

ESPIROINDOLINAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE INFECCION POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (RSV)

Campo de la Invención

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

Antecedentes de la Invención

El RSV es un virus de cadena simple de ARN en sentido negativo de la familia de los Paramixovirus. El RSV se transmite fácilmente por las secreciones de una persona infectada a través de superficies o la transferencia mano a mano. A diferencia de la influenza, no se transmite por aerosoles de partículas pequeñas. Después de la inoculación exitosa, el período de incubación es de entre cuatro y seis días, tiempo durante el cual el virus se propaga desde la nasofaringe hacia el tracto respiratorio inferior por fusión de células infectadas con células no infectadas y por desprendimiento del epitelio necrótico. En infantes, junto con el aumento de la secreción de moco y edema, esto puede conducir a taponamiento por moco causando hiperinflación y colapso del tejido pulmonar distal indicativo de bronquiolitis. La hipoxia es común y la capacidad de alimentación a menudo se ve afectada por el malestar respiratorio. En la neumonía por RSV, la infiltración inflamatoria de las vías aéreas consiste de células mononucleares y es más generalizada, con afectación de los bronquiolos, bronquios y alvéolos. Se ha encontrado que la duración y el grado de presencia viral se correlacionan con los signos clínicos y la gravedad de la enfermedad.

El RSV es la principal causa de infecciones respiratorias graves en lactantes y niños pequeños en todo el mundo. La mayor morbilidad y mortalidad ocurre en los nacidos prematuramente y en aquellos con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, aunque muchos infantes hospitalizados por infección de RSV son por lo demás saludables. La infección severa por RSV en la infancia puede conducir a varios años de sibilancia recurrente y está relacionada con el desarrollo posterior del asma.

El RSV es también una causa importante de morbilidad y mortalidad en ancianos y en niños y adultos inmunocomprometidos, así como en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF).

El RSV tiene una incidencia estacional; Es muy predecible y se produce en los inviernos de ambos hemisferios, de septiembre a mayo en Europa y América del Norte, alcanzando su máximo en diciembre y enero, y puede ocurrir durante todo el año en países tropicales. Afecta a más del 90% de los lactantes y niños pequeños a la edad de dos años y como su inmunidad natural es de corta duración; muchos serán re-infectados cada año. Al igual que en el caso de la gripe, en las personas de edad avanzada, el RSV causa alrededor del 10% de las hospitalizaciones invernales con una mortalidad asociada del 10%.

El tratamiento actual anti-RSV implica el uso de un anticuerpo monoclonal contra el RSV, llamado palivizumab. Tal uso de palivizumab es un tratamiento profiláctico, más que terapéutico, del RSV. Aunque este anticuerpo es a menudo eficaz, su uso está restringido a recién nacidos prematuros y lactantes con alto riesgo. De hecho, su utilidad limitada significa que no está disponible para muchas personas que necesitan tratamiento anti-RSV. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de alternativas eficaces al tratamiento anti-RSV a las ya existente.

Adicionalmente, se han propuesto varios compuestos como inhibidores de RSV, incluyendo compuestos basados en benzimidazol. Por ejemplo, KD Combrink et al., Bioorganic & Medicinal

Chemistry Letters, 17 (2007), 4784-4790 describe el compuesto BMS-433771 y sus variantes. Otros compuestos basados en benzimidazol se describen en los documentos WO-02/062290, WO-03/053344 y WO-10/103306.

El documento WO 2013/068769 describe compuestos espirocíclicos que tienen actividad contra RSV. Sin embargo, existe la necesidad de identificar otros compuestos, y en particular, compuestos que tienen perfiles farmacocinéticos favorables.

Descripción detallada de la invención

Cuando se sustituye cualquier grupo, anillo, sustituyente o resto definido en la presente, está típicamente sustituido por Q como se define a continuación.

Un grupo o residuo alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C_{1-6} es típicamente un grupo alquilo C_{1-4} , o un grupo alquilo C_{4-6} . Ejemplos de grupos y residuos alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo (es decir 3-metilbut-1-il) , 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) (Es decir, 3-metilpentan-3-ilo) y neopentilo (es decir, 3,3-dimetilbutan-1-ilo). Para evitar dudas, cuando dos grupos alquilo están presentes en un grupo, los residuos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Un grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido, típicamente por uno o más grupos Q como se definen a continuación. Por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Q como se define a continuación.

Q es halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR'''_2$, SR''' , $-S(=O)R''$, $-S(=O)_2R''$, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o 5- Heteroarilo de 12 miembros, en el que cada R''' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

Un grupo o residuo alquilenos C_{1-3} un grupo hidrocarbonado alifático divalente saturado, sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupos metileno, etileno, n-propileno y i-propileno y restos. Cuando el grupo alquilenos está sustituido, está típicamente sustituido por un grupo Q como se ha definido anteriormente.

Un grupo alqueniolo C_{2-6} es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, sustituido o no sustituido de dos a seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2 . Un grupo alqueniolo puede tener orientación "cis" o "trans", o alternativamente orientación "E" o "Z". Típicamente es un grupo alqueniolo C_{2-4} o un grupo alqueniolo C_{4-6} . Los ejemplos incluyen etilenil o vinilo ($-CH=CH_2$), y alilo ($-CH_2CH=CH_2$). Cuando el grupo alqueniolo está sustituido, está típicamente sustituido por un grupo Q como se ha definido anteriormente.

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

Un grupo alquiniolo C_{2-6} es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado no sustituido o sustituido de dos a seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp^2 . Típicamente es un grupo alquiniolo C_{2-4} o un grupo alquiniolo C_{4-6} . Un grupo alquiniolo puede tener orientación "cis" o "trans", o alternativamente orientación "E" o "Z". Los ejemplos incluyen etinil ($C\equiv CH$) o propinilo (propargilo, $-CH_2CH\equiv CH$). Cuando un grupo

alquinilo está sustituido, está típicamente sustituido por uno o más grupos Q como se definen anteriormente

Un grupo alquinileno C_{2-3} es un grupo o resto hidrocarbonado alifático divalente lineal, insaturado que contiene dos o tres átomos de carbono con un enlace triple carbono-carbono sp. Un grupo alquinileno puede tener orientación “cis” o “trans”, o alternativamente orientación “E” o “Z”. Los ejemplos incluyen grupos y residuos $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$ y $-CH_2C\equiv C-$.

Un grupo alcoxi C_{2-6} es lineal o ramificado. Es típicamente un grupo alcoxi C_{1-4} , por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Un grupo alcoxi C_{1-6} está no sustituido o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q como se define.

Un grupo alquiltio C_{1-6} es lineal o ramificado. Es típicamente un grupo alquiltio C_{1-4} , por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, propiltio, i-propiltio, n-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio o terc-butiltio. Un grupo alquiltio C_{1-6} está no sustituido o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q como se definen.

Un grupo halógeno o halógeno es F, Cl, Br o I. Preferiblemente puede ser F, Cl o Br. Un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno puede denominarse “haloalquilo C_{1-6} ”, lo que significa que un grupo alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos se reemplazan por halo. De manera similar, un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno puede denominarse “haloalcoxi C_{1-6} ”, lo que significa que un grupo alcoxi C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos se sustituye por halo. Típicamente, un haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} está sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno. Los 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 $-CF_3$, $-C1_3-OCF_3$ y $-OCCl_3$.

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. Típicamente, está sustituido por uno, dos o tres grupos OH. Preferiblemente, está sustituido por un solo grupo OH.

Un grupo arilo de 5 a 12 miembros 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 monocíclico o un sistema de anillos bicíclicos fusionados en el que un anillo aromático se fusiona a otro anillo carbocíclico aromático. Ejemplos de un grupo arilo de 5 a 12 miembros incluyen fenilo y naftalenilo. Cuando está sustituido, un grupo arilo está típicamente sustituido por alquilo C_{1-4} o un grupo Q como se ha definido anteriormente, por ejemplo, por 1, 2 o 3, grupos seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-4} y un grupo Q como se ha definido anteriormente.

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

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. Típicamente es cicloalquilo C_3-C_6 , por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización, es ciclopropilo. Un grupo cicloalquilo C_{3-10} está no sustituido o sustituido, típicamente por uno o más grupos Q como se definió anteriormente.

Un grupo o resto heteroarilo de 5 a 12 miembros es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Típicamente contiene un átomo de N y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, por ejemplo, un grupo de 5 ó 6 miembros N que contiene heteroarilo. 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 está típicamente sustituido por uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄ y un grupo Q como se definió anteriormente.

Un resto heterocíclico de 5 a 10 miembros es un anillo carbocíclico C₅₋₁₀ no aromático, monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, en el que al menos uno, por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de carbono en el anillo se reemplazan con un anillo con un átomo o grupo seleccionado entre O, S, SO, SO₂, CO y N. Típicamente, es un anillo C₅₋₁₀ saturado en el que 1, 2 ó 3 de los átomos de carbono en el anillo están reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, CO y NH. Más típicamente, es un anillo monocíclico, preferible un anillo C₅-C₆ monocíclico. Ejemplos incluyen residuos de 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 heterocíclico se refieren a un átomo de "N" que puede estar presente en el anillo, como será evidente para un químico experto, el átomo de N será protonado (o llevará un sustituyente Como se definió anteriormente) si está unido a cada uno de los átomos del anillo adyacentes a través de un enlace sencillo. Tales formas protonadas se incluyen dentro de las presentes definiciones de grupos heteroarilo y heterocíclico.

Típicamente, 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 típico, 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 C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{'''}₂, SR^{''}, -S(=O)R^{'''}, -S(=O)₂R^{'''} donde cada R^{'''} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

Preferiblemente, 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 C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, SR^{'''}, -S(=O)R^{'''}, -S(=O)₂R^{'''} donde cada R^{'''} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄. Más preferible, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con halo, nitro, -CN, OH. Todavía más preferiblemente, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con un átomo de halógeno. Más preferiblemente, cuando uno de X e Y es un átomo de C sustituido, es un átomo de C sustituido con un átomo de flúor.

Así, 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. Típicamente, en tales 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, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido.

Típicamente, cuando R¹ es un grupo heterocíclico o heteroarilo, dicho grupo heterocíclico o heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos, más típicamente uno o dos heteroátomos, y preferiblemente un heteroátomo. Típicamente, dichos heteroátomos se seleccionan entre N, O y S. Más típico, los heteroátomos se seleccionan entre N y O. Preferiblemente, dichos heteroátomos son O.

Típicamente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 grupos) Q como se definió anteriormente. Más típicamente cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro,

-CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''}₂, SR^{''}, -S(=O)R^{''}, -S(=O)₂R^{''} donde cada R^{''} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

Aún más típicamente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -CO₂R^{''}, -NR^{''}₂, SR^{''}, -S(=O)R^{''}, -S(=O)₂R^{''} donde cada R^{''} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄.

Preferiblemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH. Más preferiblemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, típicamente 3) átomos de halo. Aún más preferiblemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, típicamente 3) átomos de flúor.

Preferiblemente, en algunas realizaciones, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH. Más preferiblemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, típicamente 3) átomos de halo o uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, típicamente 1) grupos -OH. Aún más preferiblemente, cuando R¹ está sustituido, está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, típicamente 3) átomos de flúor o uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, típicamente 1) grupos -OH.

Típicamente, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, heterocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido. Más típicamente, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más átomos de halógeno).

Típicamente, en algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido. Más típicamente R¹ es alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más grupos cada uno de los cuales se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo -OH).

Preferiblemente, R¹ es alquilo C₃₋₆, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más átomos de halógeno). Más preferiblemente R¹ es alquilo C₅₋₆ que es no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno) o heterocíclico no sustituido de 6 miembros. Aún más preferiblemente R¹ es isopentilo o n-butilo que está no sustituido o sustituido con 3 átomos de flúor, o R¹ es tetrahidropiraniol no sustituido. Lo más preferiblemente, R¹ es isopentilo no sustituido, n-butilo que está sustituido con 3 átomos de flúor, o R¹ es tetrahidropiraniol no sustituido.

Preferiblemente, en algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₃₋₆, cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con 1 o más grupos cada uno independientemente Seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo -OH). Más preferiblemente R¹ es alquilo C₅₋₆ que está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno), heterocíclico de 6 miembros no sustituido o cicloalquilo de 6 miembros (por ejemplo, sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos -OH). Aún más preferiblemente R¹ es tetrahidropiraniol, hidroxiciclohexil, o isopentilo o n-butilo no sustituido, en el que el grupo isopentilo o n-butilo está no sustituido o sustituido con 3 átomos de flúor. Más preferiblemente, R¹ es tetrahidropiraniol no sustituido, hidroxiciclohexil, isopentilo no sustituido o n-butilo que está sustituido con 3 átomos de flúor.

Típicamente, L es un enlace sencillo o alquileo C₁₋₃. Preferiblemente, L es un enlace sencillo o alquileo C₁.

Típicamente, Z es halo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, -CN, -N(R²)₂, -OR², o -SR². Más típicamente Z es halo, haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, haloalquilo C₁₋₄}, haloalquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁), -N (R²)₂. Todavía más típicamente Z es -N(R²)₂, -OR², un átomo de halógeno o haloalquilo C₁₋₆. Preferiblemente Z es halo o -N (R²)₂. Más preferiblemente Z es flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, o N (CH₃)₂. Más preferiblemente Z es cloro o NH₂.

Típicamente, 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 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, SR^{'''}, -S(=O)R^{'''}, -S(=O)₂R^{'''} donde cada R^{'''} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄. Más típicamente, 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 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH.

Típicamente, cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, donde dichos grupos alquilo, alqueno y alquino están no sustituidos o sustituidos. Preferiblemente, cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido. Más preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido. Todavía más preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno o metilo no sustituido. Más preferiblemente cada R² es hidrógeno.

Típicamente, m es 1.

En ciertas realizaciones preferidas, L es un enlace directo y Z es un átomo de halógeno (por ejemplo, Z es un átomo de cloro). En otras realizaciones preferidas, L es un grupo alquileo 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):

- uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH₃;
- R¹ es alquilo C₅₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, o tetrahidropirano no sustituido
- m es 1
- L es un enlace sencillo o alquileo C₁; y
- Z es NH₂ o un átomo de cloro.

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

- uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH₃;
- R¹ es alquilo C₅₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, R¹ es ciclohexilo que está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos -OH, o R¹ es tetrahidropirano no sustituido;
- m es 1
- L es un enlace sencillo o alquileo C₁; y
- Z es NH₂ o un átomo de cloro.

Los compuestos específicos de la invención incluyen:

- 1'- {[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'-fluoro-1', 2' dihidrospiro [ciclopropano-1,3'- indol]-2'-ona;
- 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;
- 1'- ((5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-c] piridin]-2'(1'H)-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo [d] imidazol-2-il)metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridin] 2'(1'H)-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-c] piridin] 2'(1'H)-ona; y
- 1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d] imidazol-2-il)metil)-6'-fluorospiro [ciclopropano-3'- indolin]-2'-ona;

Y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

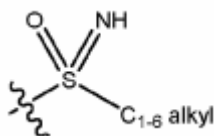
- 1'-{[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'-fluoro-1', 2' dihidrospiro [ciclopropano-1,3 '- indol]-2'-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2, 3-b] piridin]-2 '(1' H)-ona;
- 1'-((5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2, 3-c] piridin]-2 '(1'H)-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridin] 2 '(1'H)-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil) espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-c] piridin] 2 '(1'H)-ona; y
- 1'-((5-(aminometil)-1- (tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil)-6'-fluorospiro [ciclopropano-3 '- indolin]-2'-ona;
- 1'-((5-(aminometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil)-6'-fluorospiro [ciclopropano-3'- indolin]-2'-ona

Y sus sales farmacéuticamente aceptables.

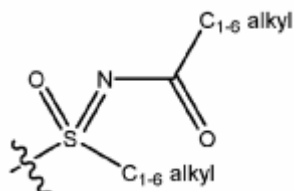
Los compuestos preferidos de la invención incluyen 1'- {[5- (aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'fluoro-1', 2'- dihidrospiro [ciclopropano-1,3'-indol]-2 '- ona.

En algunas realizaciones, cuando -L-Z es alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo o ciano, R¹ no es alquilo C₁₋₆ sustituido por R¹⁰⁰

En la que R¹⁰⁰ se selecciona entre alquil C₁₋₆ sulfonilfenilo, tietan-3-ilo, dioxotinetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, aminooxetan-3-ilo, hidroxil,

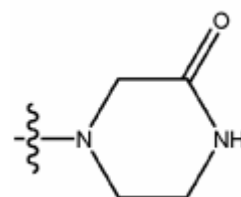


Trifluorometil-alquilenos C₁₋₆ – aminocarboniloxi

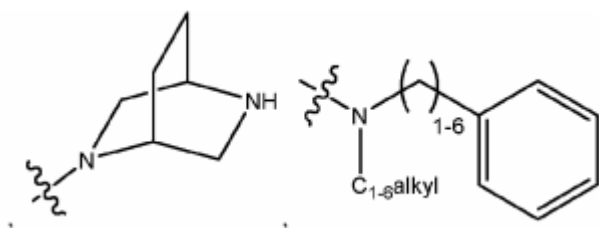


Y SO₂R¹⁰⁸;

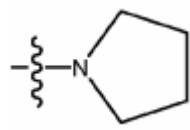
En donde R¹⁰⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆



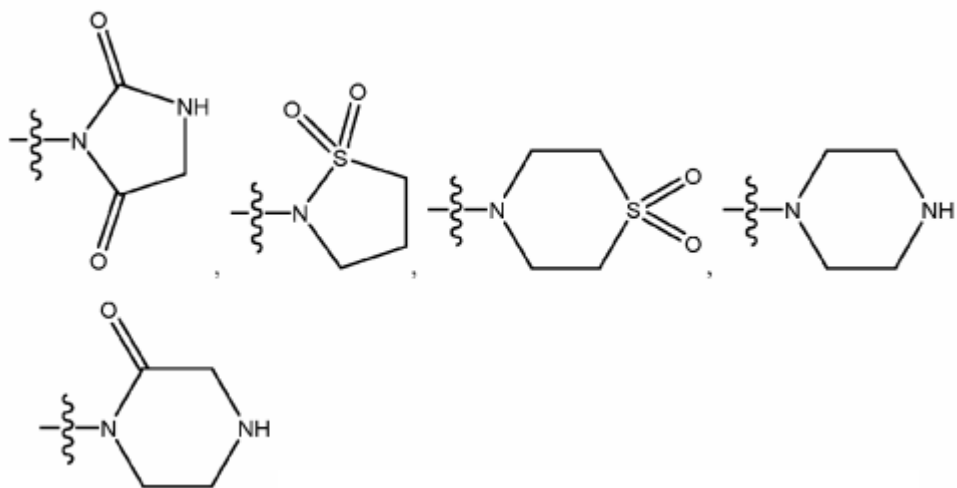
di-(alquil C₁₋₆) amino, amino, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo,



o C₁₋₆ alquilenos-COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es alcoxi C₁₋₆, amino, hidroxilo, cicloalquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino (alquilo C₁₋₆) C₁₋₆ alquilsulfonilamino (alquilo C₁₋₆), o C₂₋₆ alquil-NR¹¹⁰R¹¹¹; En el que R¹¹⁰ es hidrógeno, R¹¹¹ es hidrógeno, C₁₋₆ alcóxicarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, o hidroxilo- C₁₋₆ alquilo, o R¹¹⁰ y R¹¹¹, junto con



El átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



o

que está sin sustituir o sustituido con hidroxilo, alquilcarbonilo C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, cuando -L-Z es alcoxi C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo o ciano, R^1 es alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales $O R^1$ es alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido por uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, cicloalquilo C_3-C_{10} , Heterocíclico de 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, heterocíclico de 5 a 12 miembros Arilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros. Típicamente, en tales realizaciones, cuando -L-Z es alcoxi C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo o ciano, R^1 es heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente), o R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , grupo alquilo, alqueno o alquino no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, cicloalquilo C_3-C_{10} , Heterocíclico de 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

En algunas realizaciones, -L-Z no es alcoxi C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo o ciano. Por ejemplo, en algunas realizaciones Z es nitro, $-N(R^2)_2$, $-SR^2$, $-S(=O)R^2$, o $-S(=O)_2R^2$, y L es como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, R^1 no es alquilo C_{1-6} sustituido por R^{100} , en el que R^{100} es como se definió anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1 es alqueno C_{2-6} , alquino C_{1-6} , heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se definió anteriormente), o R^1 es alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

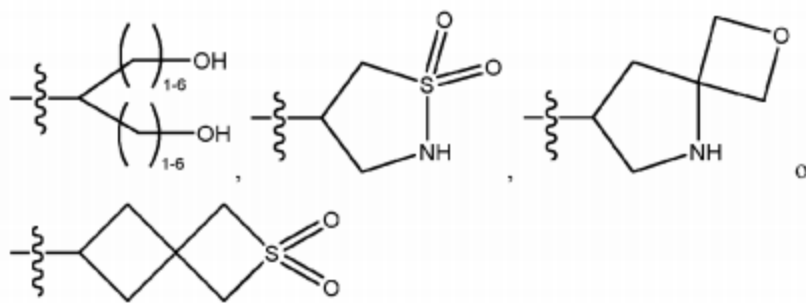
En algunas realizaciones, cuando -L-Z es cloro, R^1 no es alquilo C_{1-6} sustituido por $-S(=O)_2R''$, en donde R'' es H o alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, cuando -LZ es cloro, R¹ es alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido (por ejemplo, sustituido por uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente), o R¹ es alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, -SR^{'''}, S (=O)R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, Heterocíclico de 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R^{'''} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

En algunas realizaciones, -L-Z no es cloro. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Z es F, Br, I, haloalquilo C₁₋₆, nitro, -CN, -N (R²)₂, OR², -SR², -S(=O)R², o -S(=O)₂R², y L es como se definió anteriormente. Típicamente, en dichas realizaciones, Z es haloalquilo C₁₋₆, nitro, -CN, -N (R²)₂, OR², -SR², -S(=O)R², o -S(=O)₂R², y L es como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, R¹ no es alquilo C₁₋₆ sustituido por -S(=O)₂R^{'''}, en donde R^{'''} es H o alquilo C₁₋₄. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se definió anteriormente), o R¹ es alquilo C₁₋₆ que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, -SR^{'''}, S (=O)R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, Heterocíclico de 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R^{'''} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros. Típicamente, en tales realizaciones, R¹ es heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se definió anteriormente), o, R¹ es alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo alquilo, alqueno o alquino no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, -SR^{'''}, S (=O)R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, Heterocíclico de 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R^{'''} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

En algunas realizaciones, cuando -L-Z es halo, R¹ no es azetidinilo, que está no sustituido o sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆; alcocarbonilpirrolidinilo C₁₋₆; alquilcarbonilpirrolidinilo C₁₋₆; Cicloalquilo, que está no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi, halógeno o hidroxilo; dioxo-tetrahidrotiofenilo, que está insustituido o sustituido con alquilo C₁₋₆; dioxo-tetrahidropirranilo; dioxo-tietanilo; oxo-tietanilo; oxo-pirrolidinilo, que está no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₆; oxetanilo; oxopiperidinilo; piperidinilo; tetrahydrofuranilo; tetrahidropirranilo;



En algunas realizaciones, cuando -L-Z es halo, R^1 no es alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, R^1 no es cicloalquilo y R^1 no es heterocíclico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cuando -L-Z es halo, R^1 es alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo sustituido por uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); O R^1 es alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, $S(=O)R''$, $S(=O)_2R''$ cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros. Típicamente en estas realizaciones, cuando -L-Z es halo, R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros, que está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); O R^1 es alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , o alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales grupos alquilo, alqueno o alquino está no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) grupo seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, $S(=O)R''$, $S(=O)_2R''$ cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros

En algunas realizaciones, -L-Z no es halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Z es haloalquilo C_{1-6} , nitro, -CN, $-N(R^2)_2$, OR^2 , SR^2 , $-S(=O)R^2$, o $-S(=O)_2R^2$, y L es como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, R^1 no es alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, R^1 no es cicloalquilo, y R^1 no es heterocíclico. Por ejemplo, en algunas realizaciones R^1 es alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se definió anteriormente); O R^1 es alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, $S(=O)R''$, $S(=O)_2R''$ cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros. Típicamente en estas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros que está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se definió anteriormente); O R^1 es alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , o alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales grupos alquilo, alqueno o alquino está no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) seleccionados entre halo, nitro, -CN, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CO_2R''$, $-NR''_2$, $-SR''$, $S(=O)R''$, $S(=O)_2R''$ cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

En algunas realizaciones, Cuando -L-Z es cloro, R^1 no es dioxidotetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, oxopirrolidinilo, oxopiperidinilo, tetrahidrofurano, tertbutoxicarbonilpirrolidinilo, dihidroxipropanilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, metiloxopirrolidinilo, etiloxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-metilpropanoilpirrolidinilo, propanoilpirrolidinilo, dimetildioxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotiazolidinilo, oxaazaspiro [3.4] octilo, ciclopentilo, difluorociclobutilo, hidroxiciclohexil, hidroxiciclopentilo, difluorociclopentilo, ácido ciclohexanocarboxílico, (hidroxilo) (metil) ciclobutilo o

hidroxiciclobutilo. En ejemplos de estas realizaciones, cuando -L-Z es cloro, R¹ no es heterocíclico, R¹ no es cicloalquilo y R¹ no es alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Típicamente, en estas realizaciones, cuando -L-Z es cloro, R¹ es un heteroarilo de 5 a 12 miembros que está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); R¹ es alquilo C₁₋₆ alqueno C₂₋₆, o alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales grupos alquilo, alqueno o alquino está no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) seleccionados entre halo, 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, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R^{'''} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros

En algunas formas de realizaciones R¹ no es dioxidotetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, oxopirrolidinilo, oxopiperidinilo, tetrahidrofuranilo, tertbutoxicarbonilpirrolidinilo, dihidroxipropanilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, metiloxopirrolidinilo, etiloxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-metilpropanoilpirrolidinilo, propanoilpirrolidinilo, dimetildioxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotiazolidinilo, oxaazaspiro [3.4] octilo, Ciclopentilo, difluorociclobutilo, hidroxiciclohexil, hidroxiciclopentilo, difluorociclopentilo, ácido ciclohexanocarboxílico, (hidroxilo) (metil) ciclobutilo o hidroxiciclobutilo.

En algunas realizaciones, cuando -L-Z es halo, R¹ no es piridina sustituida por un grupo, grupo que se selecciona entre alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN e hidroxilo.

En algunas realizaciones, cuando -LZ es halo, R¹ es alquilo C₁₋₆ alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, o cicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocíclico de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); o heteroarilo de 5 a 12 miembros que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, -CN, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, -SR^{'''}, S (=O)R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R^{'''} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros

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

En algunas realizaciones, cuando -L-Z es cloro, R¹ no es piridina sustituida con un grupo -CN, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi o hidroxilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cuando -LZ es cloro R¹ es alquilo C₁₋₆ alqueno C₂₋₆, o alquino C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocíclico de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente); o heteroarilo de 5 a 12 miembros que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos) seleccionados entre halo, nitro, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''}₂, -SR^{'''}, S (=O)R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada R^{'''} se

selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

La presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición de los compuestos de la invención como se definen anteriormente. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis- y trans-, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros de posición individuales como la mezcla de isómeros de posición están también dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término “tautómero” o “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 de ceto-enol. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción descritos en WO 2013/068769 o por analogía con los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden preparar por métodos sintéticos descritos en los Ejemplos que siguen, o por analogía con tales métodos.

Un benzimidazol de la fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sal puede convertirse en el compuesto libre, por métodos convencionales. Por ejemplo, un benzimidazol de la 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 base farmacéuticamente aceptable.

Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y de metal alcalino-térreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, en ensayos biológicos, como inhibidores del virus respiratorio sincitial (RSV). Por lo tanto, los compuestos son terapéuticamente útiles. Por consiguiente, la presente invención proporciona además un compuesto que es un benzimidazol de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia. La invención también proporciona un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente para uso en un método que trata o previene una infección por RSV. Además, 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

la prevención de una infección por VRS. Un sujeto que sufre o es susceptible a una infección por RSV puede tratarse así por un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente. De este modo, la condición del sujeto puede ser mejorada o atenuada.

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

La infección por RSV puede ser una infección en un individuo inmunocomprometido o un individuo que sufre de COPD o CHF. En otra realización, la infección por RSV es una infección en un individuo no comprometido, por ejemplo, un individuo que es por lo demás sano.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo, oralmente, tales como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas o parenteralmente, por ejemplo, intramuscular, intravenosa o por vía subcutánea. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse por inyección, infusión, o por inhalación o nebulización. El compuesto se administra preferiblemente por administración oral.

La dosificación depende de una variedad de factores incluyendo la edad, peso y estado del paciente y la vía de administración. Las dosificaciones diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a las necesidades individuales en cada caso. Típicamente, sin embargo, la dosis adoptada para cada vía de administración cuando un compuesto se administra solo a seres humanos adultos es de 0.0001 a 650 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0.001 a 10 mg/kg, peso corporal, por ejemplo 0.01 a 1 mg/kg. Dicha dosis se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para la inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0.0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0.0001 a 0.1 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria puede administrarse como una dosis única o según un esquema de dosis dividido.

Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula contendrá normalmente 1-250 mg de ingrediente activo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) podría administrarse a un paciente humano a una dosis de entre 100-250 mg una vez al día, dos o tres veces al día. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) podría administrarse a un paciente humano a una dosis de entre 100-250 mg una vez al día, dos o tres veces al día.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse solos. Alternativamente, 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 asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y 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 preferiblemente comprenderá de 0.05 a 99% en peso (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0.10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0.10 a

50% en peso de ingrediente activo, estando basado todos los porcentajes en peso en la composición total.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación. Por lo tanto, pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, por técnicas de infusión o por inhalación o nebulización. Los compuestos también se pueden administrar como 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 papa; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes; por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbato, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, revestimiento con azúcar o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración 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 emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para 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. Otros vehículos adecuados para suspensiones incluyen agua estéril, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisorbato 80, polivinilpirrolidona (PVP), aerosol AOT (es decir, 1, 2-bis (2-etilhexoxicarbonil) etanosulfonato de sodio), Pluronic F127 y/o captisol Beta-ciclodextrina).

Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, formularse como suspensiones acuosas en un vehículo seleccionado entre:

(I) 0.5% p/v de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)/0.1% p/v de polisorbato 80;

(Ii) 0.67% p/v de polivinilpirrolidona (PVP)/0.33% p/v de aerosol AOT (1, 2-bis (2-etilhexoxicarbonil) etanosulfonato de sodio);

(Iii) 1% p/v de Pluronic F 127; y

(Iv) polisorbato 80 al 0.5% p/v.

Los portadores se pueden preparar mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cada uno de los vehículos (i) a (iv) se puede preparar pesando la

cantidad requerida de excipiente en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente el 80% del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forma una solución. El soporte se compone a continuación con volumen de agua. Las suspensiones acuosas de compuestos de fórmula I se pueden preparar pesando la cantidad requerida de un compuesto de fórmula I en un recipiente adecuado, añadiendo 100% del volumen requerido de soporte y agitando magnéticamente.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos utilizados para el tratamiento de infecciones virales. Por lo tanto, la invención se refiere además a terapias combinadas en las que 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, se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente terapéutico o agentes, para el tratamiento o prevención de una infección viral, particularmente infección por RSV.

En el presente documento, cuando se utiliza el término “combinación”, debe entenderse que esto se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, la “combinación” se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, la “combinación” se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención, la “combinación” se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.

Los agentes terapéuticos adecuados para uso en las terapias de combinación incluyen

- (i) inhibidores de la proteína de nucleocápside (N) de RSV;
- (ii) otros inhibidores de proteína de RSV, tales como los que inhiben la proteína fosfoproteína (P) y la proteína grande (L);
- (iii) anticuerpos monoclonales anti-RSV, tales como los anticuerpos de la proteína F;
- (iv) compuestos inmunomoduladores de receptores tipo Toll;
- (v) otros antivirales del virus respiratorio, tales como compuestos anti-gripe y anti-rinovirus; y/o
- (vi) compuestos antiinflamatorios.

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

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 combinación con uno o más de los agentes terapéuticos listados como (i) a (vi) anteriores para uso en el tratamiento de RSV.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Sin embargo, no limitan la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo de Preparación 1

1,3-Diethyl-2- (4-fluoro-2-nitrofenil) propanodioato de metilo

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 a temperatura ambiente bajo un nitrógeno atmósfera. 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 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después bajo vacío y se sometió a destilación azeotrópica 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 a vacío para proporcionar 18.9 g (99%) del producto deseado en forma de un aceite amarillo.

LCMS:

M/Z [M+H]⁺ : 299.96

¹H-NMR:

¹H NMR (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 (qd, 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).

¹³C-NMR:

¹³C NMR (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.

Ejemplo de preparación 2

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

Se disolvió una mezcla de 2- (4-fluoro-2-nitrofenil) propanodioato de dietilo (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). Se calentó con agitación a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 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 a vacío para dejar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (16 g, 94% . Este producto sin procesar se contaminó con 20% del material de partida y se usó directamente en la siguiente etapa.

¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.86 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 5H).

Ejemplo de preparación 3

6-Fluoro- 2,3- dihidro- 1H- indo-2-ona.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron porciones en hierro limaduras de hierro (10.22 g, 183.11 mmoles) a una solución de 2- (4-fluoro-2-nitrofenil) 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 a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se concentró a vacío para dejar un sólido marrón. Esto 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 trituroó con éter y se filtró para dar sólido (4.0 g) (58%).

El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 25 g, acetato de etilo: éter de petróleo 15:85 gradiente hasta 80:20) para proporcionar un segundo cultivo sólido amarillo claro (1.5 g, 22%).

¹H-NMR:

¹H NMR (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).

¹H-NMR:

¹H NMR (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).

Ejemplo de Preparación 4

6 'Fluoro-1', 2'-dihidrospiro [ciclopropano-1,3' -indol]-2'-ona

A una solución agitada de 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona del ejemplo de la preparación 3 (3g, 19.85 mmol) y diisopropilamina (5.84 ml, 41.68 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo nitrógeno a -40 °C se añadió n-butil-litio gota a gota durante 30 minutos (solución 2.5 M en n-hexano, 31.76 ml, 79.4 mmol). La mezcla se calentó a 0°C en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromoetano (5.13 ml, 59.55 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó entonces agitar a temperatura ambiente durante 48 horas en forma de una suspensión marrón claro. A la mezcla se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml y después 200 ml). La mezcla se extrajo con ácido acético (4 x 75 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1x150 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y después se concentraron a vacío para proporcionar 4 g de un sólido de color marrón claro anaranjado.

Este material se combinó con el producto a partir de una reacción duplicada y luego se purificó usando cromatografía ultrarrápida (100 g de sílice, eluida con éter de petróleo: acetato de etilo 100: 0 a 40:60 gradiente) para producir el producto deseado 6.31 g (89%).

LCMS:

M/Z [M+H]⁺ : 178.2

¹H-NMR:

¹H NMR (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 (obtenido de acuerdo con el procedimiento que aparece en WO 2010/103306; 960mg, 2.48 mmmol) en tetrahidrofurano (20 ml) le añadió di-isopropiletilamina (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 temperatura ambiente mediante la eliminación del baño de hielo y se agitó bajo N₂ durante una noche. Se añadió gota a gota agua (8 ml) a la mezcla y se eliminó el solvente a 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

lavarón con solución de ácido cítrico (1 x 35 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (1x60 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 1,015 g de un material crudo gomoso oscuro.

Ejemplo de Preparación 6

Tert-butilo N-[(2-[(6'-fluoro-2'-oxo-1', 2'-dihidrospiro [ciclopropano-1,3'-indol] -1'-ilmetil] -1-(4, 4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazil)metil] carbamato

A una solución de 6'-fluoro-1,2-espiro [ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona del Ejemplo de la 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, el baño frío se retiró y la solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió gota a gota durante 5 minutos a temperatura ambiente una solución del N-[[2- (clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-Il] metil] carbamato obtenido en el Ejemplo de la preparación 5 (1015 mg, 2.5 mmoles, utilizado sin purificación adicional) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x 100 ml), salmuera (120 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice) eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo (gradiente de 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío y se trituraron adicionalmente con éter de petróleo/acetato de etilo (4: 1) (10 ml), se filtraron y se secaron al vacío para dar 1030 mg (75%) del producto deseado en forma de un sólido beige.

Los ejemplos de la preparación 5 y 6 juntos dieron un rendimiento de 75%.

LCMS:

M/Z [M+H]⁺ : 547.0

¹H-NMR:

¹H NMR (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 (q, *J* = 3.9, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (q, *J* = 4.2, 3.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

¹³C-NMR:

¹³C NMR (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 gradualmente una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (1.34 g, 33.52 mmol) 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. Después de 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 temperatura ambiente. La LCMS después de 1 h mostró que la reacción estaba completa con el producto esperado presente a Rt = 5.18 min (100-500 MW, método de 7 min) m/z 249 [M + H]⁺. La reacción se inactivó 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 a vacío para dar el producto sin procesar en forma de un aceite amarillo verdoso (8.31 g) purificado por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 50 g) eluyendo con DCM: MeOH 100:0 a 97:3 para dar el producto deseado en dos lotes como un aceite pálido (4,13 g) y como un aceite transparente (3.35 g).

¹H NMR (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 gota a gota 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) a una suspensión en agitación de Piridinio (10.5 g, 32.83 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 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 a vacío para dar el producto esperado 3,3-dibromo-1- (2-trimetilsililetoximetil) pirrolo [2,3-b] piridin-2-ona (4,92 g) como un aceite dorado:

¹H NMR (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 zinc (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 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 4 horas. El análisis de LCMS y TLC (Pet Ether: EtOAc, 3: 1) mostró una reacción completa.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), lo 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 a vacío para dar el producto sin procesar, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 50 g) Eluyendo con Éter Pet: EtOAc (75:25 a 50:50) para dar el producto (1,7 g) como un aceite transparente que solidificó al reposar sobre un sólido beige.

¹H NMR (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 Rt = 3,99 min (método de 7 min) m/z 264,9 [MH]⁺.

Ejemplo de Preparación 9

1'- (2-trimetilsililetoximetil)-espiro [ciclopropano- 1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-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 hidruro de sodio 60 % de dispersión en aceite mineral (461.42 mg, 11.54 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0.42 ml, 4.84 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró una reacción

incompleta-SM: relación de producto ~ 1: 2, con el esperado producto presente a $R_t = 4.62$ min (método de 7 min) m/z 290.9 [MH]⁺.

La reacción se extinguió con agua (50 ml), se extrajo en EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a vacío para dar el producto sin procesar en forma de un aceite naranja. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (50 g) eluyendo con éter de petróleo: EtOAc (75:25 a 50:50) para dar el producto (679 mg) como un aceite transparente y el material de partida recuperado (231 mg).

¹H NMR (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 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.58 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

LCMS-producto a $R_t = 4.72$ min m/z 290.9 [MH]⁺

Ejemplo de Preparación 10

Espiro (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3,1'-ciclopropano)-2-ona

A una solución de 1'-(2-trimetilsililetoximetil) espiro (ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridina)-2'-ona (210 mg, 0.72 mmol) en diclorometano (2 ml) Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1.9 ml, 24.81 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LCMS mostró que el intermedio estaba presente donde el grupo SEM se había escindido a RCH_2OH a $R_t = 0.67$ min (método de 7 min) m/z 190.9 [MH]⁺. Los volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con etilendiamina (0.19 ml, 2.89 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró la reacción completa con el producto esperado presente a $R_t = 0.88$ min (100-500 MW, método de 7 min) m/z 161 [MH]⁺.

La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo en diclorometano (5 x 50 ml), los compuestos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar el producto sin procesar en forma de un sólido blanco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM: MeOH (100: 0 a 95: 5) para dar el producto final en forma de un sólido blanco (102 mg).

¹H NMR (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 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 11

Tert-butilo N-[[2-[(2'-oxo-espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridin] -1'-il] metil] -1-(4,4, 4-trifluorobutil) benzimidazol-5-il] metil] carbamato

A una solución de espiro [1H-pirrolo[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 min. A continuación, se añadió terc-butilo N-[[2- (clorometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil) benzimidazol-5-il]metil]carbamato (Ejemplo de preparación 5, 248.31 mg, 0.6100 mmol) y la reacción Se dejó calentar a temperatura ambiente durante el fin de semana (por conveniencia). La LCMS mostró que la reacción está esencialmente completa con el intermedio esperado presente en $R_t = 3.20$ min (método de 7 min) m/z 530 [MH]⁺.

La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc (50 ml) y los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM: MeOH (100: 0 a 95: 5) para dar el producto (187 mg) como un aceite amarillo.

¹H NMR (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 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.78 (q, J = 4.0, 3.5 Hz, 2H), 1.66 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

Producto de LCMS a Rt = 3.38 min (método de 7 min) m/z 530 [MH] +

Ejemplo de Preparación 12

N-[[1-isopentil-2-[(2'-oxo-espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridina]-1-il] metil] benzimidazol-5-il] metil] carbamato

Al espiro[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopropano]-2-ona (Ejemplo de Preparación 10, 90 mg, 0.5600 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 (obtenido de acuerdo con el procedimiento establecido en el documento WO 2010/103306, 205,6 mg, 0.5600 mmol) y el La mezcla de reacción se dejó lentamente calentar a temperatura ambiente durante la noche.

La LCMS muestra que el producto esperado está presente (Rt = 3.24 min m/z 490), más RHS sin reaccionar (Rt = 0.88 min m/z 161) y una impureza (Rt = 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 a vacío. El producto sin procesar se purificó mediante purificación en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con MeOH: DCM (gradiente 0: 100 a 5:95) para dar un aceite amarillo claro, se sometió a destilación azeotrópica con éter de petróleo para dar el producto final en forma de color crema espuma, se secó hasta un peso constante bajo vacío (115 mg).

¹H NMR (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 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 1.63 (dq, J = 10.1, 5.9, 4.9 Hz, 5H), 1.46 (s, 9H)

LCMS-clean product at Rt = 3.15 min m/z 490 [MH]+.

Ejemplo de Preparación 13

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

A una suspensión roja 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 N₂ A -40 ° C usando un baño de hielo seco/acetonitrilo. Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (9.5 ml, 23.75 mmol) durante 60 minutos, a través de una jeringa. Cuando se completó la adición, se cambió el baño de hielo seco/acetonitrilo para 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) 90 min, y una adición adicional de THF (15 ml) dio lugar a una suspensión roja. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente (sin retirar el baño de hielo) y se dejó agitando a temperatura ambiente a partir de 18:30 durante la noche. Se separó cuidadosamente la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (60 ml) y las fases. 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 usando MgSO₄, se filtraron a través de un sinterizado y se concentraron a vacío. El material sólido beige crudo resultante (250 mg) se adsorbió sobre sílice y se cromatografió usando un cartucho de Biotage precargado de 10

g, elución en gradiente con una mezcla de DCM 90% y DCM/MeOH/ NH₃ (9: 1: 0.2) al 10% con adicionales gradientes de esta mezcla hasta el 100%. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y se concentraron a vacío para dar 77 mg del producto en forma de un sólido de color pardo amarillo.

LCMS-LCQ: M/Z [M+H]⁺ : 161.27 RT: 0.45 min.

¹H-NMR: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.33-8.02 (m, 2H), 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.70 (q, J = 3.8, 3.4 Hz, 2H), 1.57 (q, J = 3.8 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 14

Tert-butil N-[[1-isopentil-2-[(2'- oxospiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-c] piridina]-1-il) metil] benzimidazol-5 -ilo] metil] carbamato

A una solución de espiro[1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3,1'-ciclopropano]-2-ona (Ejemplo de Preparación 13, 77.04 mg, 0.4800 mmol) en N, N-dimetilformamida (2 ml) A 0°C con 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. Una solución de terc-butilo N-[[2- (clorometil)-1-isopentil-benzimidazol-5-il] metil] carbamato en DMF (1 ml) se añadió lentamente gota a gota durante 1 h y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió H₂O (3 ml) y el material sin procesar se concentró a vacío usando n-heptano (4 x 12 ml) para separar tanto DMF como fuera posible. La adición de H₂O (60 ml) y el producto sin procesar se extrajo utilizando EtOAc (5 x 20 ml). Los orgánicos se separaron, se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron usando MgSO₄, se filtraron mediante un sinterizado y se concentraron al vacío para dar el material sin procesar que se trituró con éter (2 x 7 ml). El sólido resultante se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, utilizando una columna Biotage pre-ensugada de 10 g y una elución gradiente de DCM al 100% a una mezcla con DCM/MeOH/NH₃ (9:1:0,2) de 0% a 60%. El sólido resultante sobre la concentración de fracciones se purificó usando una columna Grace de 5 g, con elución de gradiente a partir de EtOAc al 100% y un gradiente creciente de una mezcla EtOAc/MeOH (95: 5) de 0% hasta 100%. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg).

LCMS-LCQ: M / Z [M + H]⁺: 490.08 RT: 2,57 min.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-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-benzimidazol-5-carbonitrilo

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) a 80 °C Durante 1 h. LCMS muestra el producto y un producto intermedio. El reactivo en exceso se eliminó a vacío y el producto sin procesar se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ 10 g, eluyente: EtOAc al 20% en éter de petróleo hasta EtOAc al 100%. La segunda fracción recogida fue el producto deseado en forma de un sólido beige (100 mg).

LCMS-LCQ Rt: 2.08 m/z: 276 [M+H]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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 fue el intermedio como un sólido blanco (230 mg) que se suspendió en EtOH (3 ml) y se calentó durante 4 h. El solvente se evaporó luego para dejar un sólido marrón que se trituro con Et₂O y el sólido se filtró para dar una cantidad adicional del producto deseado (87 mg)

¹H NMR (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 Rt: 1.94 m/z: 276 [M+H]

Ejemplo de Preparación 16

2-[(6'- fluoro -2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolino]-1-il) metil]-1-tetrahidropiran-4-ilbenzimidazol-5-carbonitrilo

Una mezcla de 6'-fluoro [espirociclopropano-1, 3'-indolina]-2'-ona (Ejemplo de preparación 3, 128.5 mg, 0.7300 mmol) y 2- (clorometil) -1-tetrahidropiran-4-il -benzimidazol- 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) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se agitó en agua (20 ml) y la suspensión se filtró para dejar un sólido gris, que luego se trituro con Et₂O y el sólido se filtró (228 mg)

LCMS-MDAP Rt: 19.0 m/z: 417 [M + H]

¹H NMR (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 (q, J = 4.3, 3.7 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 17

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

Se agitó una mezcla de 5-cloro-2-fluoronitrobenceno (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) Durante el fin de semana, luego se calentó a 50 °C hasta que LCMS mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc y se concentró a sequedad para dejar un sólido naranja (5,1 g)

¹H NMR (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 (dtd, J = 14.1, 10.2, 4.1 Hz, 2H).

LCMS Rt: 4.31 m/z: 257 [M+H]

Ejemplo de Preparación 18

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

Se añadió gota a gota una solución de carbonato potásico (16.48 g, 119.21 mmol) y ditionito sódico (27.67 g, 158.95 mmol) en agua (30 ml) a una solución de N- (4-cloro-2-nitrofenil) tetrahidropiran-4 Amina (5.1 g, 19.87 mmol) en acetonitrilo (70 ml) y agua (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas.

LCMSRt: 1.97 m/z: 227 [M + H]

Se añadió EtOAc (100 ml) a la reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de salmuera (1 x 60 ml). Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para dejar un sólido marrón (4 g) y el producto sin procesar se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ 25 g, eluyente EtOAc al 50% en PE hasta EtOAc al 100%) para dar el título compuesto (2.0 g).

¹H NMR (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 (qd, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H). LCMS-LCQ Rt: 1.79 m/z: 227 [M+H]

Ejemplo de Preparación 19

5-cloro-2-(clorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-benzimidazol

Se calentó una mezcla de 4-cloro-N1-tetrahidropiran-4-il-benceno-1,2-diamina (1g, 4.41 mmol) y ácido 2-cloroacético (0.63 g, 6.62 mmol) en HCl 4 M (50 ml) a 60 °C hasta que LCMS mostró la terminación (72 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado que se formó se recolectó por filtración y se lavó con H₂O (2 x 50 ml). El residuo blanco se trató con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) (ligeramente insoluble), se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó para dejar un sólido de color pardo claro (658 mg, N2006-173-1).

¹H NMR (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 Rt: 3.24 m/z: 285 [M+]

Ejemplo de Preparación 20

4-(((1R, 4R)-4-hidroxiciclohexil) amino)-3- nitrobenzonitrilo

En un matraz equipado con un condensador de reflujo, se suspendió clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (2.70 g, 17.80 mmoles) en isopropanol (15 ml). A esta suspensión agitada, se añadió lentamente trietilamina (4.40 ml, 31.49 mmoles), seguido de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (2.50 g, 13.69 mmoles). La suspensión amarilla resultante se calentó a 65 °C durante 36 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de añadir agua (10 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó sucesivamente con agua e iso-propanol, para dar 4-(((1R, 4R) -4-hidroxiciclohexil) amino) -3-nitrobenzonitrilo en forma de sólido amarillo cristalino (3.28 g, 12.55 mmoles, 92%). El sólido resultante se purificó adicionalmente por recristalización en etanol caliente.

m/z 262.2 [MH]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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

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

Se cargaron sucesivamente en un matraz con nitrógeno 4-(((1R, 4R) -4-hidroxiciclohexil) amino) -3-nitrobenzonitrilo del Ejemplo de Preparación 20 (1.31 g, 5.01 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (0.131 g) y metanol (40 ml). El matraz se enjuagó luego con hidrógeno y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). Después de 3 h, se

eliminó Pd/C al 10% por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre sílice (diclorometano/etanol/amoníaco, 200/8/1) proporcionó 3-amino-4-((1R, 4R)-4-hidrox ciclohexil) amino) benzonitrilo en forma de un sólido cristalino blanquecino (0.253 g, 1.09 mmoles, 22%).

m/z 232.2 [MH]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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

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

En un matraz equipado con un condensador de reflujo, se añadió de 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (544 µl, 2.85 mmoles) a una solución de 3-amino-4-((1R, 4R) hidrox ciclohexil) amino) benzonitrilo del Ejemplo de Preparación 21 (0.220 g, 0.95 mmoles) en etanol (10 ml). La solución resultante se calentó a 70°C durante 24 horas, antes de añadir más 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (544 µl, 2.85 mmoles) y el calentamiento continuó durante 24 horas más. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre sílice (diclorometano /etanol/amoníaco, 200/8/1) proporcionó 2- (clorometil)-1-((1R, 4R)-4-hidrox ciclohexil)-1H-benzo [d] imidazol-5-carbonitrilo como sólido cristalino blanco (0.251 g, 0.86 mmoles, 91%).

m/z 289.9 [MH]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (ddt, 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

2-((6'-Fluoro-2'-oxospiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il) metil)-1-((1R, 4R)-4-hidrox ciclohexil) -1H-benzo [D] imidazol-5-carbonitrilo

A una solución de 6'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolin] -2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (0.084 g, 0.475 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se añadió sucesivamente 1,8-diazabicyclo [5.4. 0] undec-7-eno (142 µl, 0.95 mmoles) y 2- (clorometil)-1-((1'R, 4'R)-4'- hidrox ciclohexil)-1H-benzo [d] imidazol-5-carbonitrilo del Ejemplo de Preparación 22 (0.165 g, 0.57 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 90°C durante 2 h. La solución púrpura profunda resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de añadir agua (20 ml). El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se purificó por cromatografía sobre sílice (acetato de etilo al 100%), proporcionando 2-((6'- fluoro-2'-oxospiro [ciclopropano-1,3'- indolin]-1'- il) metil)-1-((1R, 4R)-4-hidrox ciclohexil)-1H-benzo [d] imidazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido cristalino blanco (0.165 g, 0.38 mmoles, 67%).

m/z 431.0 [MH]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, 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'-dihidrospiro [Ciclopropano-1,3'- indol]-2'-ona

A una solución de terc-butilo 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 del Ejemplo de Preparación 6 (1030 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 mmoles). Se forma un precipitado sólido de color rosa/blanco casi inmediatamente y la mezcla heterogénea se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío a temperatura ambiente y se azeotropiza adicionalmente con 3 x 20 ml de DCM. El producto sin procesar se sometió a ultrasonidos y se trituró con éter dietílico (2 x 15 ml y luego 3 x 10 ml). El solvente se eliminó por decantación y se trituró adicionalmente con 10 ml de éter. La mezcla se filtró y se secó para dar 865 mg del producto deseado sólido blanco en forma de sal de HCl cruda (95% de rendimiento bruto).

La sal de HCl sin procesar se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (80 ml). Los compuestos orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida, (25 g de cartucho Biotage precargado, material adsorbido con sílice y se eluyó con diclorometano/etanol/amoníaco (gradiente de 100:0: 0 hasta 95:5:1) para proporcionar 539 mg (65% de rendimiento) De la base libre de producto deseada como un sólido blanco.

LCMS:

M/Z [M+H]⁺ : 447.10

¹H-NMR:

¹H NMR (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 (q, J = 3.9, 3.4 Hz, 2H), 1.57 (q, J = 4.2, 3.7 Hz, 2H).

Ejemplo 2

1'-{[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]metil}-6'fluoro-1',2'-dihidrospiro [Ciclopropano-1,3'- indol]-2'-ona, clorhidrato

A una solución de 1'- {[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'fluoro-1', 2'-dihidrospiro [ciclopropano-1,3'- indol]-2'-ona del Ejemplo 1 (539 mg, 1.21 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 2.0 M en éter dietílico (0.6 ml, 1.21 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó a continuación bajo vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de MeOH y se concentró a vacío a temperatura ambiente y se secó adicionalmente a 40 °C, dando lugar al producto en forma de una sal de HCl.

LCMS:

M/Z [M+H]⁺ : 447.05

¹H-NMR:

¹H NMR (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 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 – 2.26 (m, 2H), 1.87 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.63 (dq, 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 [3-b] piridin]-2'(1'H)-ona

Una suspensión de terc-butilo N-[[2-[(2'-oxo [espirociclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridina] -1'-il) metil]-1-(4,4,4-trifluorobutil) benzimidazol-5-il) metil] carbamato (Ejemplo de Preparación 11, 184.mg, 0.35 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1.86 ml, 24.32 mmoles) agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cartucho de SCX-2, eluyendo primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a vacío y se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM: MeOH: NH₃ (98: 2: 0,2 a 90: 10: 1). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el solvente para dar un sólido blanco que se secó adicionalmente bajo vacío a 40°C en una pistola de vacío para dar el producto (113 mg).

¹H NMR (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 (q, J = 4.0, 3.5 Hz, 2H), 1.65 (q, J = 4.2, 3.8 Hz, 2H).

LCMS Rt: 0.51-0.69min m/z: 430 [M+H]⁺

Ejemplo 4

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

A una solución de espiro[1H-pirrolo [2,3-c] piridin-3,1'-ciclopropano] -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) durante 5 min a 0°C y durante otros 10 a temperatura ambiente antes de añadir una solución de 5-cloro-2-(clorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-benzimidazol (53.41 mg, 0.1900 mmol, del Ejemplo de Preparación 19) en N,N-dimetilformamida (3 ml).

Después de 30 minutos, la LCMS no mostró ninguna RHS, de manera 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 se evaporó el solvente para dejar un aceite naranja. (82 mg), que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ 10g, eluyente: EtOAc al 100% hasta MeOH al 5% en EtOAc) y el producto se volvió a cromatografiar por cromatografía en columna (6 g de SiO₂). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el solvente y se secó durante toda la noche en una pistola de vacío a 40°C. Se obtuvo un sólido amarillo claro (16 mg, N2006 -192-2)

¹H NMR (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 (dq, 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 (qd, J = 12.3, 4.4 Hz, 3H), 1.84 (q, J = 4.1, 3.7 Hz, 2H), 1.71 (dq, J = 8.2, 4.2 Hz, 5H).

LCMS-MDAP Rt: 11.84 mz:409 [M+H]

Ejemplo 5

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

Una suspensión de terc-butilo N-[[1-isopentil-2-[(2'- oxo [espirociclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-b] piridina]-1-il) metil] benzimidazol-5-il] metil] carbamato (Ejemplo de Preparación 12, 115 mg, 0.2300 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató 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 Rt: 1.24 min m/z: 390 [MH]⁺. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cartucho de SCX-2, eluyendo primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a vacío y se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna (Biotage, 10 g) eluyendo con DCM: MeOH: NH₃ (98: 2: 0.2 a 90: 10: 1). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el solvente para dar un sólido blanco que se secó adicionalmente bajo vacío a 40°C en una pistola de vacío para dar el producto (60 mg).

¹H NMR (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 Rt: 0.51-0.69min m/z: 390 [M+H]⁺ LCMS-MDAP: Rt = 10.77min m/z 390 [MH]⁺

Ejemplo 6

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

Una suspensión de terc-butilo N-[[1-isopentil-2-[(2'- oxospiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo [2,3-c] piridina]-1-il) metil] benzimidazol-5-il] metil] carbamato (Ejemplo de preparación 14, 62 mg, 0.1300 mmol) en diclorometano (2 ml) con ácido trifluoroacético (0.68 ml, 8.86 mmoles) y la solución resultante se dejó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cartucho de SCX-2, eluyendo primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 2M 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) desde 0% hasta 100% de esta mezcla. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el solvente para dar un sólido blanco. Se llevó a cabo una trituración adicional con éter (3 x 6 ml) para eliminar impurezas adicionales para dar un compuesto del título ligeramente impuro (60 mg).

LCMS-LCQ: M/Z [M+H]⁺ : 390.4 RT: 0.47 min

¹H NMR (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 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 4.3, 3.9 Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 7H).

Ejemplo 7

1'- ((5- (aminometil)-1- (tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d] imidazol-2-il) metil)-6'-fluorospiro [ciclopropano-1,3'- indolin]-2'-ona

2-[(6'-fluoro-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolino]-1'-il)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-benzimidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo de preparación 16, 100 mg, 0.2400 mmol) en una mezcla de THF/NH₃ (6/0.5 ml) y se hidrogenó pasando la solución a través de un cartucho pequeño de

Ni-Ra en el H-Cube a 1 ml/min a 20bar y 45°C por aproximadamente 45min. El solvente se evaporó para dejar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg).

¹H NMR (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 (qd, J = 12.4, 4.6 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.62 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 3.8 Hz, 2H).

LCMS-MDAP Rt: 10.68 m/z: 421 [M+H]

¹H NMR (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, 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 (qd, J = 12.4, 4.6 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.62 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 3.8 Hz, 2H).

LCMS-MDAP Rt: 10.68 m/z: 421 [M+H]

Ejemplo 8

1'-((5-(Aminometil)-1-((1R,4R)-4-hidrox ciclohexilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo)-6'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Un matraz enjuagado con nitrógeno se cargó sucesivamente con 2-((6'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1.3'-indolin]-1'-yl)metilo)-1-((1R,4R)-4-hidrox ciclohexilo)-1H benzo[d]imidazol- 5-carbonitrilo (0.139g, 0.32 mmoles), paladio sobre carbono al 10% (0.014g), metanol (4 ml) y ácido clorhídrico al 37% (159 µl, 1.615 mmoles). El matraz se enjuagó con hidrógeno y se agitó bajo un ambiente de hidrógeno durante 3 horas. Se añadió agua (10ml) a la mezcla de reacción, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró *al vacío*. La partición del residuo entre agua (20 ml) y acetato de etilo (10 ml) se siguió por extracción en la fase acuosa con acetato de etilo (2x10ml). La capa acuosa se llevó a un pH=10 usando una solución acuosa de amoníaco de 30% y una suspensión resultante extraída con acetato de etilo (4 x 20ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *a vacío*, proporcionando 1'-((5-(aminometil)-1-((1R,4R)-4-hidrox ciclohexilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metilo)-6'-fluorospiro[ciclopropano 1.3'-indolin]-2'-una en forma de un sólido blanco (0.117g, 0.27 mmoles, 84%). El sólido resultante se purificó adicionalmente por recristalización en etanol caliente.

m/z 435.2 [MH]⁺

¹H NMR (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, 2.4Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 6.677 (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), 3.74 (s, 2H), 3.61 (dp, J = 15.6, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 2.19 (qd, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.68 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.56 (dt, J = 8.4, 3.8 Hz, 4H), 1.36-1.26 (m, 2H).

Ejemplo 9: Eficacia *en vitro*

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

Ensayo de fusión de VRS

Las células HEK 293T/17 se cultivaron en matraces T75 en el medio Dulbecco conteniendo 10% de SFB y 1x de Penicilina/Estreptomicina y se calentaron a 37°C antes de su uso. Las células se

pasaron brevemente por un primer lavado con 3 ml de PBS seguido de una incubación de 4 minutos con 3 TrypLE™ a 37°C. Después se añadieron 7 ml del medio al matraz y las células se dispersaron por pipeteado (x3) contra el fondo del matraz. Otros dos matraces T75 se sembraron con células de 2×10^6 en 15 ml en un medio recién preparado.

Las células se sembraron en placas T75, a la misma densidad que las placas de 6 pocillos para el área de un matraz T75, y se comparó un pocillo de 1.75 cm de radio de una placa de 6 pocillos. Las células de $7.79 \times 2 \text{ ml de } 3 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$ se utilizaron para cultivar un solo matraz T75.

Las células HEK se removieron de un matraz T75 como se ha descrito anteriormente. Las células se contaron y se diluyeron a 3×10^5 células/ml en un medio recién preparado. Se sembraron dos matraces T75, cada uno con 15.58 ml de células diluidas.

El ADN plasmídico (para pFR-Luc y pcDNA3.1_Gal4/NFκB) a transfectar en las células HEK se preparó primero en un medio libre de suero (DMEM + Pen/Strep) que contenía el reactivo de transfección Eugene 6 (Promega). Las transfecciones se establecieron de la siguiente manera (Luc=pFR,LUC, Gal4 = pcDNA3.1+_Gal4/ NFκB, A2_F=pcDNA3.1+_A2F)

Transfecciones

1 Luc + A2-F_1

2 Gal4

El medio libre de suero se colocó en un tubo eppendorf de 1.5 ml y luego se añadió el FuGENE® 6 al medio. El tubo se agitó por vórtex durante 1s antes de ser incubado a RT por 5 min. Luego, se añadió el ADN del plásmido al tubo, se sometió a vórtice durante 1 s, luego se incubó a RT por 15 minutos.

Los reactivos de transfección se añadieron luego al apropiado matraz T75 inclinando el matraz al final y añadiendo los reactivos directamente al medio que ya estaba en el matraz. El matraz se inclinó luego sobre su parte inversa para que el medio se pudiera mezclar completamente sin alterar las células, antes de colocar el matraz de manera correcta e incubarlo durante la noche a 37°C y 5% CO₂.

Los compuestos se diluyeron (en una placa de 96 pocillos de fondo redondo de polipropileno 1:3) en una curva de dilución de doce puntos para dar la parte superior [final] de 3.3 μM, 1 μM, 500 nM, 200 nM o 100 nM. El compuesto de control se realizó siempre a una concentración de 100 nM. Luego se contaron las células y se diluyeron a 4×10^5 células/ml en medio recién preparado. Se añadieron 50 μl de población de transfección a todos los pocillos de las placas de ensayo. 100 μl de compuesto diluido (2 filas por compuesto), curva estándar (una fila) y controles (100 nM RV (100% de inhibición, cuatro pocillos), DMSO (0% de inhibición, ocho pocillos)) se añadieron a los pocillos correspondientes. 50 μl de las células de población 2 diluidas (4×10^5 células/ml) se añadieron luego a todos los pocillos.

Luego las placas se incubaron durante 24 horas a 37°C y 5% CO₂.

Los tampones se prepararon para el ensayo de luciferasa (tricina 20 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 1 mM, DTT 10 mM) y se almacenaron a -20°C. (25 mM de tris-fosfato, MgCl₂ 8 mM, DTT 1 mM, Tritón X-100 al 1%, glicerol al 15%). El sustrato de luciferina se preparó a partir de (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 y se almacenó a -80°C.

La luminiscencia se midió en los puntos de tiempo apropiados como sigue:

(a) Luciferasa

Los medios se descartaron en Virkon y las placas se lavaron con 100 µl de PBS por pocillo. Se añadió 20 µl/pocillo de tampón de lisis a cada pocillo y se incubó agitando durante 5 minutos a RT. Se añadió luciferina en LAAB a una dilución de 1:50 para dar un tampón de luciferina activa. Se añadió 100 µl de tampón de luciferina de trabajo a cada pocillo y se midió inmediatamente la luminiscencia.

(b) Resazurina

Los medios se descartaron en Virkon y se añadieron 100ul de SFM + 20 ul de solución CellTitre-Blue a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 2 horas. La fluorescencia de resorufina se midió a 590 nm.

Ensayo de reducción de placa:

Las células Vero se sembraron en placas de 96 pocillos en un volumen de 100 µl de Optimem suplementado con 3% de FCS a una concentración de 4 x 10⁴ células por pocillo. Después de una incubación durante la noche a 37°C a un ambiente humidificado de 5% CO₂, la monocapa de células debe ser aproximadamente un 90% confluyente. Los compuestos antivirales se titularon en Optimem Libre de Suero (SF) precalentados en una placa de 96 pocillos en U de fondo. Para los compuestos en una solución de DMSO, se realizó la titulación en DMSO al 100% y cada concentración se añadió individualmente a una concentración final de 2 x al 4% de DMSO en un medio SF antes de mezclar con virus (DMSO final al 2% con virus). El medio se removió después de las células y se reemplazó con un PBS (100 µl/pocillo). El stock de RSV se descongeló y se diluyó en el medio Optimem SF a 4000 PFU/mL. Se añadió un volumen igual de virus a los compuestos de la placa de titulación. Se eliminó el PBS de células que luego se inocularon con la solución de virus/compuesto (50 µl/pocillo). Las células se incubaron durante 2 h en una incubadora humidificada a 37°C + 5% CO₂ para permitir la infección. Se eliminó el inóculo y se añadieron medios (Optimem + FCS al 1%) a las células (100 µl/pocillo). Las células se incubaron posteriormente durante 48 horas a 37°C + 5% CO₂ en una incubadora humidificada.

Procedimiento de inmunotinción:

El medio se removió de las células y la monocapa se lavó con PBS. Las células se fijaron con acetona al 80% enfriada con hielo en PBS (100 µl/pocillo) durante 20 minutos a -20°C. El fijador se retiró y las células se secaron durante 30 minutos con placas invertidas. Se añadió una solución de bloqueo (5% de leche desnatada en polvo en PBS-T) a las células (150 µl/pocillo) y las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se retiró la solución de bloqueo y se lavaron las placas una vez con PBS-T. El anticuerpo primario en solución de bloqueo se añadió a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 hora a 37°C. Las placas se lavaron luego 3 veces con PBS-T. El anticuerpo secundario en solución de bloqueo se añadió a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 hora a 37°C en la oscuridad. Las placas se lavaron como anteriormente y después se secaron durante 10 minutos. Las placas se escanearon en Odyssey Imager (Li-Cor Biosciences) con una resolución de 42 µM, calidad media y nivel 5 de intensidad en el canal de 800 nM.

Análisis de datos:

Se guardaron las imágenes obtenidas y se contó el número de placas con la ayuda de un software de imágenes por ordenador. Los valores de EC₅₀ para los compuestos se obtuvieron a partir de curvas de respuesta al de la dosis [tres variables log (inhibidor) frente a respuesta] obtenida utilizando el software GraphPad Prism.

Resultados

Compuesto	Ensayo de Fusión de RSV		Ensayos de reducción de placas de RSV							
	(n=4)		A2 (PRNT1) (n=4)		RSV-A5 (6440) (n=1)		RSV-A5 (6470) (n=1)		RSV-BA (Brasil) (n=1)	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(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 microsomal hepática, permeabilidad, unión a proteínas plasmáticas y coeficientes de partición/distribución calculados.

Incubación microsómica: procedimiento experimental

Se compraron microsomas hepáticos humanos agrupados (machos y hembras agrupados), microsomas de hígado de rata agrupados (ratas Sprague Dawley macho) y microsomas de hígado de perro mezclados (perro Beagle macho) de un proveedor comercial de confianza y se almacenaron a -80°C antes del uso.

Microsomas (concentración final de proteína 0.5 mg/mL), tampón fosfato 0.1 M pH 7.4 y el compuesto de ensayo (concentración final del sustrato 3 µM, concentración final de DMSO 0.25%) se pre-incubaban a 37°C antes de la adición de NADPH (concentración final 1 mM) para iniciar la reacción. El volumen final de incubación es de 50 µl. Se incluye una incubación de control para cada compuesto ensayado en el que se añade tampón fosfato 0.1 M 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 incuban durante 0, 5, 15, 30 y 45 min. El control (menos NADPH) se incubaba durante 45 minutos solamente. Las reacciones se detienen transfiriendo 25 µl de incubado a 50 µl de metanol en los puntos de tiempo apropiados. Las placas de terminación se centrifugan a 2,500 rpm durante 20 minutos a 4° C para precipitar la proteína. Después de la precipitación de la proteína, los sobrenadantes de la muestra se combinan en casetes de hasta 4 compuestos, se añade el estándar interno y se analizan las muestras mediante LC-MS/MS. A partir de un gráfico de la relación de área de pico de ln (área de pico compuesta/área de pico estándar interna) con respecto al tiempo, se determina el gradiente de la línea. Posteriormente, se calcula la vida media y la depuración intrínseca.

Permeabilidad de MDR1-MDCK: Procedimiento Experimental

Se usan células MDR1-MDCK obtenidas del NIH (Rockville, MD, USA) entre los números de paso 6-30. Las células se sembraron en placas Transwell de Millipore Multiscreen a 3.4×10^5 células/cm². Las células se cultivan en DMEM y el medio se cambia el día 3. El día 4 se realiza un estudio de permeabilidad. El cultivo celular y las incubaciones de ensayo se realizan a 37°C en un ambiente de CO₂ al 5% con una humedad relativa del 95%. El día del ensayo, las monocapas se preparan enjuagando las superficies apolíticas y basolaterales dos veces con Solución de Sal Equilibrada de Hanks (HBSS) al pH deseado calentando a 37° C. Las células se incuban a continuación con HBSS al pH deseado tanto en los compartimientos apicales como basolaterales durante 40 min para estabilizar los parámetros fisiológicos.

Las soluciones de dosificación se preparan diluyendo el compuesto de ensayo con tampón de ensayo para dar una concentración final de compuesto de ensayo de 10 µM (concentración final de DMSO de 1% v/v). El marcador de integridad fluorescente de lucifer amarillo también se incluye en la solución de dosificación. Los patrones analíticos se preparan a partir de las diluciones de DMSO del compuesto de ensayo y se transfieren a tampón, manteniendo una concentración de DMSO al 1% v/v.

Para la evaluación de la permeabilidad A-B, el HBSS se retira del compartimiento apical y se reemplaza con la solución de dosificación del compuesto de ensayo. El inserto de compartimiento apical se coloca después en una placa complementaria que contiene tampón recién preparado (que contiene 1% v/v de DMSO). Para la evaluación de la permeabilidad B-A, se remueve HBSS de la placa complementaria y se reemplaza con la solución de dosificación del compuesto de ensayo. Se añade tampón recién preparado (que contiene 1% v/v de DMSO) al inserto apical del compartimiento, que se coloca después en la placa complementaria.

A los 60 minutos se separan los insertos apicales del compartimiento y las placas complementarias, y se diluyen las muestras apicales y basolaterales para su análisis.

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

Los compuestos de prueba y control se cuantifican mediante el análisis de casetes LC-MS/MS usando una calibración de 8 puntos con dilución apropiada de las muestras. La concentración inicial (C₀) se determina a partir de la solución dosificadora y la recuperación experimental se calcula a partir de C₀ y las concentraciones apical y basolateral del compartimiento.

La integridad de la monocapa a lo largo del experimento se comprueba mediante la monitorización de la permeación de lucifer amarillo usando un análisis fluorométrico. La permeabilidad para Lucifer amarillo es alta si las monocapas han sido dañadas.

Determinación de la unión de proteínas: procedimiento experimental

Se preparan soluciones de compuesto de prueba (5 µM, concentración final de DMSO al 0.5%) en un tampón (pH 7.4) y 100% de plasma específico de especie. El experimento se realiza utilizando una diálisis de equilibrio en los dos compartimientos, separados por una membrana semipermeable. La solución tampón se añade a un lado de la membrana y la solución de plasma al otro lado. Después del equilibrio, se toman muestras de ambos lados de la membrana. Los patrones se preparan en plasma y tampón, y se incuban a 37°C.

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

Las soluciones para cada lote de compuestos se combinan en dos grupos (libres de proteínas y los que contienen proteínas), luego se analizan por LC-MS/MS usando dos conjuntos de estándares de calibración para soluciones libres de proteínas (7 puntos) y con proteínas (6 puntos).

Determinación de LogD: Procedimiento Experimental

Se añade un tampón fosfato 0.1 M 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 el fondo. Este sobrenadante se filtra entonces con jeringa a través de filtros de 0.2 μ m para producir la solución inicial.

Se preparan tres viales que contienen diferentes proporciones de octanol y compuesto en tampón de fosfato para cubrir una gama de valores de logD. Los viales se mezclan hasta equilibrar, luego se centrifugan para asegurar que las dos fases están completamente separadas antes de que se elimine el octanol y se analicen las muestras del tampón.

Las soluciones acuosas de los viales correspondientes se combinan entonces en casetes de cuatro y se analizan usando condiciones genéricas de LC-MS/MS. La cantidad de compuesto en cada vial se cuantifica contra una curva estándar de 6 puntos que se produce por dilución en serie de la solución inicial. El valor logD se calcula a partir de estas concentraciones

Determinación de LogP

Los valores de LogP se calcularon con el software 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 Microsomal del hígado (T _{1/2} /mins; humano / rata / perro)	Ejemplo 1: 32 / 80 / 532
	Ejemplo 5: 219 / 115 / 390
	Ejemplo 6: 229 / 125 / 1100
	Ejemplo 7: 33.4 / 246 / 3350
	Ejemplo 8: 300 / 147 / 276
Permeabilidad MDCK (Pgp humana transfectada) P _{app} (x10 ⁻⁶ cm/s) A-B / B-A	Ejemplo 1: 0.5/73
Fracción ilimitada de PPB Rata / perro / humano	Ejemplo 1: 0.52/0.27/0.67
clogP / clogD	Ejemplo 1: 3.66/1.80

Tabla 2

Ejemplo 11: Farmacocinética *in vitro*

La farmacocinética de los compuestos se estudió *in vivo* en ratas Sprague Dawley macho a dosis de 1 mg/kg (IV) y 10 mg / kg (PO).

Métodos

Las ratas Sprague Dawley se trataron con compuestos experimentales por vía intravenosa y oral.

Se utilizaron tres animales para cada vía de administración con muestreo sanguíneo en serie a diez puntos de tiempo después de la dosificación del compuesto

Se administró un bolo intravenoso a una dosis de 1 mg/kg ya una concentración de 1 mg/ml en dimetil acetamida/solución salina 40:60 (solución salina al 0.9% w/v). Los animales se pesaron y

se utilizaron si estaban entre 200-250 g. Se recogieron muestras de sangre en serie a 0,02, 0,08, 0,25, 0,50, 1, 2, 4,6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Los animales fueron observados ante cualquier signo o síntoma clínico manifestado. 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.

Después de la precipitación de proteínas con acetonitrilo, las muestras se analizaron con cromatografía líquida en tándem/espectrometría de masas usando ionización por electrospray. Se empleó una curva de matriz completa con estándares internos y se calcularon los parámetros de PK.

De manera similar, la administración oral se realizó por sonda a dosis de 5 ó 10 mg/kg a una concentración de 5 mg/ml en Metilo celulosa 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
Distribución de Volumen (L/kg)	Ejemplo 1:22
	Ejemplo 5:8.2
T _{max} PO (hr)	Ejemplo 1: 2.7
Biodisponibilidad (%)	Ejemplo 1.42%

Tabla 3

Ejemplo Comparativo 1: Eficacia *in vitro*

Se repitieron los protocolos del Ejemplo 9 para RV039 (1'-((5- (aminometil-1-isopentil-1H - benzo [d] imidazol-2-il) metilo)espiro[ciclopropano-1.3'-indolin]-2'oma; (identificado en WO 2013/068769 como el compuesto del Ejemplo 2).

Resultados

Ensayo de Fusión de RSV	Ensayos de reducción de placas de RSV
IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
10	31

Tabla 4

Ejemplo Comparativo 2: Farmacocinética *in vitro*

Se repitieron los protocolos del Ejemplo 10 para RV039, que es 1'-((5-(aminometil-1 - isopentil-1H-benzo [d] imidazol-2 il) metil)espiro[ciclopropano-1.3'-indolin]-2' ona (identificado en WO 2013/068769 como el compuesto del Ejemplo 2).

Resultados

Propiedad Farmacocinética	Valor
Estabilidad Microsomal del hígado ($T_{1/2}$ /mins; humano / rata / perro)	5/>95/>10
Permeabilidad MDCK (Pgp humana transfectada) P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) A-B / B-A	0.42/49
Fracción ilimitada de PPB Rata / perro / humano	0.1/0.1/0.07
clogP / clogD	3.62/1.75

Tabla 5

Ejemplo Comparativo 3: Farmacocinética *in vitro*

Se repitieron los protocolos del Ejemplo 11 para RV039 (1'-((5- (aminometil-1-isopentil-1*H* - benzo [d] imidazol-2-il) metilo)espiro[ciclopropano-1.3'-indolin]-2'ona; (identificado en WO 2013/068769 como el compuesto del Ejemplo 2). RV039 se administró en dosis de 1mg/kg (IV) y 5 mg/kg (PO).

Resultados

Propiedad Farmacocinética	Valor
Distribución de Volumen (L/kg)	47
T_{max} PO (hr)	7.3
Biodisponibilidad (%)	4.5%

Tabla 6

Ejemplo 11: Formulación Acuosa

El compuesto del Ejemplo 1 se formula como una solución en captisol al 30% w/v (es decir, sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina) en un pH4 según el siguiente procedimiento.

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

El soporte se compone a continuación con volumen de agua

Se prepara una solución acuosa de un compuesto del Ejemplo 1 pesando 175 mg del compuesto en un recipiente adecuado y añadiendo aproximadamente el 80% del volumen requerido del vehículo. Usando una solución acuosa de ácido clorhídrico, el pH se ajusta a pH2 y la mezcla

resultante se agita magnéticamente hasta que se forme una solución. La formulación se compone luego con volumen y el pH se ajusta a pH4 utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio.

Ejemplo 12: Composición de la tabla

Los comprimidos, cada uno pesando 0.15 g y conteniendo 25 mg de un compuesto de la invención, se fabrican como sigue:

Composición para 10000 comprimidos

Compuesto de la invención (250g)

Lactosa (800g)

Almidón de maíz (415g)

Talco en polvo (30g)

Estearato de magnesio (5g)

El compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz se mezclan. La mezcla es luego forzada a través de un tamiz de 0.5 mm de tamaño de malla. Se suspende el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 mL). La pasta resultante se utiliza para granular el polvo. El granulado se seca y se rompe en pequeños fragmentos en un tamiz de 1.4 mm de tamaño de la malla. Se añade la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcla cuidadosamente y se transforma en comprimidos

Ejemplo 13: Formulación inyectable

Compuesto de invención	200 mg
------------------------	--------

Solución de Ácido Clorhídrico 0.1M o	
--------------------------------------	--

Solución de Hidróxido de Sodio 0.1M cps a pH	4.0 a 7.0
--	-----------

Agua estéril cps a	10 mL
--------------------	-------

El compuesto de la invención se disuelve en mayor parte de agua (35°C-40°C) y el pH se ajusta entre 4.0 y 7.0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio según sea apropiado. El lote se prepara a continuación con un volumen de agua y se filtra a través de un filtro microporoso estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 mL (tipo 1) y se sella con cierres estériles y contrasellos.

Ejemplo 14: Inyección Intramuscular

Compuesto de la invención	200 mg
---------------------------	--------

Alcohol bencílico	0.10 g
-------------------	--------

Glicofurol 75	1.45 g
---------------	--------

Agua para inyección cps a	300 ml
---------------------------	--------

El compuesto de la invención se disuelve en el glicofurol. El alcohol bencílico es luego añadido y se disuelto, y se añade agua a 3 mL. La mezcla se filtra a continuación a través de un filtro microporoso estéril y se sella en viales de vidrio estériles de 3 mL (tipo 1)

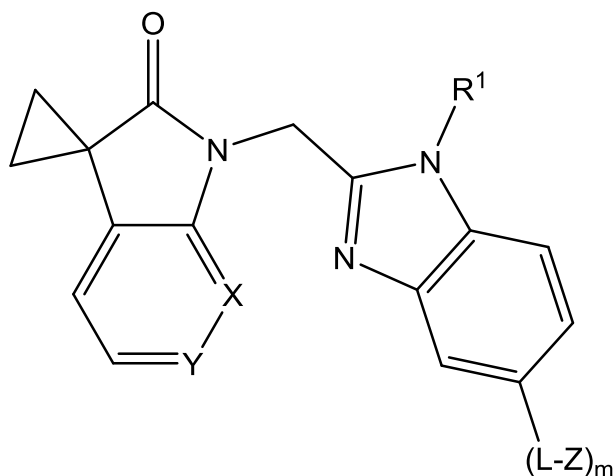
Ejemplo 15: Formulación del jarabe

Compuesto de invención	250 g
Solución de Sorbitol	1.5 g
Glicerol	2.0 g
Benzoato de sodio	0.005 g
Sabor	0.0125 mL
Agua purificada cps a	5.00 mL

El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla del glicerol y en mayor parte de agua purificada. Luego se añade a la disolución una solución acuosa del benzoato sódico, seguido por la adición de solución de sorbitol, y finalmente sabor. El volumen se prepara con agua purificada y se mezcla bien.

REIVINDICACIONES

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



Fórmula (I)

donde:

- 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 sencillo, alquileo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃;
- R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido;
- Z es halo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, -CN, -N(R²)₂, -OR², -SR², -S(=O)R² o -S(=O)₂R²
- cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituido o sustituidos; y
- m es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 halógeno y el otro es CH.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor y el otro es CH.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que L es un enlace sencillo o alquileo C₁₋₃.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que L es un enlace sencillo o alquileo C₁.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ es alquilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆, cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ es alquilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆, cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heterocíclico de 5 ó 6 miembros cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre átomos de halógeno y grupos -OH.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 es alquilo C_{5-6} que está no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno, R^1 es cicloalquilo de 6 miembros sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos -OH, o R^1 es heterocíclico de 6 miembros no sustituido.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es $-N(R^2)_2$, $-OR^2$, un átomo de halógeno o haloalquilo C_{1-6} .
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que Z es $-N(R^2)_2$ o un átomo de halógeno.
11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que Z es NH_2 o un átomo de cloro.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada R^2 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que m es 1.
14. Un componente de acuerdo a la reivindicación 1, el cual, en la fórmula (I):
 - uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH_3 ;
 - R^1 es alquilo C_{5-6} , que está no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, R^1 es ciclohexilo que está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos -OH, o R^1 es tetrahidropiano no sustituido;
 - m es 1
 - L es un enlace sencillo o alquilenos C_1 ; y
 - Z es NH_2 o un átomo de cloro.
15. Un componente de acuerdo a la reivindicación 1 es seleccionado de:
 - 1'-{[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'-fluoro-1', 2' dihidrospiro [ciclopropano-1,3'- indol]-2'-ona;
 - 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;
 - 1'-((5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona;
 - 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona;
 - 1'-((5-(aminometil)-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro [ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona; y
 - 1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'- indolin]-2'-ona;
 - 1'-((5-(Aminometil)-1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil)-6'-fluorospiro [ciclopropano-1,3'- indolin]-2'-ona

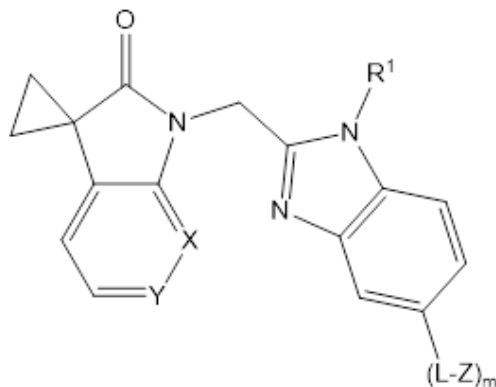
Y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

17. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.
18. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por RSV.
19. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una infección por RSV.
20. Un producto que contenga:
 - (A) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; y
 - (B) uno o más agentes terapéuticos adicionales;para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto que sufre o es susceptible a una infección por RSV.
21. Un producto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el agente terapéutico adicional es:
 - (i) un inhibidor de la proteína de nucleocápside (N) del RSV;
 - (ii) otro inhibidor de la proteína, tal como uno que inhibe la proteína fosfoproteína (P) y/o la proteína grande (L);
 - (iii) un anticuerpo monoclonal anti-RSV, tal como un anticuerpo de la proteína F;
 - (iv) un compuesto inmunomodulador de receptores tipo Toll;
 - (v) otro antiviral del virus respiratorio, tal como un compuesto anti-influenza y/o anti-rinovirus; y/o
 - (vi) un compuesto antiinflamatorio.
22. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y (b) uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se define en la reivindicación 20 ó 21, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN
COMPONENTES FARMACEUTICOS

Fórmula de Benzimidazoles (I):



Fórmula (I)

Donde:

- 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 sencillo, alquileo C₂₋₃, alquenileno C₂₋₃ o alquinileno C₂₋₃;
- R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido;
- Z es halo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, -CN, -N(R²)₂, -OR², -SR², -S(=O)R² o -S(=O)₂R²
- cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituido o sustituidos; y
- m es 0 o 1;

Y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son inhibidores de RSV y por tanto pueden usarse para tratar o prevenir una infección por RSV.