



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 813**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804953 .0**

96 Fecha de presentación : **20.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1711485**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Derivados de amino-bencimidazoles como inhibidores de la replicación del virus respiratorio sincitial.**

30 Prioridad: **18.12.2003 EP 03104804**
30.04.2004 US 567181 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2009

73 Titular/es: **Tibotec Pharmaceuticals Ltd.**
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, Co Cork, IE

72 Inventor/es: **Bonfanti, Jean-François;**
Andries, Koenraad, Jozef, Lodewijk;
Janssens, Frans, Eduard;
Sommen, François, Maria;
Guillemont, Jérôme, Emile, Georges y
Lacrampe, Jean, Fernand, Armand

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de amino-bencimidazoles como inhibidores de la replicación del virus respiratorio sincitial.

La presente invención se refiere a derivados de amino-bencimidazol que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen actividad inhibidora de la replicación del virus respiratorio sincitial (RSV). La misma concierne adicionalmente a su preparación y composiciones que los comprenden, así como a su uso como medicamento.

El RSV o Virus Respiratorio Sincitial humano es un virus de RNA grande, miembro de la familia de *Paramixoviridae*, subfamilia *Pneumoviridae* junto con el virus RSV bovino. El RSV humano es responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades repartidas por todo el mundo. Es la causa principal de enfermedad del tracto respiratorio inferior durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de todos los niños se enfrentan al RSV en su primer año de vida, y prácticamente la totalidad dentro de sus dos primeros años. La infección en los niños pequeños puede causar deterioro del pulmón que persiste durante años y puede contribuir a enfermedad pulmonar crónica posteriormente a lo largo de su vida (respiración sibilante crónica, asma). Los niños de mayor edad y los adultos sufren a menudo de un resfriado común (fuerte) después de la infección por RSV. En la edad avanzada, la susceptibilidad aumenta de nuevo, y el RSV ha sido implicado en cierto número de brotes de neumonía en los ancianos que da como resultado una mortalidad importante.

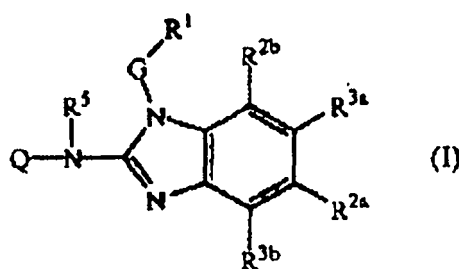
La infección con un virus de un subgrupo dado no protege contra una infección subsiguiente con un aislado de RSV del mismo subgrupo en la estación invernal siguiente. La re-infección con RSV es por tanto común, a pesar de la existencia de únicamente dos subtipos, A y B.

Hoy en día han sido aprobados solamente tres fármacos para uso contra la infección por RSV. Un primer fármaco es ribavirina, un análogo de nucleósido, que proporciona un tratamiento de aerosol para la infección grave por RSV en niños hospitalizados. La ruta de administración por aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia muy variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® y palivizumab, inmunostimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a ser utilizados de manera preventiva.

Otros intentos para desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el RSV han fracasado hasta ahora en todos los casos. Las vacunas desactivadas fallaban en protección contra la enfermedad, y de hecho en algunos casos intensificaban la enfermedad durante la infección subsiguiente. Se han probado vacunas vivas atenuadas con éxito limitado. Existe claramente necesidad de un fármaco no tóxico y fácil de administrar contra la replicación del RSV.

Bencimidazoles e imidazopiridinas como inhibidores de la replicación del RSV han sido descritos en WO 01/00611, WO 01/00612 y WO 01/00615.

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del RSV, que puede representarse por la fórmula (I):



sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras, en donde

Q es alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo;

G es metileno;

R¹ es piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo y alquilo C₁₋₆

uno de R^{2a} y R^{3a} es alquilo C₁₋₆ y el otro de R^{2a} y R^{3a} es hidrógeno;

en el caso en que R^{2a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{3b} es hidrógeno;

en el caso en que R^{3a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{3b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{2b} es hidrógeno; o

R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} y R^{3b} son todos ellos hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

ES 2 326 813 T3

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico y forma estereoquímicamente isómera del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibición de la replicación de RSV.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a métodos para preparación de estos compuestos.

Un grupo hidroxialquilo C_{1-6} , cuando está sustituido en un átomo de nitrógeno, es preferiblemente un grupo hidroxialquilo C_{2-6} en donde el grupo hidroxilo y el oxígeno o nitrógeno están separados por al menos dos átomos de carbono.

Como se utiliza en esta memoria, alquilo C_{1-3} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo y análogos; alquilo C_{1-4} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C_{1-3} y butilo y análogos; alquilo C_{2-4} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo y análogos; alquilo C_{1-5} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-4} y pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo y análogos; alquilo C_{1-6} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-5} y hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y análogos.

Cicloalquilo C_{3-7} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se utiliza anteriormente en esta memoria, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar situadas en cualquier resto de este tipo con tal que el mismo sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles a no ser que se indique otra cosa. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

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

Siempre que se utiliza en lo sucesivo, el término “compuestos de fórmula (I)”, o “los presentes compuestos” o término similar debe entenderse que incluye los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras. Un subgrupo interesante de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son los *N*-óxidos, sales y todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I).

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

El término “formas estereoquímicamente isómeras” como se utiliza anteriormente en esta memoria, define la totalidad de los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como en mezcla mutua, deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios que se mencionan en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término “estereoisómeramente puro” concierne a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereomérico de al menos 80% (es decir como mínimo 90% de un isómero y como máximo 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereomérico de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro); de modo más particular, los compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereomérico de 90% hasta 100%, de modo aún más particular que tienen un exceso estereomérico de 94% a 100% y de modo muy particular que tienen un exceso estereomérico de 97% hasta 100%. Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puros” deben entenderse de manera similar, pero haciendo relación entonces al exceso enantiomérico, o respectivamente al exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluitartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando bases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación físicos apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, v.g. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

La presente invención tiene también por objeto incluir todos los isótopos de los átomos que existen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C14.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las cuales el ión de carga opuesta es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Debe entenderse que las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido y de base terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados de este tipo. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos fosfórico y los ácidos afines; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y los ácidos análogos.

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden convertirse también en sus formas de sal no tóxicas de adición de metales o aminas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales apropiadas con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

El término sal de adición como se utiliza anteriormente en esta memoria comprende también los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y análogos.

El término "amina cuaternaria" como se utiliza anteriormente en esta memoria define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles adecuados pueden utilizarse también, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ión de carga opuesta de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones.

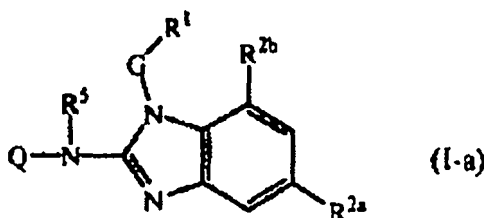
Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados formando el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de fijación de metales, propiedades quelantes, propiedades de formación de complejos y por consiguiente pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) debe entenderse que están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en esta memoria debe entenderse que comprende también los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras de este subgrupo de compuestos de fórmula (I).

Una realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (I-a):



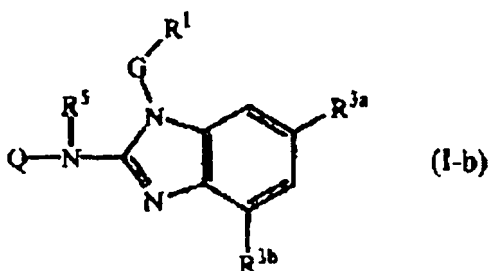
en donde

Q, R⁵, G y R¹ son como se ha especificado arriba o como en cualquiera de los subgrupos de compuestos especificados en esta memoria; y

R^{2a} es alquilo C₁₋₆;

R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Otra realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (I-b):



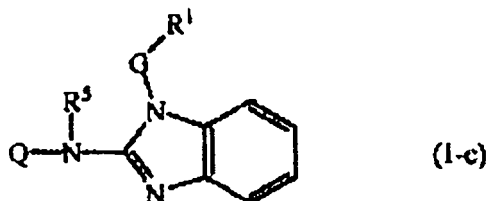
en donde

Q, R⁵, G y R¹ son como se ha especificado arriba o como en cualquiera de los subgrupos de compuestos especificados en esta memoria; y

R^{3a} es alquilo C₁₋₆;

R^{3b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Otra realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (I-c):



en donde

Q, R⁵, G y R¹ son como se ha especificado arriba o como en cualquiera de los subgrupos de compuestos especificados en esta memoria.

Debe entenderse que los subgrupos arriba definidos de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), etc. así como cualquier otro subgrupo definido en esta memoria, comprenden también cualesquiera *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

Subgrupos particulares adicionales de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde

(a) R^1 es piridilo sustituido con hidroxilo y alquilo C_{1-6} ; o más preferiblemente en donde

(b) R^1 es piridilo sustituido con hidroxilo y metilo; o en donde

(c) R^1 es 3-hidroxilo-6-metilpirid-2-ilo.

Subgrupos preferidos de compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) son aquéllos en los cuales G es metileno y R^1 es como se ha especificado anteriormente en (a)-(c).

Otras realizaciones comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde R^5 es hidrógeno.

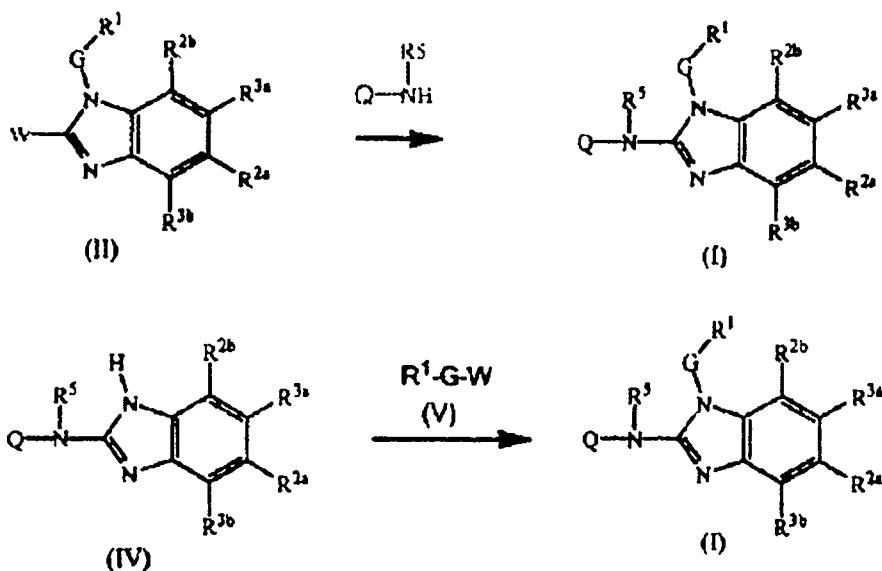
Subgrupos adicionales particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde uno de R^{2a} y R^{3a} es alquilo C_{1-6} y el otro de R^{2a} y R^{3a} es hidrógeno;

en el caso en que R^{2a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{2b} es alquilo C_{1-6} , y R^{3b} es hidrógeno;

en el caso en que R^{3a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{3b} es alquilo C_{1-6} , y R^{2b} es hidrógeno.

Compuestos preferidos son los compuestos enumerados en las tablas 1 y 2.

Los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de los mismos pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción siguientes.



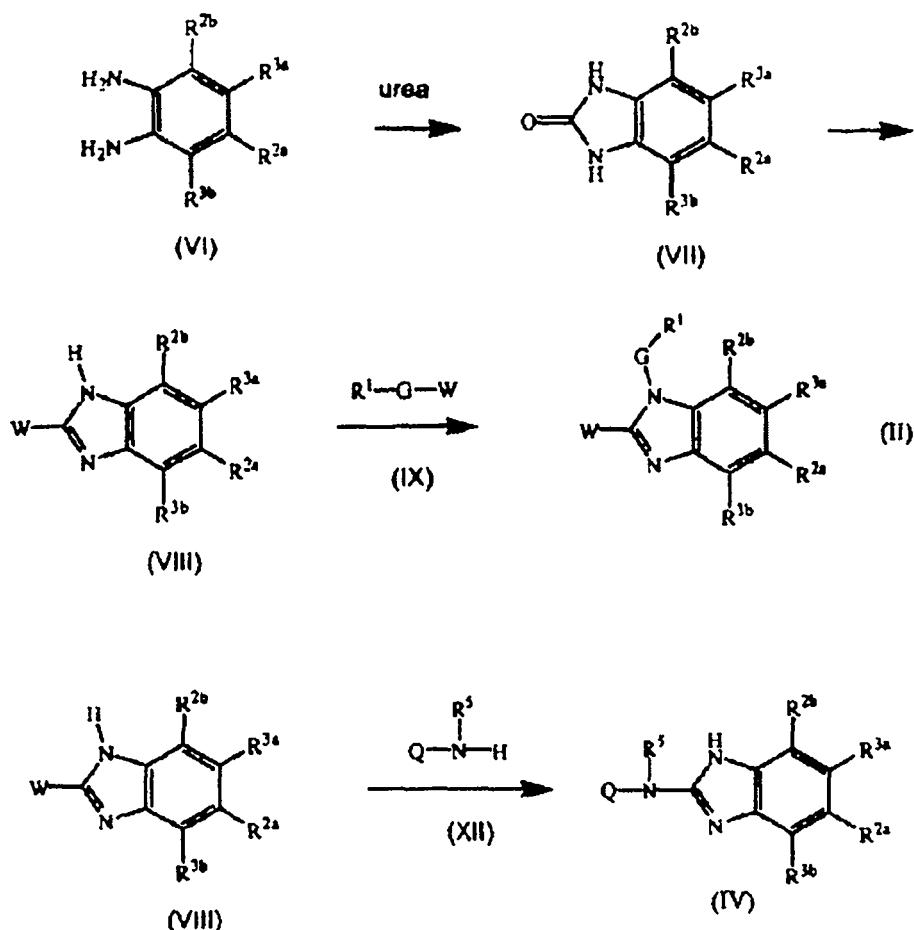
En estos esquemas, Q, G, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} y R^5 tienen los significados arriba definidos para los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos del mismo. W es un grupo lábil apropiado, siendo preferiblemente cloro o bromo. Las reacciones de estos esquemas pueden conducirse típicamente en un disolvente adecuado tal como un éter, v.g. THF, un hidrocarburo halogenado, v.g. diclorometano, $CHCl_3$, tolueno, un disolvente polar aprótico tal como DMF, DMSO, DMA y análogos. Puede añadirse una base para retener el ácido que se libera durante la reacción. Si se desea, pueden añadirse ciertos catalizadores tales como sales yoduro (v.g. KI).

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse unos en otros siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica, que comprenden las descritas más adelante en esta memoria. Los compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es hidrógeno se pueden convertir en los compuestos correspondientes de fórmula (I) en donde es distinto de hidrógeno por una reacción de alquilación en N que puede conducirse en condiciones similares a las arriba descritas para la conversión de (II) o (IV) en (I).

Los compuestos en los que Q es alquilo C_{1-6} sustituido con alcóxicarbonilo C_{1-4} pueden reducirse v.g. con $LiAlH_4$ para dar los compuestos correspondientes en donde Q es alquilo C_{1-6} sustituido con hidróxi. Los mismos materiales de partida pueden hacerse reaccionar con una amina para dar las amidas correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) en donde Q es Ar que tiene un sustituyente ciano o cianoalquilo C_{1-5} pueden reducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney, para dar los sustituyentes metilenoamina o aminoalquilo C_{1-6} correspondientes.

Cierto número de los compuestos intermedios utilizados para preparar los compuestos de fórmula (I) son compuestos conocidos o son análogos a compuestos conocidos, que pueden prepararse siguiendo modificaciones de metodologías conocidas en la técnica fácilmente accesibles para las personas expertas. Cierta preparación de compuestos intermedios se dan a continuación con algo más de detalle. Los compuestos intermedios de fórmula (II) y (IV) pueden prepararse como se indica en los esquemas de reacción siguientes:



En un primer paso, se cicla un diaminobenceno (VI) con urea, preferiblemente en un disolvente adecuado, v.g. xileno, para dar una bencimidazolona (VII). La última se convierte en un derivado de bencimidazol (VIII) en donde W es un grupo lábil como se ha especificado arriba, en particular por reacción de (VII) con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo $POCl_3$. El compuesto intermedio resultante (VIII) se hace reaccionar con un derivado de amina (IX) en una reacción de N-alquilación para obtener un compuesto intermedio (II).

El compuesto intermedio (VIII) puede hacerse reaccionar análogamente con una amina (XII) para producir el compuesto intermedio (IV). Las reacciones arriba mencionadas se conducen en un disolvente adecuado y, en caso deseado, en presencia de una base.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en N puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi-ácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, v.g. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros pueden separarse por métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, v.g. cristalización en contracorriente, cromatografía líquida y análogas.

Los compuestos de fórmula (I) como se preparan en los procesos descritos anteriormente en esta memoria son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son suficientemente básicos o ácidos pueden convertirse en las formas de sal diastereómeras correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado, o respectivamente una base quiral. Dichas formas de sal diastereómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas con álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) que se especifican en esta memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, estabilizar o reducir la infección viral, y en particular la infección por el virus de RSV, en individuos infectados o individuos que se encuentran en riesgo de ser infectados. En otro aspecto adicional, esta invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifican en esta memoria.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas usualmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitarias adecuadas, particularmente, para administración por vías oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen asimismo preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o

5 polvos secos por inhalación oral o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

Así pues, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéu-
10 ticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada
15 unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, pastillas, soluciones inyectables o suspensiones y análogos, y múltiplos segregados de las mismas.

Los compuestos de fórmula (I) exhiben propiedades antivirales. Las infecciones virales tratables utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones transportadas por orto- y paramixovirus, y en particular por el virus respiratorio sincitial (RSV) humano y bovino. Cierta número de los compuestos de esta invención son activos además contra cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención exhiben un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibili-
25 dad, con inclusión de semivida, valores AUC y pico aceptables y ausencia de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular.

La actividad antiviral *in vitro* contra RSV de los presentes compuestos se testó en un test que se describe en la parte experimental de la descripción, y puede demostrarse también en un ensayo de reducción de la producción de virus. La actividad antiviral *in vivo* contra RSV de los presentes compuestos puede demostrarse en un modelo de test que utiliza
30 ratas del algodón como se describe en Wyde *et al.* (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, particular-
35 mente una infección de RSV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular el virus respiratorio sincitial.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados con virus o a individuos propensos a infecciones virales, de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con la infección viral, en particular la infección de RSV.

La presente invención se refiere también al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente infección de RSV.

En general se contempla que una cantidad antiviral eficaz diaria sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas unitarias de dosificación, por ejemplo, que contienen 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma unitaria de dosificación.

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y la condición física general del paciente particular así como de cualquier otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o
60 dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad eficaz diaria mencionados anteriormente en esta memoria son por tanto únicamente líneas orientativas.

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

Ejemplos

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar el alcance de la misma. Los términos “compuesto 1”, “compuesto 4”, etc. utilizados en estos ejemplos se refieren a los mismos compuestos en las

Los compuestos se identificaron por LC/MS utilizando el equipo siguiente:

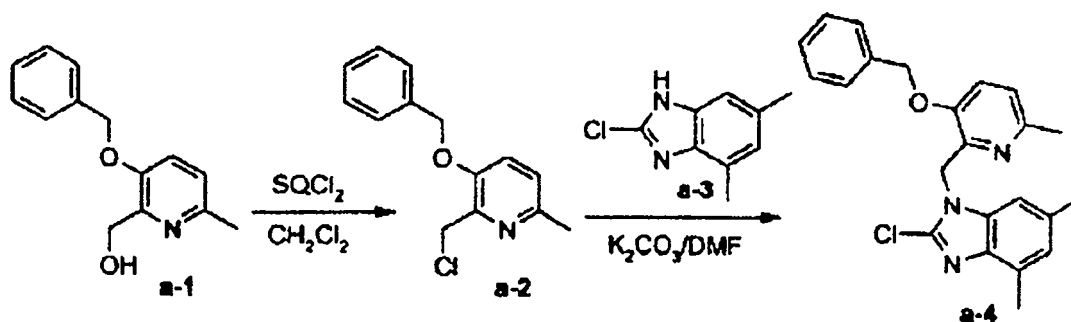
LCT: Ionización por pulverización electrónica en modo positivo, modo de escaneo de 100 a 900 amu, Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA) 5 μ m, 3,9 x 150 mm); caudal 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% acetato de amonio 6,5 mM + 15% acetonitrilo; fase móvil B: 20% acetato de amonio 6,5 mM + 80% acetonitrilo) para realizar un gradiente desde 100% A durante 3 min hasta 100% B en 5 min, 100% B durante 6 min a 100% A en 3 min, y equilibrar de nuevo con 100% A durante 3 min).

ZQ: Ionización por pulverización electrónica en ambos modos positivo y negativo (pulsante) con escaneo desde 100 a 1000 amu; Xterra RP C18 (Waters, Milford, MA) 5 μ m, 3,9 x 150 mm); caudal 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% acetato de amonio 6,5 mM + 15% acetonitrilo; fase móvil B: 20% acetato de amonio 6,5 mM + 80% acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 100% A durante 3 min a 100% B en 5 min, 100% B durante 6 min a 100% A en 3 min, y equilibrar de nuevo con 100% A durante 3 min).

Ejemplo 1

Preparación del compuesto intermedio a-4

Esquema A



Preparación del compuesto intermedio a-2

Se añadió gota a gota SOCl_2 (14 ml) a una solución de (3-benzyloxi-6-metil-piridin-2-il)-metanol (0,0606 mol) a 5°C. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 16,9 g de a-2 (98%, punto de fusión: 182°C).

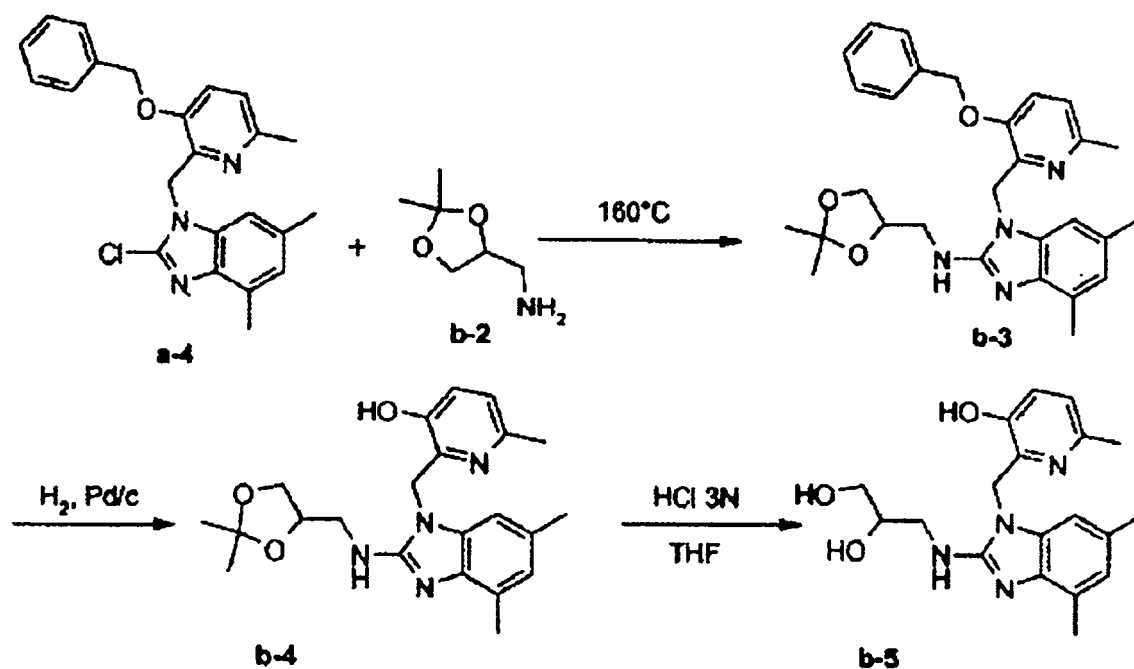
Preparación del compuesto intermedio a-4

Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetil-1H-benzimidazol (0,083 mol), a-2 (0,0913 mol) y K_2CO_3 (0,332 mol) en dimetilformamida (100 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió luego agua. La mezcla se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (sobre MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a 30°C a presión reducida. El residuo se recogió en CH_3CN /diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 16,8 g de a-4 (52%, punto de fusión: 155°C).

Ejemplo 2

Preparación de dimetilbenzimidazolaminas sustituidas con dihidroxialquilo

Esquema B



Preparación del compuesto intermedio b-3

Una mezcla de **a-4** (0,0014 mol) y **b-2** (0,0012 mol) se agitó a 130°C durante 3 horas, se agitó luego a 160°C durante 2 horas, se enfrió de nuevo a la temperatura ambiente y se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con una solución al 100% de K₂CO₃, se secó (sobre MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,55 g de compuesto intermedio **b-3** (81%).

Preparación del compuesto intermedio b-4

Una mezcla de **b-3** (0,0011 mol) y Pd/C (0,18 g) en CH₃OH (10 ml) se hidrogenó durante una hora a una presión de 3 bar, y se filtró luego sobre Celita. La Celita se lavó con CH₃OH. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo (0,47 g) se cristalizó en CH₃CN. El precipitado se recogió por filtración y se secó, obteniéndose 0,27 g de 2-{2-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-4,6-dimetil-benzoimidazol-1-ilmetil}-6-metil-piridin-3-ol (compuesto **21**, 60%, punto de fusión: 225°C).

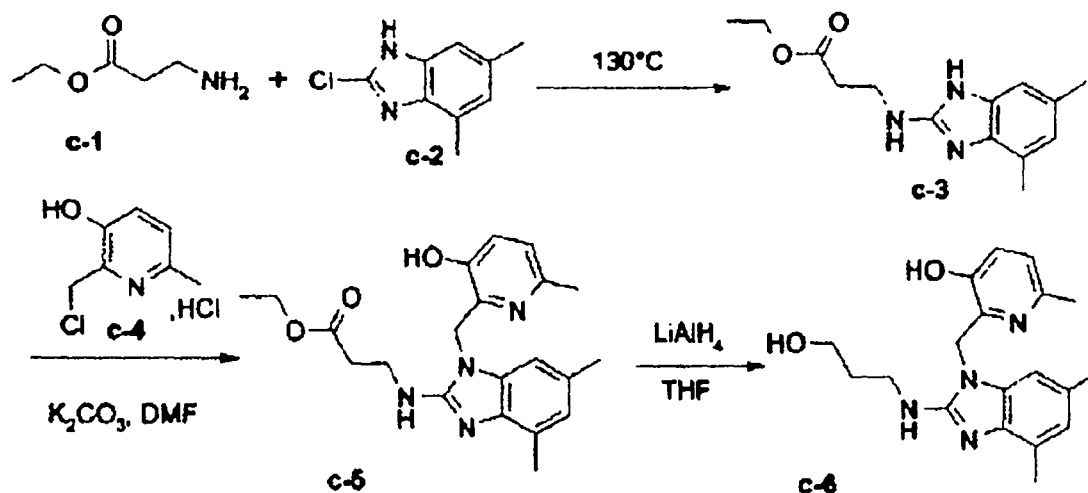
Preparación del compuesto final b-5

Una mezcla de 2-{2-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-4,6-dimetil-benzoimidazol-1-ilmetil}-6-metil-piridin-3-ol (0,0005 mol) en una solución 3 N de HCl (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se agitó durante 4 horas. Se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida. La mezcla se basificó con K₂CO₃ (polvo). Se saturó la capa acuosa con K₂CO₃ (polvo). Se añadió una solución de CH₂Cl₂/CH₃OH (90/10). Se separó la capa orgánica, se secó (sobre MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,17 g, 88%) se cristalizó en CH₃CN/diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,085 g de 3-[1-(3-hidroxi-6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dimetil-1H-benzo-imidazol-2-ilamino]-propano-1,2-diol (compuesto **4**, punto de fusión: 205°C).

Ejemplo 3

Preparación de dimetilbencimidazolaminas sustituidas con hidroxiálquilo

Esquema C



Preparación del compuesto intermedio c-3

Una mezcla de c-2 (0,004 mol) y c-1 (0,006 mol) se agitó a 130°C durante 12 horas, y se recogió luego en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con una solución al 10% de K₂CO₃, se secó (sobre MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (0,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,4 g de compuesto intermedio c-3 (38%).

Preparación del compuesto c-5

Una mezcla de c-3 (0,0015 mol), c-4 (0,0016 mol) y K₂CO₃ (0,0052 mol) en dimetilformamida (20 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. Se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,81 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/NH₄OH 90/10/0,5; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo (0,12 g) se cristalizó en 2-propanol/CH₃CN/diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,12 g de éster etílico del ácido 3-[1-(3-hidroxi-6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-propiónico (compuesto 12, 21%, punto de fusión: 180°C).

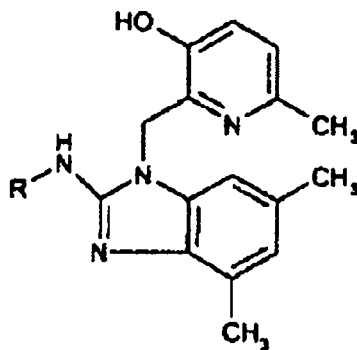
Preparación del compuesto final c-6

Se añadió poco a poco LiAlH₄ (0,0003 mol) a 5°C a una mezcla de éster etílico del ácido 3-[1-(3-hidroxi-6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-propiónico (0,0001 mol) en tetrahidrofurano (10 ml) en corriente de N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante una hora, y luego a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se cristalizó en 2-propanona/CH₃CN/diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,025 g de 2-[2-(3-hidroxipropilamino)-4,6-dimetil-benzoimidazol-1-il-metil]-6-metil-piridin-3-ol (compuesto 7, 73%, punto de fusión: 170°C).

ES 2 326 813 T3

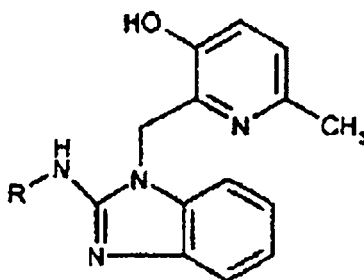
Las tablas siguientes enumeran los compuestos de la presente invención que se prepararon análogamente a uno cualquiera de los esquemas de síntesis arriba mencionados.

TABLA 1



Comp. No.	R	Actividad	Espectroscopia de Masas	Punto de fusión	Esquema de Síntesis/forma de sal
b-5		7.4	MH ⁺ = 357	205°C	B
c-6		6.8	MH ⁺ = 341	170°C	C

TABLA 2



Comp. No.	R	Actividad	Espectroscopia de Masas	Punto de fusión	Esquema de Síntesis
-		6.3	MH ⁺ = 329	170°C	C

Ejemplo 7

Cribado in vitro para actividad contra el Virus Respiratorio Sincitial

La protección porcentual contra la citopatología causada por virus (actividad antiviral o CE₅₀) alcanzada por los compuestos testados y su citotoxicidad (CC₅₀) se calculan ambas a partir de curas dosis-respuesta. La selectividad del efecto antiviral se representa por el índice de selectividad (SI), calculado dividiendo la CC₅₀ (dosis citotóxica

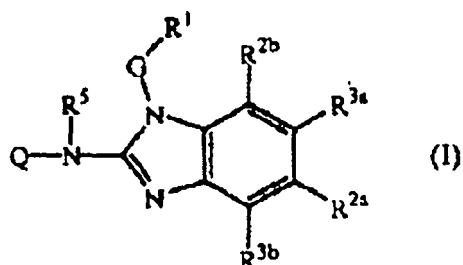
ES 2 326 813 T3

para el 50% de las células) por el parámetro CE_{50} (actividad antiviral para el 50% de las células). Las tablas en la parte experimental indican la categoría a la que pertenece cada uno de los compuestos preparados: Los compuestos pertenecientes a la categoría de actividad “A” tienen un pCE_{50} ($-\log$ de CE_{50} cuando se expresa en unidades molares) igual a o mayor que 6. Los compuestos pertenecientes a la categoría de actividad “B” tienen un valor pCE_{50} inferior a 6.

Se utilizaron ensayos colorimétricos automáticos basados en tetrazolio para determinación de CE_{50} y CC_{50} de los compuestos de test. Bandejas de microtitulación de plástico con fondo plano y 96 pocillos se llenaron con 180 μ l de Medio Basal de Eagle, complementado con 5% de FCS (0% para FLU) y tampón Hepes 20 mM. Subsiguientemente, se añadieron soluciones stock (7,8 x la concentración de test final) de los compuestos en volúmenes de 45 μ l a una serie de pocillos triplicados a fin de permitir la evaluación simultánea de sus efectos sobre las células infectadas con virus y falsamente infectadas. Se realizaron directamente 5 diluciones al quíntuplo en las bandejas de microtitulación utilizando un sistema robot. Se incluyeron en cada test controles de virus sin tratar, y controles de células HeLa. Se añadieron aproximadamente 100 TCID₅₀ de Virus Respiratorio Sincitial a dos de las tres filas en un volumen de 50 μ l. Se añadió el mismo volumen de medio a la tercera fila para medir la citotoxicidad de los compuestos a las mismas concentraciones que las utilizadas para medir la actividad antiviral. Después de dos horas de incubación, se añadió a todos los pocillos una suspensión (4×10^5 células/ml) de células HeLa en un volumen de 50 μ l. Los cultivos se incubaron a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂. Siete días después de la infección, se examinaron espectrofotométricamente la citotoxicidad y la actividad antiviral. Se añadieron a cada pocillo de la bandeja de microtitulación 25 μ l de una solución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). Las bandejas se incubaron ulteriormente a 37°C durante 2 horas, después de lo cual se retiró el medio de cada copa. Se realizó la solubilización de los cristales de formazano por adición de 100 μ l de 2-propanol. La disolución completa de los cristales de formazano se logró después que las bandejas se hubieron colocado en un agitador de sacudidas de platos durante 10 min. Finalmente, se leyeron las absorbancias en un fotómetro controlado por computadora de 8 canales (Multiskan MCC, Flow Laboratories) a dos longitudes de onda (540 y 690 nm). La absorbancia medida a 690 nm se sustrajo automáticamente de la absorbancia a 540 nm, a fin de eliminar los efectos de absorción inespecífica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico o forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

Q es alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxil;

G es metileno;

R¹ es piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidroxil y alquilo C₁₋₆;

uno de R^{2a} y R^{3a} es alquilo C₁₋₆ y el otro de R^{2a} y R^{3a} es hidrógeno;

en el caso en que R^{2a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{3b} es hidrógeno;

en el caso en que R^{3a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{3b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{2b} es hidrógeno; o

R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} y R^{3b} son todos ellos hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es piridilo sustituido con hidroxil y alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es piridilo sustituido con hidroxil y metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es 3-hidroxil-6-metilpirid-2-il.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R⁵ es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde uno de R^{2a} y R^{3a} es alquilo C₁₋₆ y el otro de R^{2a} y R^{3a} es hidrógeno;

en el caso en que R^{2a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{2b} es alquilo C₁₋₆, y R^{3b} es hidrógeno;

en el caso en que R^{3a} es diferente de hidrógeno, entonces R^{3b} es alquilo C₁₋₆, y R^{2b} es hidrógeno.

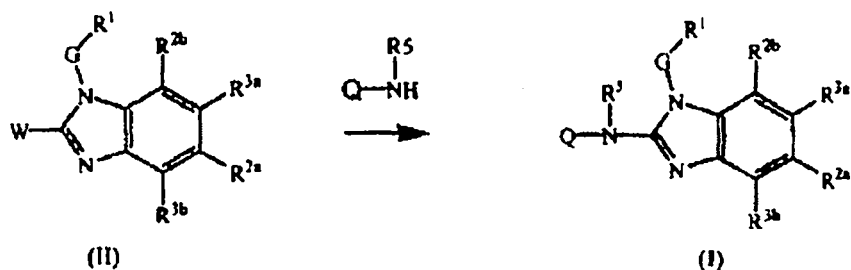
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamento.

8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

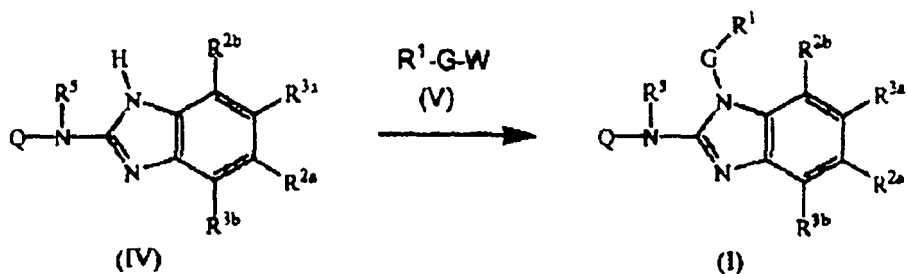
9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del RSV.

10. Un proceso para preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho proceso

- (a) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con un reactivo (III) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



- (b) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un reactivo (V) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde

Q, G, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} y R⁵ están de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y W es un grupo lábil;

y, opcionalmente, convertir los compuestos de fórmula (I) así obtenidos en su forma de sal de adición de base o adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por tratamiento con una base o un ácido adecuados, y tratar inversamente la forma de sal de adición de base o adición de ácido con un ácido o una base para obtener la forma libre del compuesto de fórmula (I).