NADPH (concentración final de 1 mM) para iniciarse la reacción. El volumen final de incubación es de 50 µl. Se incluye una incubación de control para cada compuesto analizado, en la que se añade tampón fosfato 0,1 M a pH 7,4 en lugar de NADPH (menos NADPH). Se incluyen dos compuestos de control con cada especie. Todas las incubaciones se realizan individualmente para cada compuesto de ensayo.

Los compuestos se incubaron durante 0, 5, 15, 30 y 45 min. El control (menos NADPH) se incubó solo durante 45 min. Las reacciones se detienen transfiriendo 25 µl del producto de incubación a 50 µl de metanol en los puntos de tiempo apropiados. Las placas de terminación se centrifugan a 2.500 rpm durante 20 min a 4 °C para precipitar la proteína. Tras la precipitación de proteínas, se combinan los sobrenadantes de la muestra en casetes de hasta 4 compuestos, se añade un patrón interno y las muestras se analizan mediante LC-MS/MS. A partir de un diagrama de la proporción de superficie de máximos (superficie de máximos del compuesto/superficie de máximos del patrón interno) con respecto al tiempo, se determina el gradiente de la línea. Posteriormente, se calculan la semivida y el aclaramiento intrínseco.

Permeabilidad de MDR1-MDCK: Procedimiento experimental

Se usan células MDR1-MDCK obtenidas del NIH (Rockville, MD, EE. UU.) entre los números de pase 6-30. Las células se siembran en placas Multiscreen Transwell de Millipore a 3,4 x 10⁵ células/cm². Las células se cultivan en

DMEM y los medios se cambian el día 3. El día 4 se realiza el estudio de permeabilidad. El cultivo celular y las incubaciones de ensayo se llevan a cabo a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % con una humedad relativa del 95 %. El día del ensayo, se preparan las monocapas enjuagando las superficies basolateral y apical dos veces con solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) al pH deseado, calentado a 37 °C. Las células se incuban luego con HBSS al pH deseado en los compartimentos apical y basolateral durante 40 min para estabilizar los parámetros fisiológicos.

Las soluciones de dosificación se preparan mediante la dilución de compuesto de ensayo con tampón de ensayo, dando una concentración de compuesto de ensayo final de 10 µM (concentración final de DMSO de 1 % v/v). El marcador de integridad fluorescente amarillo Lucifer también se incluye en la solución de dosificación. Los patrones analíticos se preparan a partir de diluciones de DMSO del compuesto de ensayo y se transfieren a un tampón, manteniendo una concentración de DMSO del 1 % v/v.

Para la evaluación de la permeabilidad de A-B, se retira el HBSS del compartimento apical y se reemplaza por una solución de dosificación de compuesto de ensayo. A continuación, se dispone la inserción del compartimento apical en una placa complementaria que contiene tampón recién preparado (que contiene DMSO al 1 % v/v). Para evaluar la permeabilidad de B-A, se retira el HBSS de la placa complementaria y se reemplaza por la solución de dosificación del compuesto de ensayo. Se añade tampón recién preparado (que contiene DMSO al 1 % v/v) a la inserción del compartimento apical, que luego se coloca en la placa complementaria.

En 60 min, se separan las inserciones del compartimento apical y las placas complementarias, y se diluyen las muestras apical y basolateral para el análisis.

La permeabilidad del compuesto de ensayo se evalúa por duplicado. Los compuestos de características de permeabilidad conocidas se procesan como controles en cada placa de ensayo.

Los compuestos de ensayo y de control se cuantifican mediante análisis de casete de LC-MS/MS usando una calibración de 8 puntos con la dilución apropiada de las muestras. La concentración inicial (C₀) se determina a partir de la solución de dosificación, y la recuperación experimental se calcula a partir de la C₀ y las concentraciones de los compartimentos apical y basolateral.

La integridad de la monocapa durante todo el experimento se comprueba mediante el control de la permeación del amarillo Lucifer usando análisis fluorimétrico. La permeación del amarillo Lucifer es alta si las monocapas se han dañado.

Determinación de la unión de proteínas: Procedimiento experimental

Las soluciones del compuesto de ensayo (5 µM, concentración final de DMSO al 0,5 %) se preparan en tampón (pH 7,4) y plasma específico de la especie al 100 %. El experimento se realiza usando diálisis de equilibrio con los dos compartimentos separados por una membrana semipermeable. Se añade la solución tampón por un lado de la membrana, y la solución de plasma, por el otro. Tras el equilibrio, se toman muestras de ambos lados de la membrana. Los patrones se preparan en plasma y tampón, y se incuban a 37 °C.

Se realizan incubaciones de compuesto de ensayo por duplicado. Se incluye un compuesto de control en cada experimento.

Las soluciones para cada lote de compuestos se combinan en dos grupos (exento de proteína y que contiene proteína); luego se analiza el casete mediante LC-MS/MS usando dos conjuntos de patrones de calibración para las soluciones exenta de proteína (7 puntos) y que contiene proteína (6 puntos).

Determinación de LogD: Procedimiento experimental

Se añade tampón fosfato 0,1 M a pH 7,4 (saturado con octanol) al vial que contiene 1 mg de compuesto de ensayo sólido, y la solución se mezcla y se somete a ultrasonidos durante aproximadamente 15 min. La solución se transfiere a tubos, se centrifuga y el sobrenadante se extrae de la parte superior, dejando cualquier compuesto sólido en la parte inferior. Este sobrenadante se filtra luego con jeringa a través de filtros de 0,2 µm para producir la solución inicial.

Se preparan tres viales que contienen diferentes proporciones de octanol y el compuesto en tampón de fosfato con el fin de cubrir un intervalo de valores de logD. Los viales se mezclan hasta el equilibrio, luego se centrifugan para garantizar que las dos fases estén completamente separadas antes de la retirada del octanol y el análisis de las muestras de tampón.

A continuación, se combinan las soluciones acuosas de los viales correspondientes en casetes de cuatro, y se analizan usando condiciones genéricas de LC-MS/MS. La cantidad de compuesto en cada vial se cuantifica frente a una curva patrón de 6 puntos que se produce diluyendo en serie la solución inicial. Entonces, se calcula el logD a

partir de estas concentraciones.

Determinación de LogP

- 5 Los valores de LogP se calcularon con el programa informático disponible de ChemAxon usando el método descrito en Viswanadhan *et al.*; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1989; 29:163-172.

Resultados

Propiedad farmacocinética	Valor
Estabilidad microsómica hepática ($T_{1/2}$ /min; ser humano/ rata/perro)	Ejemplo 1: 32/80/532
	Ejemplo 5: 219/115/390
	Ejemplo 6: 229/125/1.100
	Ejemplo 7: 33,4/246/3.350
	Ejemplo 8: 300/147/276
Permeabilidad (Pgp humana transfectada) MDCK Pap($\times 10^{-6}$ cm/s) A-B/B-A	Ejemplo 1: 0,5/73
Fración de PPB sin unir Rata/perro/ser humano	Ejemplo 1: 0,52/0,27/0,67
clogP/clogD	Ejemplo 1: 3,66/1,80

10

Tabla 2

Ejemplo 11: Farmacocinética *in vivo*

- 15 Las farmacocinéticas de los compuestos se estudiaron *in vivo* en ratas Sprague Dawley macho a dosis de 1 mg/kg (vía intravenosa) y 10 mg/kg (por vía oral).

Métodos

- 20 Las ratas Sprague Dawley se trataron con compuestos experimentales mediante la administración intravenosa y oral. Se usaron tres animales para cada vía de administración con muestras de sangre en serie en diez puntos de tiempo después de la dosificación del compuesto.

- 25 Se administró un bolo intravenoso a una dosis de 1 mg/kg y a una concentración de 1 mg/ml en dimetilacetamida/solución salina a 40:60 (solución salina al 0,9 % p/v). Los animales se pesaron y se usaron si tenían un peso de entre 200 y 250 g. Se recogieron muestras de sangre en serie a las 0,02, 0,08, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Los animales se observaron para detectar signos o síntomas clínicos evidentes. Las muestras de sangre se administraron en un anticoagulante (heparina sódica) y se centrifugaron a 4 °C. Las muestras de plasma se almacenaron posteriormente congeladas a menos de -20 °C antes del análisis.

- 30 Tras la precipitación de las proteínas con acetonitrilo, las muestras se analizaron con cromatografía de líquidos/espectrometría de masas en tándem usando ionización por electronebulización. Se empleó una curva de matriz completa con parones internos y se calcularon los parámetros farmacocinéticos.

- 35 De una manera similar, la administración oral se realizó por alimentación forzada a dosis de 5 o 10 mg/kg a una concentración de 5 mg/ml en metilcelulosa al 1 % (Sigma M7140), Tween 80 al 0,1 % en agua. Se tomaron muestras en serie como se ha descrito anteriormente.

Resultados

Propiedad farmacocinética	Valor
Volumen de distribución (l/kg)	Ejemplo 1: 22
	Ejemplo 5: 8,2
T _{máx} por vía oral (h)	Ejemplo 1: 2,7
Biodisponibilidad (%)	Ejemplo 1: 42 %

40 **Tabla 3**

Ejemplo comparativo 1: Eficacia *in vitro*

- 45 Se repitieron los protocolos del Ejemplo 9 para RV039 (1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona; identificado en el documento WO 2013/068769 como el compuesto del Ejemplo 2).

Resultados

Ensayo de fusión del VRS	Ensayo de reducción de la placa del VRS
Cl ₅₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)
10	31

Tabla 4

5

Ejemplo comparativo 2: Farmacocinética *in vitro*

Se repitieron los protocolos del Ejemplo 10 para RV039, que es 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (identificado en el documento WO 2013/068769 como el compuesto del Ejemplo 2).

10

Resultados

Propiedad farmacocinética	Valor
Estabilidad microsómica hepática (T _{1/2} /min; ser humano/rata/perro)	5/ >95/>100
Permeabilidad (Pgp humana transfectada) MDCK P _{ap} (x 10 ⁻⁶ cm/s) A-B/B-A	0,42/49
Fracción de PPB sin unir Rata/perro/ser humano	0,1/0,1/0,07
clogP/clogD	3,62/1,75

15

Tabla 5

Ejemplo comparativo 3: Farmacocinética *in vivo*

Se repitieron los protocolos del Ejemplo 11 para RV039 (1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona; identificado en el documento WO 2013/068769 como el compuesto del Ejemplo 2). RV039 se administró a dosis de 1 mg/kg (vía intravenosa) y 5 mg/kg (vía oral).

20

Resultados

Propiedad farmacocinética	Valor
Volumen de distribución (l/kg)	47
T _{máx} por vía oral (h)	7,3
Biodisponibilidad (%)	4,5 %

25

Tabla 6

Ejemplo 11: Formulación acuosa

El compuesto del Ejemplo 1 se formula en forma de una solución en captisol al 30 % p/v (es decir, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina) a pH 4 de acuerdo con el siguiente procedimiento.

30

Se prepara un vehículo de captisol al 30 % p/v (es decir, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina) pesando la cantidad requerida de captisol en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente un 80 % del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forma una solución. Después se completa el volumen del vehículo con agua.

35

Se prepara una solución acuosa de un compuesto del Ejemplo 1 pesando 175 mg del compuesto en un recipiente adecuado y añadiendo aproximadamente un 80 % del volumen requerido del vehículo. Mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico se ajusta el pH a pH 2, y la mezcla resultante se agita magnéticamente hasta que se forma una solución. Después se completa el volumen de la formulación con vehículo y se ajusta el pH a pH 4 mediante el uso de una solución acuosa de hidróxido de sodio.

40

Ejemplo 12: Composición en comprimidos

Se prepararon comprimidos con un peso de 0,15 g cada uno y que contenían 25 mg de un compuesto de la invención de la siguiente manera:

45

Composición para 10.000 comprimidos

- 5 Compuesto de la invención (250 g)
 Lactosa (800 g)
 Almidón de maíz (415 g)
 Polvos de talco (30 g)
 Estearato de magnesio (5 g)

10 Se mezclan el compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz. Después se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 0,5 mm de luz de malla. Se suspende el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se disgrega en fragmentos pequeños con un tamiz de 1,4 mm de luz de malla. Se añade el resto del almidón, el talco y el magnesio, se mezclan cuidadosamente y se procesan en comprimidos.

15 Ejemplo 13: Formulación inyectable

Compuesto de la invención	200 mg
cs de solución de ácido clorhídrico 0,1 M o solución de hidróxido de sodio 0,1 M hasta pH	4,0 a 7,0
cs de agua estéril hasta	10 ml

20 Se disuelve el compuesto de la invención en la mayor parte del agua (a 35 °C-40 °C) y se ajusta el pH a entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio, según sea apropiado. Después se completa el volumen del lote con agua y se filtra a través de un filtro de microporo estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (de tipo 1) y se precinta con cierres y tapones estériles.

Ejemplo 14: Inyección intramuscular

Compuesto de la invención	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
cs de agua para inyección hasta	3,00 ml

25 Se disuelve el compuesto de la invención en el glicofurol. Después, se añade el alcohol bencílico y se disuelve, y se añade agua hasta 3 ml. Después, se filtra la mezcla a través de un filtro de microporo estéril y se precinta en viales de vidrio estériles de 3 ml (de tipo 1).

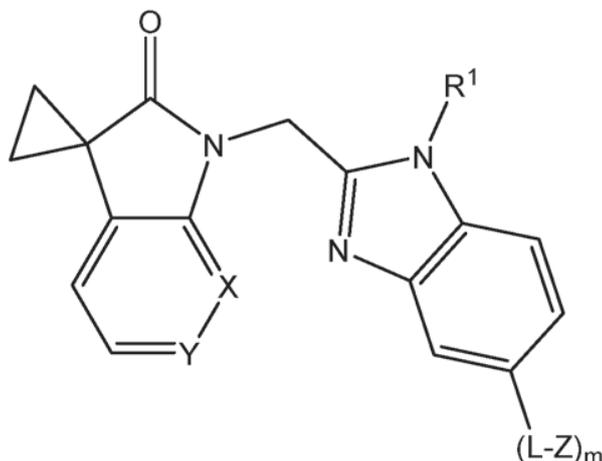
30 Ejemplo 15: Formulación en jarabe

Compuesto de la invención	250 mg
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato de sodio	0,005 g
Aromatizante	0,0125 ml
cs de agua purificada hasta	500 ml

35 Se disuelve el compuesto de la invención en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Después se añade una solución acuosa del benzoato de sodio a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el aromatizante. El volumen se completa con agua purificada y se mezcla bien.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un bencimidazol de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

- uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido, y el otro es CH;
- L es un enlace simple o alquileo C₁₋₃;
- R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterociclilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 12 elementos, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido;
- Z es -N(R²)₂;
- cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en el que dichos grupos alquilo, alquenido y alquinilo están sustituidos o no sustituidos; y
- m es 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido con un átomo de halógeno, y el otro es CH.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es un enlace sencillo o alquileo C₁.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es alquilo C₃₋₆, alquenido C₃₋₆, cicloalquilo de 5 o 6 elementos, heterociclilo de 5 o 6 elementos o heteroarilo de 5 ó 6 elementos, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₅₋₆, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno, R¹ es cicloalquilo de 6 elementos sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos OH, o R¹ es heterociclilo de 6 elementos.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es NH₂.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I):
 - uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH;
 - R¹ es alquilo C₅₋₆, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, R¹ es ciclohexilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos -OH o R¹ es tetrahidropiano no sustituido;
 - m es 1;
 - L es un enlace simple o alquileo C₁; y
 - Z es NH₂.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

-1'-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona;
 -1'-((5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona;
 5 -1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona;
 -1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropan-1,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona; y
 10 -1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
 -1'-((5-(aminometil)-1-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VRS.

25 13. Un producto que contiene:

- (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y
- (b) uno o más agentes terapéuticos adicionales;

30 para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto que padece o que es susceptible a una infección por VRS.

14. Un producto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente terapéutico adicional es:

- 35 (i) un inhibidor de la proteína (N) de la nucleocápside del VRS;
- (ii) otro inhibidor de proteína, tal como el que inhibe la proteína fosfoproteína (P) y la proteína grande (L);
- (iii) un anticuerpo monoclonal anti-VRS, tal como un anticuerpo contra la proteína F;
- (iv) un compuesto inmunomodulador del receptor de tipo Toll;
- 40 (v) otro agente antivírico de virus respiratorios, tal como un compuesto antigripal y/o un compuesto anti-rinovirus;
- y/o
- (vi) un compuesto antiinflamatorio.

45 15. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y (b) uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se definen en la reivindicación 14, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.