



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 479**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/5513** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05728747 .6**

96 Fecha de presentación : **18.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1727551**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un derivado de benzodiazepina y un inhibidor de la proteína de fusión del RSV.**

30 Prioridad: **19.03.2004 GB 0406279**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.01.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.01.2010**

73 Titular/es: **Arrow Therapeutics Limited**  
**Britannia House, 7 Trinity Street**  
**London SE1 1DA, GB**

72 Inventor/es: **Powell, Kenneth;**  
**Kelsey, Richard;**  
**Carter, Malcom;**  
**Dowdell, Verity;**  
**Alber, Dagmar y**  
**Henderson, Elisa**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 331 479 T3

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

## ES 2 331 479 T3

### DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un derivado de benzodiazepina y un inhibidor de la proteína de fusión del RSV.

5 La presente invención se refiere a una serie de derivados antivíricos de benzodiazepina según la fórmula (V) los cuales interaccionan con un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV para proporcionar un efecto terapéutico aditivo o sinérgico en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV.

10 El virus respiratorio sincitial (RSV) es una causa principal de enfermedades respiratorias en pacientes de todas las edades. En los adultos, tiende a provocar síntomas suaves de resfriado. En los niños en edad escolar puede provocar un resfriado y tos bronquial. En los niños pequeños y en los que empiezan a dar sus primeros pasos puede provocar bronquitis (inflamación de las vías respiratorias más pequeñas de los pulmones) o neumonía. También se ha encontrado que es una causa frecuente de infecciones del oído medio (otitis media) en niños en edad preescolar. La infección por RSV en el primer año de vida ha sido implicada en el desarrollo de asma durante la niñez.

15 La terapia actual anti-RSV implica el uso de un anticuerpo monoclonal de RSV, denominado palivizumab. Tal uso de palivizumab es un tratamiento de RSV profiláctico más que terapéutico. Sin embargo, aunque este anticuerpo es con frecuencia efectivo, es caro. Realmente, su coste significa que no está disponible para mucha gente que necesita la terapia anti-RSV. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de alternativas efectivas a la terapia anti-RSV existente.

20 Pequeños compuestos que inhiben la replicación del RSV inhibiendo la proteína de fusión (F) del RSV bloquean la entrada del virus en la célula huésped y la salida de la célula huésped vía formación de sincitios. Aunque se ha mostrado que estos compuestos tienen una alta potencia, el RSV desarrolla rápidamente resistencia a estos compuestos por medio de mutaciones de la proteína F (Morton, C.J. *et al.*, 2003. *Virology* 311, 275-288).

25 El documento PCT/GB03/04050 registrado el 20 de septiembre de 2003 describe una serie de derivados de benzodiazepina que inhiben la replicación del RSV. Experimentos de pases en serie han indicado que la resistencia a estos inhibidores es lenta en desarrollarse y la secuenciación de mutantes resistentes no reveló ningún cambio significativo en la proteína F. Por lo tanto, puede asumirse que estas benzodiazepinas tienen un modo de acción nuevo y común, el cual no implica la inhibición de la proteína F.

30 Sorprendentemente, ahora se ha mostrado que una combinación de (a) un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV, y (b) una benzodiazepina anti-RSV según la fórmula (V) es muy activa contra el RSV. Se encuentra que los componentes (a) y (b) tienen al menos un efecto aditivo. Además, también es un hallazgo de la invención que los dos componentes interaccionan sinérgicamente, para dar un efecto combinado que es mayor que la suma de los efectos de los componentes individuales.

35 Por lo tanto, la presente invención proporciona, en una primera realización, una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y

(a) un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV; y

(b) un derivado de benzodiazepina capaz de inhibir la replicación del RSV.

40 Es un hallazgo de la presente invención que los componentes (a) y (b) al menos tienen un efecto aditivo. Los conceptos de sinergismo y aditividad son, desde luego, bien conocidos en el campo de la farmacología. Así, está bien establecido que una combinación aditiva terapéuticamente útil es una en la cual el efecto de la combinación es mayor que el mayor de los efectos producidos por cada uno de los componentes en las mismas concentraciones que en la mezcla. Así, en el presente caso, una formulación dada que contiene x% en peso de componente (a) e y% en peso de componente (b) tiene una actividad que es al menos tan grande como la actividad de una formulación que contiene, como único ingrediente activo, x% en peso de componente (a) o y% en peso de componente (b).

45 En tales combinaciones aditivas, los ingredientes activos están típicamente operando vía diferentes rutas fisiológicas. En el presente caso, por ejemplo, se cree que el componente (a) y el componente (b) inhiben proteínas RSV separadas. Una combinación aditiva es terapéuticamente útil porque puede conseguir un efecto terapéuticamente útil usando menores concentraciones de cada componente activo. Esto permite que los efectos secundarios de la medicación sean disminuidos. Así, la combinación aditiva puede formularse para que cada ingrediente activo esté presente en una concentración que es subclínica en células diferentes de las células diana de la enfermedad. La combinación aditiva es no obstante terapéuticamente efectiva en células diana las cuales responden a ambos ingredientes.

50 Con respecto al componente (a), puede identificarse un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV mediante un ensayo que comprende:

(a) marcar el RSV con el colorante octadecil rodamina (R18);

(b) preincubar el virus marcado con células Hep-2 sembradas en una placa de 6 pocillos durante 1 hora a 4°C;

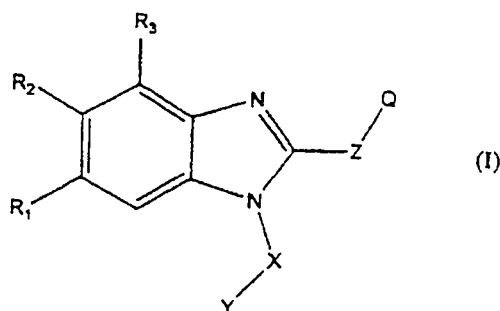
## ES 2 331 479 T3

- (c) separar el virus no unido;
- (d) añadir el agente inhibidor candidato de la proteína de fusión;
- 5 (e) incubar las placas de 6 pocillos a 37°C durante 1 hora; y
- (f) determinar cualquier aumento de la fluorescencia, típicamente usando un microscopio de fluorescencia.

10 En el ensayo anterior, cualquier aumento de la fluorescencia significa un suceso de fusión. Así, si no se detecta ningún aumento de la fluorescencia se logra una inhibición del 100%. Si el aumento de la fluorescencia es igual al observado con un ensayo correspondiente en el cual en la etapa (d) se usan un testigo de medio de crecimiento y un disolvente (por ejemplo, medio de crecimiento con suero de bovino fetal al 100% y DMSO) en lugar del agente inhibidor candidato de la proteína de fusión, se logra una inhibición del 0%. Por consiguiente, el % de inhibición logrado  
15 con el agente inhibidor candidato de la proteína de fusión puede determinarse mediante una evaluación cuantitativa de la fluorescencia en la etapa (f).

Cuando se usa en la presente memoria, el componente (a) es típicamente un compuesto que consigue al menos una inhibición de la proteína de fusión del RSV de al menos 10%, más típicamente al menos 30%, preferiblemente al  
20 menos 50% y mucho más preferiblemente al menos 75%, que se determina mediante el ensayo anterior.

Típicamente, el componente (a) es un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

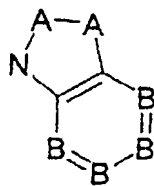


40 en la que:

- X es un enlace directo o un alquilo de C<sub>1-6</sub>; estando dicho alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, OCOR<sub>4</sub> o S(O)n-alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- 45 - Y es R<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NCOR<sub>4</sub>, =N-OR<sub>4</sub>, -CONHR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, ciclilo o heterociclilo, en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- Z es CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, en el que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente H, o alquilo de C<sub>1-6</sub> lineal, ramificado o cíclico;
- 50 - n es 1-2;
- R<sub>1</sub> es CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>, dicho alquilo de C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con OR<sub>4</sub> o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- 55 - R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno independientemente H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o COR<sub>4</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, heteroarilo, alqueno de C<sub>2-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, N=CPh<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub> y alquilo de C<sub>1-6</sub>; dicho alquilo opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> y OR<sub>4</sub>;
- 60 - R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, ciclo alquilo de C<sub>3-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub> y SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>;
- 65 - R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en (1) CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; (2) alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con CN, OR<sub>4</sub> o NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; y (3) alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido con CN;

# ES 2 331 479 T3

- Q es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



A es C o N, opcionalmente sustituido con H, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, ciano-alquilo de C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, arilo, benzoaminocarbonilo, hidroxibencilo, SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>. Cuando A es un átomo de carbono también puede estar opcionalmente sustituido por O o S vía un doble enlace;

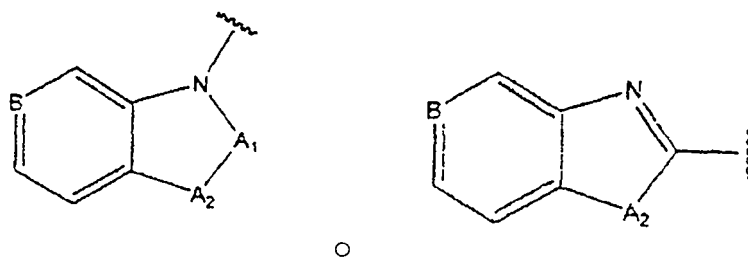
B es C o N; cuando B es C puede estar opcionalmente sustituido por H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, halógeno, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, CONHR<sub>4</sub>C(=NH)NH<sub>2</sub> o C(=NOH)NH<sub>2</sub>.

Típicamente, al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, y el otro es hidrógeno o -C(NH)-NH<sub>2</sub>. Preferiblemente, todos son hidrógeno.

Típicamente, -X-Y es H o X es un grupo alqueno de C<sub>1-6</sub> el cual está sustituido o no por un grupo hidroxilo e Y es H, OH, CN, -NR'R'', -COR', -SO<sub>2</sub>R' o fenilo, en los que R' y R'' son los mismos o diferentes y representan un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>.

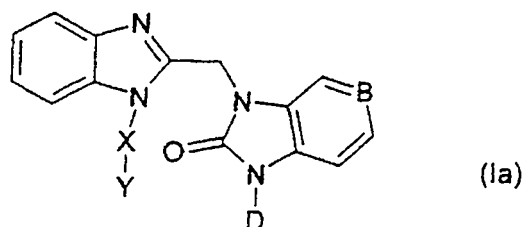
Típicamente, Z es -CH<sub>2</sub>-.

Típicamente, Q es un resto



en los que B es -CH- o -N-, A<sub>1</sub> es -C(O)- o -NH- y A<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-, -CHR' o -NR'', en los R' es un átomo de halógeno y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, alqueno de C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, -SO<sub>2</sub>- (alquilo de C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> o -(CO-NH)<sub>a</sub>-(alquilo de C<sub>1-4</sub>)-fenilo, en el que a es 0 ó 1, el cual grupo está sin sustituir o sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables.



en la que

- B, X e Y son como se describen en la fórmula (I) anterior
- D es ciclopropilo, etilo, 4-cianobutilo, isopropenilo, metilsulfonilo, dimetilsulfamoilo, bencilaminocarbamoilo o para-hidroxibencilo.

## ES 2 331 479 T3

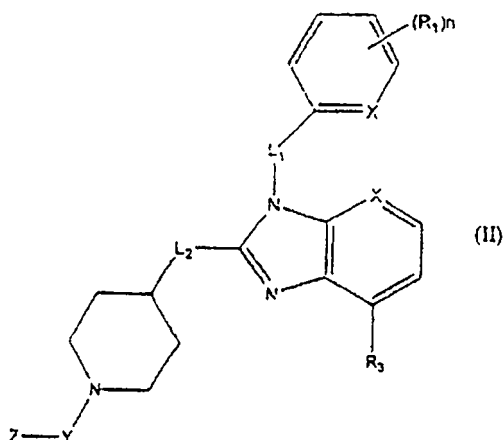
El componente (a) también puede ser un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5

10

15

20



25 en la que:

- $L_1$  es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CHR}_2-\text{CO}-$ ;
- cada X es el mismo o diferente y es CH o N;
- cada  $R_1$  es el mismo o diferente y es alquilo de  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxilo, fenilo o  $(\text{CH}_2)_m=\text{NH}_2$ ;
- n es 1 ó 2;
- $R_2$  es alcoxi de  $C_{1-6}$  o alcoxi de  $C_{1-6}$ -fenilo;
- $R_3$  es alquilo de  $C_{1-6}$ ;
- $L_2$  es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{NH}-$ ;
- Y es alquilo de  $C_{1-6}$  o alqueno de  $C_{1-6}$ ;
- Z es H,  $\text{N}(\text{R}_4)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{R}_5$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}_5$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{R}_5$ ,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{R}_5$ ;
- cada  $R_4$  es el mismo o diferente y es H, alquilo de  $C_{1-6}$ ;
- $R_5$  es alquilo de  $C_{1-6}$ -carbonilo, amino, hidroxilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo; y
- $m = 1-6$ .

Para evitar dudas, cuando  $L_1$  es  $-\text{CHR}_2-\text{CO}-$ , el grupo carbonilo está unido al resto fenilo o piridilo.

55 Típicamente,  $L_1$  es  $-\text{CH}_2-$ .

Típicamente,  $L_2$  es  $-\text{NH}-$ .

60 Típicamente,  $R_1$  es metilo o hidroxilo. Típicamente, n es 2. Típicamente, cada  $R_1$  es diferente.

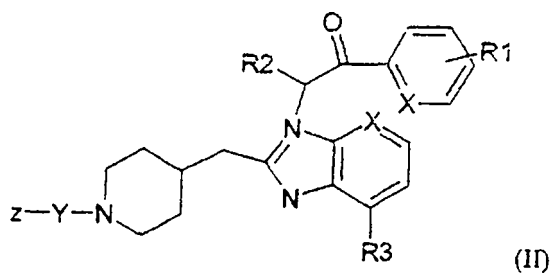
Típicamente, Y es alquilo de  $C_1-C_4$ .

Típicamente, Z es  $-\text{NH}_2$ .

65

## ES 2 331 479 T3

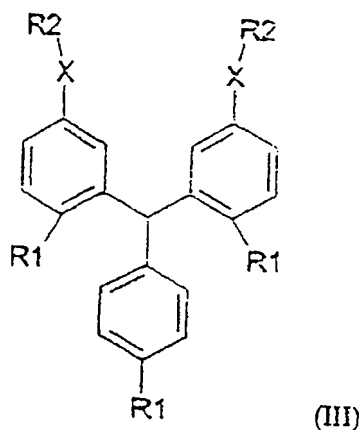
Otros compuestos preferidos de fórmula (II) son los compuestos de fórmula



15 en la que:

- 20
- X es C o N;
  - R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, halógeno, fenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>=NH<sub>2</sub>;
  - R<sub>2</sub> es alcoxi de C<sub>1-6</sub> o alcoxi de C<sub>1-6</sub>-fenilo;
  - 25 - R<sub>3</sub> es alquilo de C<sub>1-6</sub>;
  - Y es alquilo de C<sub>1-6</sub> o alqueno de C<sub>1-6</sub>;
  - 30 - Z es H, NR<sub>4</sub>, -C(=O)-R<sub>5</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-R<sub>5</sub>, -CH(OH)-R<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-R<sub>5</sub>, -CH(OCH<sub>3</sub>)-R<sub>5</sub>;
  - R<sub>4</sub> es H, alquilo de C<sub>1-6</sub>;
  - R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, hidroxilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo;
  - 35 - m = 1-6.

40 El componente (a) también puede ser un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

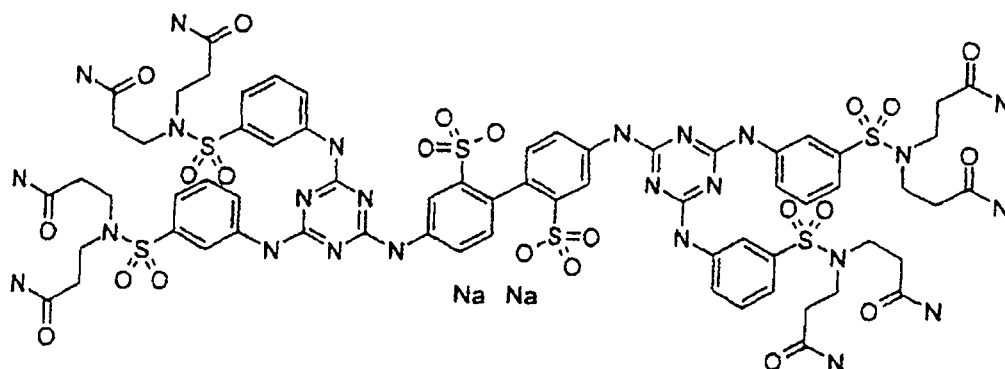


55 en la que:

- 60
- X es -N=C- o -CH=CH-;
  - R<sub>1</sub> es H, hidroxilo, alquilo, halógeno, nitro o alcoxi; estando dicho alcoxi opcionalmente monosustituido con
  - 65 - carboxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o acetoamino;
  - R<sub>2</sub> es pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo y está opcionalmente sustituido por amino o alquilo.

## ES 2 331 479 T3

El componente (a) también puede ser un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



El compuesto de fórmula (IV) es el ácido 4,4'-bis-(4,6-bis-{3-[bis-(2-carbamoyl-ethyl)-sulfamoyl]-fenilamino}-[1,3,5]triazin-2-ilamino)bifenil-2,2'-disulfónico.

Preferiblemente, el componente (a) es:

1-Ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

{2-[2-(1,2-Dihidro-benzotriazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]etil}-dietil-amina

{2-[2-(3-Yodo-2,3-dihidro-indazol-1-ilmetil)-benzimidazol-1-il]etil}-dimetil-amina

1-Isopropenil-3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

1-(4-Hidroxi-bencil)-3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

1-Isopropenil-3-[1-(3-oxo-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

1-Etil-3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

1-Etil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

7-[2-(3-Isopropenil-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]-heptanonitrilo

5-{3-[1-(3-Metanosulfonyl-propil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il}-pentanonitrilo

Bencilamida del ácido 3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-carboxílico

1-Metanosulfonyl-3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

Dimetilamida del ácido 3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-sulfónico

1-Isopropenil-3-(1-propil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

Bis(5-amidino-2-benzimidazolil)-metano

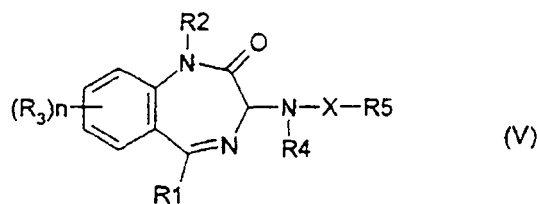
2-[2-[1-(2-Amino-etil)-piperidin-4-ilamino]-4-metil-benzoimidazol-1-ilmetil]-6-metil-piridin-3-ol

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la composición contiene un agente inhibidor de la fusión del RSV, como se describió anteriormente, y una benzodiazepina identificable que tiene actividad anti-RSV mediante el método del ejemplo 8.

## ES 2 331 479 T3

El componente (b) es un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

- 15
- R<sub>1</sub> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo;
  - R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
  - cada R<sub>3</sub> es el mismo o diferente y representa halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, nitro, ciano, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NH-CO-R', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -NH-S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)NR'R'' o -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', en el que cada R' y R'' es el mismo o diferente y representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
  - n es de 0 a 3;
  - R<sub>4</sub> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
  - X representa -CO-, -CO-NR'-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>; y
  - R<sub>5</sub> representa un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual está sustituido por un grupo hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo -(alquilo de C<sub>1-4</sub>)-X<sub>1</sub>-(alquilo de C<sub>1-4</sub>)-X<sub>2</sub>-(alquilo de C<sub>1-4</sub>), en el que X<sub>1</sub> representa -O-, -S- o -NR'-, en el que R' representa H o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, y X<sub>2</sub> representa -CO-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-, o R<sub>5</sub> representa -A<sub>1</sub>-Y-A<sub>2</sub>, en el que:
    - 35 - A<sub>1</sub> es un grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;
    - Y representa un enlace directo o un resto alquilenilo de C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -S-, o -NR'-, en el que R' es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>; y
    - 40 - A<sub>2</sub> es un grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

45 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo o resto alquilo de C<sub>1-6</sub> es un grupo o resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo o resto alquilo de C<sub>1-4</sub>. Ejemplos de grupos o restos alquilo de C<sub>1-4</sub> incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. Para evitar dudas, cuando en un grupo están presentes dos restos alquilo, los restos alquilo pueden ser los mismos o diferentes.

50 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo hidroxialquilo es típicamente un dicho grupo alquilo que está sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Típicamente, está sustituido por uno, dos o tres grupos hidroxilo. Preferiblemente, está sustituido por un único grupo hidroxilo. Un grupo hidroxialquilo preferido es -CH<sub>2</sub>-OH.

55 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo acilo es un grupo acilo de C<sub>2-7</sub>, por ejemplo un grupo-CO-R en el que R es un dicho grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>.

60 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo arilo es típicamente un grupo arilo de C<sub>6-10</sub> tal como fenilo o naftilo. El fenilo es el preferido. Un grupo arilo puede estar sustituido o no en cualquier posición. Típicamente, porta 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes.

65 Los sustituyentes adecuados en un grupo arilo incluyen halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, acilo de C<sub>2-7</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, nitro, ciano, carbamoilo, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, amino, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)NR'R'', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NH-S(O)<sub>2</sub>R' o -NH-CO-R', en los que cada R' y R'' son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

70 Los sustituyentes preferidos en un grupo arilo incluyen halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, acilo de C<sub>2-7</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, nitro, ciano, -CO<sub>2</sub>R', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R' y -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', en los que cada R' y R'' son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>.

## ES 2 331 479 T3

Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo de C<sub>1-4</sub>, acilo de C<sub>2-4</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-4</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-4</sub>, amino, mono(alquilo de C<sub>1-4</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-4</sub>)amino, nitro, -CO<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R' y -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, en los que R' representa alquilo de C<sub>1-2</sub>. Los sustituyentes más preferidos son los sustituyentes cloro, flúor, ciano, alquilo de C<sub>1-4</sub> y halo-alquilo de C<sub>1-4</sub>.

5 Cuando se usa en la presente memoria, las referencias a un grupo arilo incluyen sistemas de anillos condensados en los que un grupo arilo está condensado con un grupo carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico o a un grupo condensado el cual es un grupo carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico el cual está condensado con un anillo fenilo. Típicamente, dichos sistemas de anillos condensados son sistemas en los que un grupo arilo está condensado con un grupo carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico.

15 Tales sistemas de anillos condensados preferidos son aquellos en los que un grupo arilo está condensado con un grupo heterociclilo o heteroarilo monocíclico o con un grupo carbociclilo monocíclico condensado con un anillo fenilo, en particular aquellos en los que un grupo arilo está condensado con un grupo heterociclilo o heteroarilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados son grupos en los que un anillo fenilo está condensado con un grupo tienilo o con un grupo tetrahidrofurano para formar un grupo benzotienilo o dihidrobenzofuranilo. Más ejemplos de tales anillos condensados son grupos en los que un anillo fenilo está condensado con un grupo dioxanilo, un grupo pirrolilo o un grupo 2,3-dihidroinden-1-ona para formar un grupo benzodioxinilo, indolilo ó 9H-fluoren-9-ona. Sin embargo, más preferiblemente, cuando se usa en la presente memoria, un grupo arilo no está condensado con un grupo carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico o con un dicho grupo condensado.

20 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo carbociclilo es un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático saturado o insaturado, que típicamente tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, es un anillo hidrocarburo saturado (es decir, un grupo cicloalquilo) que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Preferiblemente es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, más preferiblemente ciclopropilo. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no en cualquier posición. Típicamente, porta 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes.

30 Los sustituyentes adecuados en un grupo carbociclilo incluyen halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, acilo de C<sub>2-7</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, nitro, ciano, carbamoilo, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, amino, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, oxo, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)NR'R'', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NH-S(O)<sub>2</sub>R' o -NH-CO-R', en los que cada R' y R'' son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

35 Los sustituyentes preferidos en un grupo carbociclilo incluyen halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, nitro, ciano y oxo. Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen flúor, cloro, bromo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo de C<sub>1-4</sub>, nitro y oxo. Más preferiblemente, un grupo carbociclilo está sin sustituir.

40 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo heterociclilo es un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado, que típicamente tiene de 5 a 10 átomos de carbono, en el cual uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los grupos heterociclilo saturados son los preferidos. Ejemplos incluyen los grupos tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, piperidino, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxolanilo, tetrahidropirano, piperidino, dioxanilo, piperazino, morfolino, tiomorfolino y tioxanilo. Otros ejemplos incluyen ditiolanilo, oxazolidinilo, tetrahidrotiopirano y ditiano. Los preferidos son los grupos piperazino, piperidino, tiomorfolino, imidazolidinilo y morfolino.

45 Cuando se usa en la presente memoria, las referencias a un grupo heterociclilo incluyen sistemas de anillos condensados en los cuales un grupo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo. Los preferidos de tales sistemas de anillos condensados son aquellos en los que un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros está condensado con un grupo fenilo. Un ejemplo de tal sistema de anillos condensados es un grupo en el que un grupo 1H-imidazol-2(3H)-onilo o un grupo imidazolidin-2-onilo está condensado con un anillo fenilo o con un anillo piridina para formar, por ejemplo, un grupo 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo o un grupo 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H). Sin embargo, más preferiblemente un grupo heterociclilo es monocíclico.

55 Un grupo heterocíclico puede estar sustituido o no en cualquier posición. Típicamente, porta 0, 1 ó 2 sustituyentes.

60 Los sustituyentes adecuados en un grupo heterociclilo incluyen halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, acilo de C<sub>2-7</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, nitro, ciano, carbamoilo, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, amino, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, oxo, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)NR'R'', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NH-S(O)<sub>2</sub>R' o -NH-CO-R', en los que cada R' y R'' son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

65 Los sustituyentes preferidos en un grupo heterociclilo incluyen halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, nitro, ciano y oxo. Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen flúor, cloro, bromo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo de C<sub>1-4</sub>, nitro y oxo. Más preferiblemente, un grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo de C<sub>1-2</sub> u oxo. Un ejemplo de un grupo heterociclilo sustituido es S,S-dioxotiomorfolino.

## ES 2 331 479 T3

Cuando se usa en la presente memoria, un halógeno es típicamente cloro, flúor, bromo o yodo. Preferiblemente es cloro, flúor o bromo. Más preferiblemente es cloro o flúor.

5 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo alcoxi es típicamente dicho grupo alcoxi unido a un átomo de oxígeno. Un grupo alquiltio es típicamente dicho grupo alquilo unido a un grupo tio. Un grupo haloalquilo o haloalcoxi es típicamente dicho grupo alquilo o alcoxi sustituido por uno o más de dichos átomos de halógeno. Típicamente, está sustituido por 1, 2 ó 3 dichos átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo o haloalcoxi preferidos incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi tales como  $-CX_3$  y  $-OCX_3$  en los que X es dicho un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o flúor. Los grupos haloalquilo particularmente preferidos son  $-CF_3$  y  $-CCl_3$ . Los grupos haloalcoxi particularmente preferidos son  $-OCF_3$  y  $-OCCl_3$ .

15 Cuando se usa en la presente memoria, un grupo heteroarilo es típicamente un anillo aromático de 5 a 10 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que al menos contiene un heteroátomo. Por ejemplo, 1, 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N. Ejemplos incluyen los grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo y pirazolilo. Más ejemplos incluyen oxazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son piridilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furanilo y pirazolilo.

20 Cuando se usa en la presente memoria, las referencias a un grupo heteroarilo incluyen sistemas de anillos condensados en los que un grupo heteroarilo está condensado con un grupo fenilo o con un grupo heterociclilo monocíclico. Los preferidos de tales sistemas de anillos condensados son aquellos en los que un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está condensado con un grupo fenilo o con un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados son los restos benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo y 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. Más preferiblemente, dicho sistema de anillos condensados es un resto 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no en cualquier posición. Típicamente, porta 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes.

30 Los sustituyentes adecuados en un grupo heteroarilo incluyen halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , acilo de  $C_{2-7}$ , hidroxilo, alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-6}$ , halo-alcoxi de  $C_{1-6}$ , nitro, ciano, carbamoilo, mono(alquilo de  $C_{1-6}$ )carbamoilo, di(alquilo de  $C_{1-6}$ )carbamoilo, amino, mono(alquilo de  $C_{1-6}$ )amino, di(alquilo de  $C_{1-6}$ )amino,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NH-S(O)_2R'$  o  $-NH-CO-R'$ , en los que cada  $R'$  y  $R''$  son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ .

35 Los sustituyentes preferidos en un grupo heteroarilo incluyen halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-6}$ , halo-alcoxi de  $C_{1-6}$ , mono(alquilo de  $C_{1-6}$ )amino, di(alquilo de  $C_{1-6}$ )amino, nitro y ciano. Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen flúor, cloro, bromo, alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , halo-alquilo de  $C_{1-4}$  y nitro. Los sustituyentes más preferidos incluyen los sustituyentes flúor, cloro, bromo, alquilo de  $C_{1-2}$  y halo-alquilo de  $C_{1-2}$ .

40 Cuando el la fórmula (V)  $R'$  es un grupo arilo o heteroarilo, está típicamente sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-6}$  o halo-alcoxi de  $C_{1-6}$ . Preferiblemente, está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , alquilo de  $C_{1-4}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-4}$  o halo-alcoxi de  $C_{1-4}$ . Más preferiblemente, está sin sustituir o por un único sustituyente flúor, cloro, alquilo de  $C_{1-2}$ , alcoxi de  $C_{1-2}$ , alquilo de  $C_{1-2}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-2}$  o halo-alcoxi de  $C_{1-2}$ .

Típicamente, en la fórmula (V)  $R'$  es alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo. Preferiblemente,  $R'$  es alquilo de  $C_{1-2}$  o arilo. Más preferiblemente,  $R'$  es alquilo de  $C_{1-2}$  o fenilo. Más preferiblemente,  $R'$  es un grupo fenilo no sustituido.

50 Típicamente, en la fórmula (V)  $R^2$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ . Preferiblemente,  $R^2$  es hidrógeno.

55 Típicamente, en la fórmula (V)  $R^3$  es halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , alquilo de  $C_{1-4}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-4}$ , halo-alcoxi de  $C_{1-4}$ , amino, mono(alquilo de  $C_{1-4}$ )amino o di(alquilo de  $C_{1-4}$ )amino. Preferiblemente,  $R^3$  es flúor, cloro, bromo, alquilo de  $C_{1-2}$ , alcoxi de  $C_{1-2}$ , alquilo de  $C_{1-2}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-2}$ , halo-alcoxi de  $C_{1-2}$ , amino, mono(alquilo de  $C_{1-2}$ )amino o di(alquilo de  $C_{1-2}$ )amino. Más preferiblemente,  $R^3$  es metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo. Mucho más preferiblemente,  $R^3$  es metilo o cloro.

Típicamente, en la fórmula (V) n es 0, 1 ó 2. Mucho más preferiblemente, n es 0.

60 Típicamente, en la fórmula (V)  $R^4$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ . Preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-2}$ . Más preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno o metilo. Mucho más preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno.

65 Típicamente, en la fórmula (V) X es  $-CO-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-CO-NR'-$ , en el que  $R'$  representa hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_1-C_2$ . Preferiblemente, X es  $-CO-$  o  $-CO-NR'-$ .

Cuando en la fórmula (V)  $R^5$  es un grupo heterociclilo o heteroarilo el cual está sustituido por un grupo hidroxialquilo de  $C_1-C_6$  o un grupo  $-(alquilo de C_1-C_4)-X_1-(alquilo de C_1-C_4)-X_2-(alquilo de C_1-C_4)$ , el grupo heterociclilo o

## ES 2 331 479 T3

heteroarilo es típicamente un anillo de 5 ó 6 miembros. Preferiblemente, es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo un grupo furanilo.

Típicamente, en la fórmula (V) el grupo hidroxialquilo de  $C_1-C_6$  es un grupo  $-CH_2-OH$ .

Típicamente, en la fórmula (V)  $X_1$  es  $-NR'$ , en el que  $R'$  es hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_2$ . Típicamente, en la fórmula (V)  $X_2$  es  $-S(O)_2$ .

Típicamente, en la fórmula (V)  $A_1$  es un grupo arilo o heteroarilo. Preferiblemente,  $A_1$  es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo condensado con un grupo heterociclilo monocíclico oxo sustituido. Más preferiblemente,  $A_1$  es un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros condensado con un grupo heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 miembros oxo sustituido (por ejemplo, un grupo imidazolidina oxo sustituido). Mucho más preferiblemente,  $A_1$  es un resto fenilo, piridilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-(3H)-ona.

Típicamente, en la fórmula (V)  $A_1$  está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , halo-alquilo de  $C_1-C_4$  y alcoxi de  $C_1-C_4$ . Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan de halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_2$ , halo-alquilo de  $C_1-C_2$  y alcoxi de  $C_1-C_2$ .

Típicamente, en la fórmula (V)  $Y$  representa un enlace directo, un grupo alquileo de  $C_1-C_2$ ,  $-SO_2$  o  $-O$ .

Típicamente, en la fórmula (V)  $A_2$  es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ . Preferiblemente,  $A_2$  es piperazinilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazinilo, ciclopropilo o fenilo.

Típicamente, cuando en la fórmula (V)  $A_2$  es un grupo heterociclilo está unido al resto  $Y$  vía un átomo de N.

Típicamente, en la fórmula (V) el resto  $A_2$  está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de  $C_1-C_4$  y halógeno cuando  $A_2$  es un grupo heteroarilo o arilo y los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de  $C_{1-4}$ , halógeno y oxo cuando  $A_2$  es un grupo carbocíclico o heterociclilo.

Más preferiblemente, en la fórmula (V)  $A_2$  es un grupo piperazinilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazinilo, ciclopropilo, fenilo o S,S-dioxo-tiomorfolino, el cual grupo está sin sustituir o sustituido por un grupo alquilo de  $C_1-C_2$ .

Los compuestos preferidos de fórmula (V) son aquellos en los que:

- $R^1$  es alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo;
- $R^2$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ ;
- $R_3$  es halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , alquilo de  $C_{1-4}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-4}$ , halo-alcoxi de  $C_{1-4}$ , amino, mono(alquilo de  $C_{1-4}$ )amino, di(alquilo de  $C_{1-4}$ )amino o, preferiblemente  $R^3$  es flúor, cloro, bromo, alquilo de  $C_{1-2}$ , alcoxi de  $C_{1-2}$ , alquilo de  $C_{1-2}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-2}$ , halo-alcoxi de  $C_{1-2}$ , amino, mono(alquilo de  $C_{1-2}$ )amino, di(alquilo de  $C_{1-2}$ )amino;
- $n$  es de 0, 1 ó 2;
- $R^4$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ ;
- $X$  es  $-CO$ -,  $-CO-NR'$  o  $-S(O)_2$ , en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_1-C_2$ ; y
- $R^5$  es un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, el cual está sustituido por un grupo hidroxialquilo de  $C_{1-6}$  o un grupo  $-(alquilo de C_1-C_4)-X_1-(alquilo de C_1-C_4)-X_2-(alquilo de C_1-C_4)$ , en el que  $X_1$  y  $X_2$  son como se definieron anteriormente, o  $R^5$  representa  $-A_1-Y-A_2$ , en el que:
  - $A_1$  es un grupo arilo o heteroarilo;
  - $Y$  es un enlace directo, un grupo alquileo de  $C_1-C_2$ ,  $-SO_2$  o  $-O$ ; y
  - $A_2$  es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo,

estando el resto arilo en el grupo  $R^1$  sin sustituir o sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , alquilo de  $C_1-C_6$ -tio, halo-alquilo de  $C_1-C_6$  y halo-alcoxi de  $C_1-C_6$ ,

estando el resto  $A_1$  sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , halo-alquilo de  $C_1-C_4$  y alcoxi de  $C_1-C_4$ ; y

## ES 2 331 479 T3

estando el resto  $A_2$  sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de  $C_1-C_4$  y halógeno cuando  $A_2$  es un grupo heteroarilo o arilo y los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de  $C_1-C_4$ , halógeno y oxo cuando  $A_2$  es un grupo carbocíclico o heterociclilo.

5

Otros compuestos preferidos de fórmula (V) son aquellos en los que:

- $R^1$  es alquilo de  $C_{1-26}$  o fenilo;
- 10 -  $R^2$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ ;
- $R_3$  es metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo;
- $n$  es de 0 ó 1;
- 15 -  $R^4$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-2}$ ;
- $X$  es  $-CO-$ ,  $-CO-NR'-$  o  $-S(O)_2$ , en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_1-C_2$ ; y
- 20 -  $R^5$  es un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, el cual está sustituido por un grupo hidroxialquilo de  $C_1-C_6$  o un grupo  $-(alquilo\ de\ C_1-C_4)-NR'-(alquilo\ de\ C_1-C_4)-SO_2-(alquilo\ de\ C_1-C_4)$ , en el que  $R'$  es hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_2$ , o  $R^5$  representa  $-A_1-Y-A_2$ , en el que:
- 25 -  $A_1$  es un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros condensado con un grupo heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 miembros oxo sustituido;
- $Y$  representa un enlace directo, un resto alquilenos de  $C_1-C_2$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ; y
- 30 -  $A_2$  es un grupo arilo, heteroarilo de 5 ó seis miembros, heterociclilo de 5 ó seis miembros o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ,

35

estando el resto fenilo en el grupo  $R^1$  sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , alquilo de  $C_{1-4}$ -tio, halo-alquilo de  $C_{1-4}$  o halo-alcoxi de  $C_{1-4}$ ,

estando el resto  $A_1$  sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , halo-alquilo de  $C_1-C_4$  y alcoxi de  $C_1-C_4$ ; y

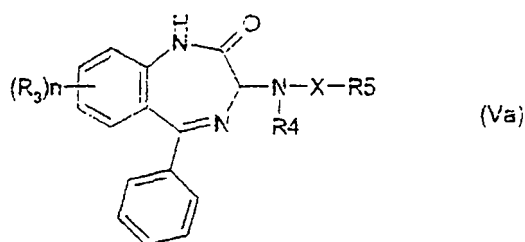
40

estando el resto  $A_2$  sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de  $C_1-C_4$ , halógeno y oxo cuando  $A_2$  es un grupo heterociclilo o cicloalquilo y los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de  $C_1-C_4$  y halógeno cuando  $A_2$  es un grupo fenilo o heteroarilo.

45

Compuestos particularmente preferidos de la invención son compuestos de fórmula (Va) y sus sales farmacéuticamente aceptables

50



55

en la que:

60

- $X$  es  $-CO-$  o  $-CO-NH-$ ; y
- $R^5$  es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo un grupo furanilo, el cual está sustituido por  $-CH_2-OH$  o  $-(alquilo\ de\ C_1-C_4)-N(CH_3)-(alquilo\ de\ C_1-C_4)-SO_2-(alquilo\ de\ C_1-C_4)$  o  $R^5$  representa  $-A_1-Y-A_2$ , en el que:
- 65 -  $A_1$  es un resto fenilo, piridilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-(3H)-ona, el cual está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_2$ , halo-alquilo de  $C_1-C_2$  y alcoxi de  $C_1-C_2$ ;

## ES 2 331 479 T3

- Y es un enlace directo, un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>- u -O-; y
- A<sub>2</sub> es un grupo piperazinilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazinilo, ciclopropilo, fenilo o S,S-dioxo-tiomorfolino, el cual está sin sustituir o sustituido por un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

5

En los compuestos de fórmula (Va), típicamente n es 0 y R<sub>4</sub> es hidrógeno. Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Va) A<sub>1</sub> es un grupo fenilo o furanilo que está sin sustituir o sustituido por un átomo de cloro. Preferiblemente, Y es un enlace directo o un grupo metileno. Preferiblemente, A<sub>2</sub> es un grupo morfolino o S,S-dioxo-tiomorfolino.

10

Los compuestos de fórmula (V) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en la forma de una mezcla de isómeros. Para evitar dudas, se pretende que las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarquen todos los estereoisómeros de los compuestos mostrados, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas y enantiómeros y/o diastereoisómeros puros.

15

Los compuestos de fórmula (V) preferidos son isómeros ópticamente activos. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula (V) preferidos que contienen sólo un centro quiral incluyen un enantiómero S en forma sustancialmente pura, un enantiómero R en forma sustancialmente pura y mezclas enantiómeras que contienen un exceso del enantiómero R o un exceso del enantiómero S. para evitar dudas, los compuestos de fórmula (V) pueden, si se desea, usarse en forma de solvatos.

20

Cuando se usa en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como ácidos orgánicos, tales como los ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas o aminas heterocíclicas.

25

30

Compuestos particularmente preferidos de fórmula (V) incluyen:

6-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;

35

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il-benzamida;

40

(S)-2-Cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-fluoro-(2-oxo-5-fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il-benzamida;

45

(S)-5-Cloro-2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-fluoro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

50

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-pirrolidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico;

55

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-piperidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-dimetilaminometil-furan-2-carboxílico;

60

(S)-4-Fluoro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-piperidin-1-il-benzamida;

(S)-4-Fluoro-2-morfolino-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

65

(S)-4-Ciano-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-benzamida;

(S)-4-Ciano-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-piperidin-1-il-benzamida;

## ES 2 331 479 T3

- (S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzamida;
- (S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-piperidin-1-il-4-trifluorometil-benzamida;
- 5 (S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida;
- (S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzamida;
- (S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 10 (S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;
- (S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;
- 15 (S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-2-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- (S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-4-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- 20 (S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- (S)-2-Cloro-6-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- 25 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridina-1-carboxílico;
- 30 (S)-3-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- (S)-4-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- 35 (S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-3-(piperidina-1-sulfonil)-benzamida;
- (S)-3-(Morfolina-4-sulfonil)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico;
- 40 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-hidroximetil-furan-2-carboxílico;
- (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico;
- 45 (S)-2-Cloro-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- 50 (S)-2-Cloro-5-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;
- (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-metil-furan-2-carboxílico;
- 55 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico;
- (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico;
- 60 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-carboxílico;
- (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico;
- 65 (S)-3-Morfolin-4-ilmetil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

## ES 2 331 479 T3

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-4-(morfolin-4-sulfonyl)-furan-3-carboxílico;

(S)-6-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico;

2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

1-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-3-(4-fenoxi-fenil)-urea;

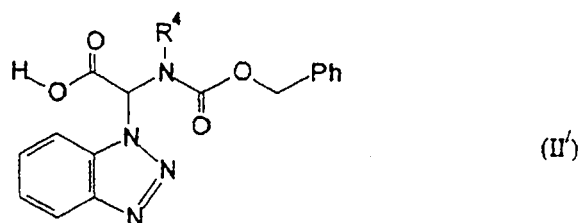
Un N-óxido de cualquiera de los compuestos anteriores;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

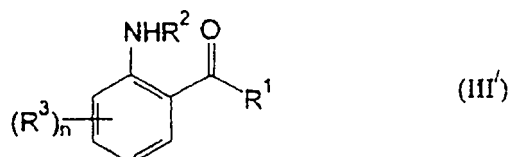
Los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) son compuestos conocidos. Son, por ejemplo, descritos en los documentos WO 00/195910, WO 00/004900, WO 03/053344, US-A-4324794 y WO 01/00612, y pueden prepararse mediante los procedimientos puestos de manifiesto en esos documentos.

Los documentos WO 00/195910, WO 00/004900, WO 03/053344, US-A-4324794 y WO 01/00612 se incorporan a la presente memoria a modo de referencia. Cualquiera de los compuestos descritos como agentes inhibidores de la fusión en esos documentos puede usarse en la presente invención.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar ácido glioxílico (HCO-CO<sub>2</sub>H), benzotriazol y un carbamato de bencilo apropiado a reflujo en tolueno, en condiciones de Dean-Stark que dan el aminoácido clave protegido de fórmula (II')

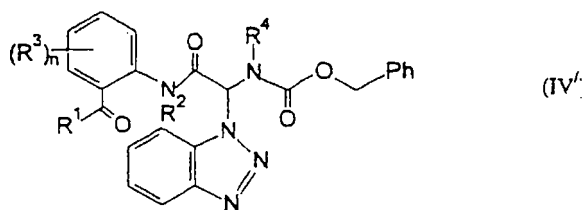


El aminoácido de fórmula (II') así obtenido puede entonces hacerse reaccionar con un agente clorante adecuado, tal como cloruro de oxalilo, seguido por reacción con una 2-aminobenzofenona de fórmula (III')



para dar la amida intermedia de fórmula (IV')

5



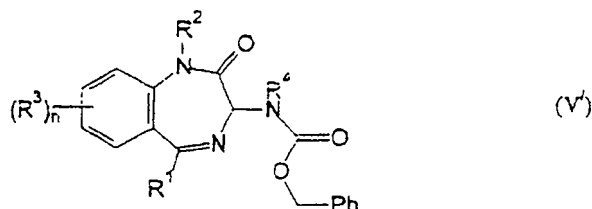
10

15

la cual no necesita caracterizarse.

El compuesto de fórmula (IV') puede entonces someterse a amonolisis seguido por

20



25

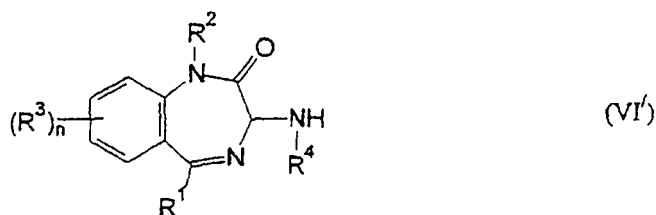
30

cierre del anillo en ácido acético que contenga acetato de amonio para obtener la benzodiazepina protegida de fórmula (V').

35

El compuesto de fórmula (V') puede entonces desprotegerse usando bromuro de hidrógeno en ácido acético para dar la amina desprotegida de fórmula (VI').

40



45

50

Los compuestos de fórmula (V) en los cuales X es -CO- o -CO-NR' pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI'), como se definió anteriormente, con un anhídrido de ácido en un disolvente adecuado, preferiblemente piridina a temperatura ambiente, o con un cloruro de ácido en un disolvente adecuado en la presencia de una base, preferiblemente en THF a temperatura ambiente con trietilamina presente. Alternativamente, los compuestos pueden producirse por reacción de un compuesto de fórmula (VI') con un ácido en un disolvente adecuado en la presencia de una base y un agente de condensación, preferiblemente en THF a temperatura ambiente con trietilamina y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) presentes.

55

60

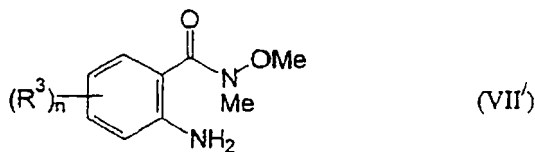
Si el cloruro de ácido usado es un cloruro de aminocarbonilo, el compuesto de fórmula (V) es una urea. En el caso en el que R' en el resto X sea hidrógeno, tales compuestos también pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI') con un isocianato. Esta reacción se lleva preferiblemente a cabo en THF a temperatura ambiente. Alternativamente, el isocianato puede prepararse *in situ* a partir de la amina relevante y fosgeno, en presencia de una base, usualmente trietilamina, de nuevo en THF. Desde luego, pueden prepararse compuestos en los que R' es diferente de hidrógeno haciendo reaccionar un compuesto correspondiente en el que R' sea hidrógeno con un agente alquilante adecuado, por ejemplo L-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que L es un grupo saliente, por ejemplo cloro.

65

Los compuestos de fórmula (V) en los que X es -S(O)<sub>2</sub>- pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI') con un cloruro de sulfonilo adecuado. Similarmente, pueden prepararse compuestos de fórmula (V) en los que X es -S(O)- mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI') con un cloruro de sulfinilo adecuado.

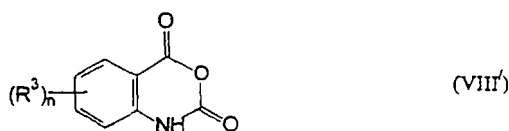
## ES 2 331 479 T3

En la preparación del esqueleto de benzodiazepina, cuando sea posible pueden usarse compuestos de fórmula (III') tipo aminobenzofenona comercialmente disponibles. Los compuestos de fórmula (III') que no están comercialmente disponibles pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo por reacción de una amida tipo Weinreb de fórmula (VII')



con un grupo  $R^1$ -Li o un reactivo de Grignard tal como  $R^1$ -MgBr. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo en THF a  $-100^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula (VII') son compuestos conocidos o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, pueden prepararse a partir de la reacción de anhídridos isatoicos de fórmula (VIII')



con N,O-dimetil hidroxilamina en condiciones de reacción estándar.

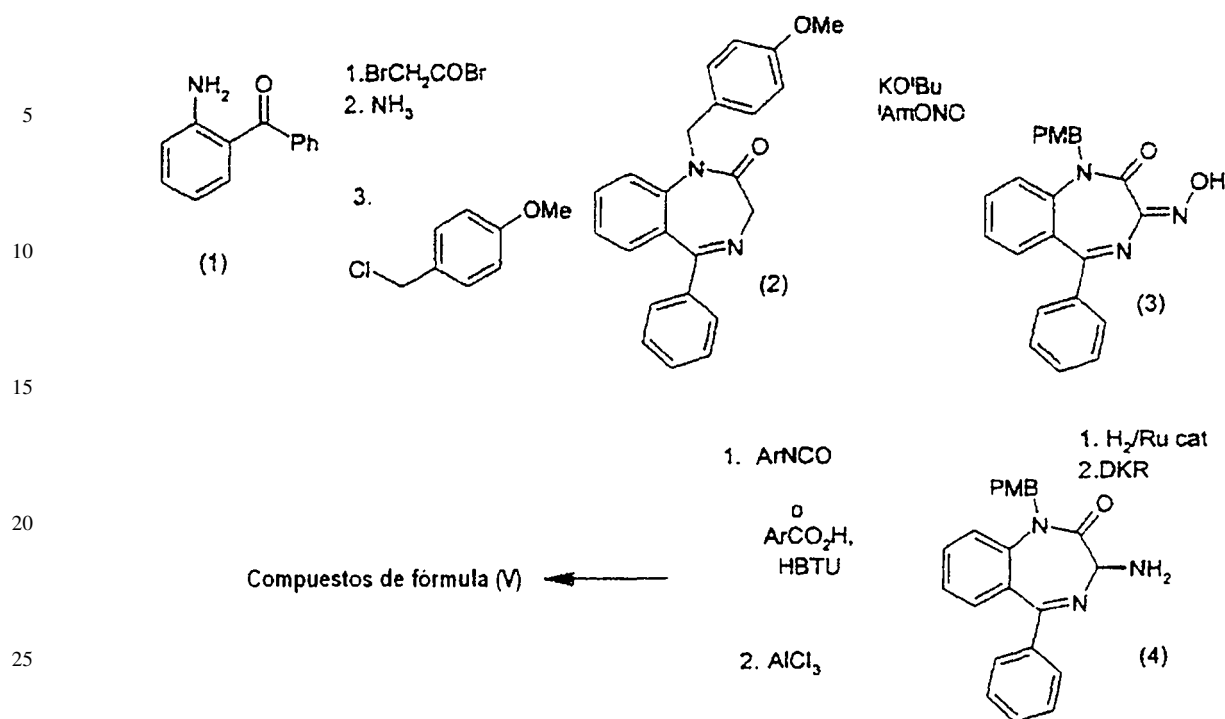
Los materiales de partida de fórmula (II'), (III'), (VII') y (VIII') son compuestos conocidos, o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

Puede llevarse a cabo una manipulación sintética adicional de los compuestos de fórmula (V) así obtenidos por métodos convencionales para conseguir otros compuestos de fórmula (V). Las benzodiazepinas de fórmula (V) pueden salificarse por tratamiento con un ácido o base apropiada.

Aunque la ruta descrita a los compuestos de fórmula (V) reivindicados proporciona una síntesis adecuada para preparaciones a escala de laboratorio, se buscó una ruta alternativa que tuviera potencial como ruta de fabricación. En ambas se usó el mismo material de partida (2-amino-benzofenona) (1), sin embargo, en la ruta alternativa, el sistema de anillos de la benzodiazepina se forma por reacción inicialmente con bromuro de bromoacetilo (o un reactivo equivalente) seguido por cierre del anillo con amoníaco. Estas reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, y a una temperatura adecuada que puede variar de  $-20$  a  $150^\circ\text{C}$ . Con el fin de proteger la funcionalidad NH en esta etapa la benzodiazepina no sustituida se hace reaccionar con una base y un agente alquilante. Por ejemplo, hidruro de sodio en DMF seguido por adición de cloruro de 4-metoxi-bencilo da lugar al intermedio (2) mostrado más adelante. La reacción posterior de este material con una base (por ejemplo terc-butóxido de potasio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF o DMF) seguido por interrupción con nitrito de isoamilo (o un reactivo similar alternativo) depara la oxima intermedia (3) que puede convertirse en la amina primaria racémica por métodos que incluyen el uso de hidrógeno y un catalizador adecuado. A continuación, esta amina experimenta un procedimiento de resolución cinético dinámico (DKR) mediante el cual la amina racémica en la presencia de un ácido adecuado ópticamente activo y de un aldehído adecuado da lugar a la precipitación de la sal de la (S)-amina (4) deseada con buen rendimiento y un exceso enantiomérico excepcionalmente alto. Un ácido adecuado para esta conversión puede ser por ejemplo ácido canforsulfónico, Boc-fenil alanina o semejantes, y un aldehído adecuado puede ser un benzaldehído tal como 3,5-dicloro salicilaldehído.

La amina ópticamente activa así formada puede entonces ser transformada en un derivado deseado, tal como una amida o urea. Las formaciones de amidas pueden llevarse a cabo usando un ácido carboxílico adecuado y un agente de condensación, o un cloruro de carbonilo u otro reactivo adecuado, y las ureas preparadas usando un isocianato adecuado, o alternativamente por reacción con fosgeno seguido por una amina adecuada.

Estos derivados así formados pueden entonces tener el grupo protector separado. Esto puede llevarse a cabo en la presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, o semejantes. Estas reacciones se llevan a cabo en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano. Las temperaturas de reacción pueden variar de  $-20$  a  $150^\circ\text{C}$ , pero típicamente se llevan a cabo a temperatura ambiente o inferior.



En una realización particularmente preferida de la invención, el componente (a) es 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, {2-[2-(1,2-dihidro-benzotriazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]etil}-dietil-amina, {2-[2-(3-yodo-2,3-dihidro-indazol-1-ilmetil)-benzimidazol-1-il]etil}-dimetil-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el componente (b) es (S)-2-cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida o (2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 5-(1,1-dioxo-1 $\beta$ -tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica según la invención, para usar en el tratamiento del cuerpo humano o animal. También se proporciona el uso de (a) un dicho agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV, y (b) un dicho derivado de benzodiazepina, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una infección por RSV.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una infección por RSV en un paciente, el cual método comprende la administración a dicho paciente de (a) un dicho agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV, y (b) un dicho derivado de benzodiazepina.

Típicamente, la cantidad de componente (a) en la composición de la invención es de 0,025% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,25% en peso a 5% en peso, más preferiblemente de 1% en peso a 3,5% en peso, por ejemplo aproximadamente 2,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

Típicamente, la cantidad de componente (b) en la composición de la invención es de 0,025% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,25% en peso a 5% en peso, más preferiblemente de 1% en peso a 3,5% en peso, por ejemplo aproximadamente 2,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

Típicamente, la cantidad total de componentes (a) y (b) en la composición de la invención es de 0,05% en peso a 20% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 10% en peso, más preferiblemente de 2 a 7% en peso, por ejemplo aproximadamente 5% en peso, basada en el peso total de la composición.

El RSV está extendido entre los niños menores de dos años, los adultos que padecen de asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) o inmunodeficiencia y en los ancianos.

Es un riesgo particularmente serio entre los niños que padecen de enfermedad crónica de los pulmones. Por consiguiente, la dicha composición o medicamento es típicamente para usar en el tratamiento de un paciente que es un niño menor de dos años de edad, pacientes con asma, COPD o inmunodeficiencia, los ancianos o personas en instalaciones de cuidado a largo plazo. Típicamente, dicho niño padece de enfermedad crónica de los pulmones.

Además, se recomienda la profilaxis anti-RSV en bebés nacidos a las 32 semanas de gestación o antes, hasta que alcancen 6 meses de edad, los ancianos, personas con inmunodeficiencia y aquellos en instalaciones de cuidado a largo

plazo. Por consiguiente, la dicha composición o medicamento es típicamente para usar en la prevención de la infección por RSV en un niño menor de 6 años, quien haya nacido después de 32 semanas de gestación o menos, los ancianos, personas con inmunodeficiencia y aquellos en instalaciones de cuidado a largo plazo.

5 Como se describió anteriormente, las cepas de RSV desarrollan rápidamente resistencia tras la exposición a los agentes inhibidores de la fusión conocidos en la técnica. Con el fin de minimizar el riesgo de desarrollo de resistencia a los agentes inhibidores de la fusión es deseable combinarlos con otro agente inhibidor de la replicación del RSV con un modo diferente de acción. Para nuestro conocimiento, los derivados de benzodiazepina descritos anteriormente son la primera clase de compuestos con un nuevo modo de acción. Por consiguiente, las composiciones de la invención  
10 se caracterizan por un perfil de resistencia muy bajo, lo cual los hace particularmente adecuados para aplicaciones terapéuticas y profilácticas.

La presente invención también cubre situaciones en las que los componentes (a) y (b) se administran separadamente. Así, por ejemplo, el componente (a) puede administrarse hasta 24 horas antes que el componente (b). Alternativa-  
15 mente, el componente (b) puede administrarse hasta 24 horas antes que el componente (a). Más usualmente, cuando los componentes (a) y (b) se administran separadamente, se administran antes de 12 horas, preferiblemente antes de 6 horas, uno de otro.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un producto que comprende (a) un dicho agente inhibidor  
20 de la proteína de fusión del RSV, y (b) un dicho derivado de benzodiazepina para el uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal. Típicamente, dicho producto es para el uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV.

También se proporciona el uso de un dicho agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV en la fabricación  
25 de un medicamento para usar en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV por coadministración con un dicho derivado de benzodiazepina. La presente invención también proporciona el uso de un dicho derivado de benzodiazepina en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV por coadministración con un dicho agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV.

30 Cuando los componentes (a) y (b) se administran separadamente, se formulan típicamente como se describió anteriormente. La cantidad de ingrediente activo en cada formulación separada corresponderá, desde luego, a la cantidad de componente (a) o (b) dada anteriormente para la formulación combinada. Así, cuando los componentes (a) y (b) se administran separadamente, se proporciona típicamente una primera formulación que contiene de 0,025% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,25% en peso a 5% en peso, más preferiblemente de 1% en peso a 3,5% en peso,  
35 por ejemplo aproximadamente 2,5% en peso, de un dicho agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV, basada en el peso total de la composición. Similarmente, se proporciona típicamente una segunda formulación que contiene de 0,025% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,25% en peso a 5% en peso, más preferiblemente de 1% en peso a 3,5% en peso, por ejemplo aproximadamente 2,5% en peso, de un dicho derivado de benzodiazepina, basada en el peso total de la composición. Las dos formulaciones pueden administrarse separadamente en cualquier orden.  
40

Preferiblemente, las composiciones y medicamentos de la invención tienen una actividad mayor que las actividades individuales combinadas de los compuestos (a) y (b). Así, los componentes (a) y (b) típicamente interactúan sinérgicamente. Por lo tanto, preferiblemente, en las formulaciones y medicamentos de la invención, el componente (a) y el componente (b) están cada uno presentes en una cantidad que produce un efecto terapéutico sinérgico en el  
45 tratamiento o en la prevención de una infección por RSV.

Las composiciones anti-RSV de la invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación. Así, pueden administrarse oralmente, por ejemplo como comprimidos, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables. Los compuestos de la invención también pueden administrarse parenteralmente, ya  
50 subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o transdérmicamente o por técnicas de infusión. Los compuestos también pueden administrarse como supositorios.

En una realización preferida, la administración es por medio intravenoso, intranasal o intrabronquial. En particular, las formulaciones para tratar o prevenir el RSV pueden administrarse ventajosamente intranasalmente. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un inhalador o nebulizador que contiene un medicamento que comprende (i) una composición de la invención que comprende el componente (a) y el componente (b), como se definió  
55 anteriormente, y (ii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones anti-RSV de la invención se formulan típicamente para la administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto o los compuestos activos, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o de patata; lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes ligantes, por ejemplo, almidones, gomas arábigas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, granulación, formación de comprimidos, revestimiento con azúcar o revestimiento con películas.  
65

## ES 2 331 479 T3

Las dispersiones líquidas para la 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.

5 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico). Las suspensiones o emulsiones 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 hidrocloreto de lidocaína.

10 Las disoluciones para inyectar o introducir por infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de disoluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.

Preferiblemente, las composiciones anti-RSV de la invención se solubilizan en un vehículo que contiene (a) un aceite farmacéuticamente aceptable seleccionado de productos de esterificación o poliésteres de glicéridos con ácidos grasos de aceites vegetales de longitud de cadena C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, y (b) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable seleccionado de ésteres de oleato y laurato de un polialcohol copolimerizado con óxido de etileno. Los vehículos particularmente preferidos contienen Labrafill como el aceite y Tween 20 ó Tween 80 como el tensioactivo.

20 Las composiciones anti-RSV de la invención también pueden estar suspendidas en PEG 400 para la administración oral.

A un paciente se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición anti-RSV de la invención. Una dosis típica es de aproximadamente 0,001 a 50 mg, típicamente 0,5 a 30 mg, preferiblemente 1 a 20 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal, según la actividad de la composición específica, la edad, el peso y las condiciones del sujeto a tratar, el tipo y la gravedad de la enfermedad y la frecuencia y la ruta de administración. Preferiblemente, las cantidades de dosificación diarias son de 5 mg a 2 g de ingrediente activo.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Sin embargo, no limitan la invención de ninguna manera. A este respecto, es importante comprender que los ensayos particulares usados en la sección de ejemplos están diseñados sólo para proporcionar una indicación de actividad antivírica. Hay muchos ensayos disponibles para determinar la actividad de compuestos dados contra el RSV, y un resultado negativo de un ensayo cualquiera particular no es por lo tanto determinante.

### 35 Ejemplos

Compuesto intermedio 1

40 *Ácido 2-cloro-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico*

Se calentó a 100°C durante 18 h una mezcla de ácido 4-amino-2-clorobenzoico (172 mg) y etenosulfonil-eteno (0,15 mL) en agua (3 mL) que contenía carbonato de sodio (212 mg). Se permitió que la mezcla enfriara y se acidificó con HCl 2N. El precipitado blanco apagado se recogió y se secó (263 mg).

45 LC/MS TR = 4,09 min, ES-288,290.

Compuesto intermedio 2

50 *Ácido 2-cloro-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico*

Se calentó a 100°C durante 18 h una mezcla de ácido 5-amino-2-clorobenzoico (172 mg) y etenosulfonil-eteno (0,15 mL) en agua (3 mL). Se permitió que la mezcla enfriara y se extrajo con diclorometano. Los extractos secos se evaporaron para dar un sólido marrón pálido (265 mg).

55 LC/MS TR = 4,13 min, ES-288,290.

60 Compuesto intermedio 3

*Ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotínico*

Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 1, excepto que se usó el ácido 2-amino-nicotínico (138 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco apagado (93 mg).

65

## ES 2 331 479 T3

### Compuesto intermedio 4

#### *Ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-3-metil-benzoico*

5 Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 2, excepto que se usó el ácido 2-amino-3-metil-benzoico (302 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido marrón pálido (486 mg).

### Compuesto intermedio 5

10

#### *Ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-4-metil-benzoico*

15 Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 2, excepto que se usó el ácido 2-amino-4-metil-benzoico (302 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido marrón (430 mg).

### Compuesto intermedio 6

20 *Ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-benzoico*

Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 2, excepto que se usó el ácido 2-amino-6-metil-benzoico (302 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido marrón (490 mg).

25

### Compuesto intermedio 7

#### *Ácido 3-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benzoico*

30 Se calentó a reflujo durante 2 h una disolución de ácido 3-clorosulfonyl-benzoico (89 mg), 4-dimetilamino-piridina (cantidad catalítica) y N-metilpiperazina (0,045 mL) en diclorometano (10 mL). A continuación, el disolvente se evaporó y el material bruto se usó sin purificación o caracterización en la siguiente etapa sintética.

35 Compuesto intermedio 8

#### *Ácido 3-piperidina-1-sulfonyl-benzoico*

40 Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 7, excepto que se usó piperidina como el nucleófilo. Como para el compuesto intermedio 7, el material se usó bruto.

### Compuesto intermedio 9

45

#### *Ácido 3-(morfolina-4-sulfonyl)-benzoico*

Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 7, excepto que se usó morfolina como el nucleófilo. Como para el compuesto intermedio 7, el material se usó bruto.

50

### Compuesto intermedio 10

#### *Ácido 2-cloro-6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico*

55

Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 2, excepto que se usó el ácido 2-amino-6-cloro-benzoico (343 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido color ante (405 mg).

60 Compuesto intermedio 11

#### *Ácido 5-cloro-2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico*

65 Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 2, excepto que se usó el ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (200 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (233 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,25 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 7,31 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H).

## ES 2 331 479 T3

LC/MS TR = 4,66 min, encontrado ES<sup>+</sup> 290,292.

Compuesto intermedio 12

*Ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-fluoro-benzoico*

Este material se preparó como se describió para el compuesto intermedio 2, excepto que se usó el ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico (200 mg). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (310 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,28 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 7,33-7,56 (m, 3H).

LC/MS TR = 4,28 min, encontrado ES<sup>+</sup> 272.

Compuesto intermedio 13

*Ácido 4-fluoro-2-tiomorfolin-4-il-benzoico*

Una mezcla de ácido 2,4-difluoro-benzoico (0,5 g), tiomorfolina (0,22 mL) y trietilamina (0,88 mL) en acetonitrilo (2 mL) se calentó a 200°C en un reactor de microondas durante 20 min. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica secada se evaporó y a continuación se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución con diclorometano seguida por un gradiente de diclorometano:etanol:amoníaco 0,880; 800:8:1 a 200:8:1 dio el material del título se aisló como un sólido blanco (292 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,81 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,95 (m, 1H).

Compuesto intermedio 14

*Ácido 2-(1,1-dioxo-4-oxi-1λ6-tiomorfolin-4-il)-4-fluoro-benzoico*

Se agitaron a temperatura ambiente durante 6 h el compuesto intermedio 11 (262 mg) y peroximonosulfato de potasio (1,34 g) en metanol (5 mL) y agua (2,5 mL). El precipitado formado se recogió por filtración y luego se disolvió en una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La acidificación a pH 3 con HCl 1M condujo a la formación de un precipitado blanco (194 mg) que se recogió y secó.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,2-3,48 (brm, 4H), 3,59 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,85 (m, 1H).

Compuesto intermedio 15

*Ácido 6-Cloro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida*

Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h una mezcla de 3-amino-5-fenil-1,3-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (1 g), hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,51 g), trietilamina (0,83 mL) y ácido 6-cloro-nicotínico (0,63 g) en DMF seca (20 mL). A continuación, se añadió agua (200 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. El precipitado incoloro se recogió por filtración y se secó (1,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 5,50 (d, 1H), 7,28-7,71 (m, 10H), 8,42 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,99 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

LC/MS TR = 4,96 min, encontrado ES<sup>+</sup> 391,393.

Compuesto intermedio 16

*Tiomorfolina-1,1-dióxido*

Se agitaron conjuntamente en DCM a temperatura ambiente durante 2 h, 9,98 g de tiomorfolina y 14,8 g de anhídrido tríflico. A continuación, la reacción se repartió entre K<sub>2</sub>CO<sub>3(ac)</sub> 1M y DCM. La capa orgánica se separó y secó pasándola a través de una frita hidrófoba y luego se concentró a vacío. Se agitaron 13,82 g del aceite resultante con 85,2 g de oxona en 50 mL de metanol y 50 mL de agua durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se filtró y se lavó con metanol y el filtrado se concentró. A continuación, éste se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se lavó 3 veces con EtOAc. A continuación, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir un sólido blanco. A continuación, éste se agitó a temperatura ambiente con 40 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 80 mL de metanol durante 18 h. A continuación, el metanol se separó a vacío y los restos se repartieron entre

## ES 2 331 479 T3

DCM y  $K_2CO_{3(ac)}$  sat. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título, 3,51 g.

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1,54 (s, 1H), 2,93-2,97 (m, 4H), 3,24-3,28 (m, 4H).

5

Compuesto intermedio 17

*Éster etílico del ácido 5-[(2-metanosulfonyl-etil)-metil-amino]-metil]-furan-2-carboxílico*

10

Se agitaron a temperatura ambiente durante 5 días en atmósfera de nitrógeno 0,5 g de éster etílico del ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico y 20 mL de disolución de metilamina 2M. A continuación, la disolución se concentró y purificó por SPE. El aceite resultante se calentó a 200°C en un microondas con 0,2 mL de metanosulfonyl-eteno en 3 mL de acetonitrilo durante 1 h. La disolución se concentró y purificó por cromatografía para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

15

LC/MS TR = 3,55 min, encontrado  $ES^+$  290.

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1,29 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,06-2,99 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 6,28 (d, 1H), 7,04 (s, 1H).

20

Compuesto intermedio 18

*Ácido 5-dimetilaminometil-furan-2-carboxílico*

25

Se añadieron 0,16 mL de una disolución 2M de dimetilamina a una suspensión agitada de 19,2 mg de hidruro de sodio en 2 mL de DMF en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una disolución del éster etílico del ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico en 2 mL de DMF en un período de 30 min. A continuación, la reacción se agitó durante 2 días. A continuación, el disolvente se separó a vacío y se añadieron 5 mL de EtOH y 0,35 mL de NaOH 2M y se agitó a 80°C durante 40 min. Tras retornar, la reacción se acidificó por debajo de pH 5,0 y el disolvente se separó a vacío para producir el compuesto del título para ser hidrolizado y luego usado bruto en la siguiente etapa.

30

35

Los compuestos intermedios 19-24 se prepararon de manera análoga y se usaron sin caracterización en la siguiente etapa sintética.

40

Compuesto intermedio 19

*Ácido 5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico*

45

Compuesto intermedio 20

*Ácido 5-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico*

50

Compuesto intermedio 21

*Ácido 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico*

55

Compuesto intermedio 22

*Ácido 5-(piperidin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico*

60

Compuesto intermedio 23

*Ácido 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico*

65

## ES 2 331 479 T3

### Compuesto intermedio 24

#### *Ácido 3-ciclopropil-1,3-dihidro[4,5-b]piridin-2-ona*

5 Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de 2-cloro-3-nitro-piridina (2 g), ciclopropilamina (1,13 mL) y carbonato de potasio (3,48 g) en acetonitrilo (30 mL). A continuación, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos secados se evaporaron dando un sólido amarillo vivo (2,1 g).

10 A continuación, este material se hidrogenó a presión atmosférica en etanol (150 mL) con un catalizador de paladio sobre carbono (10%, 100 mg). Cuando hubo cesado la absorción de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de celite y se evaporó dando una goma oscura (1,7 g). A continuación, este material se disolvió en THF seco (40 mL) y se trató con carbonil diimidazol (2,2 g) a reflujo durante 2,5 h. A continuación, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico secado se evaporó dejando una goma oscura, la cual se cristalizó en acetato de etilo/gasolina dando un sólido incoloro (1,2 g).

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 0,97-1,04 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 10,95 (brs, 1H).

### Compuesto intermedio 25

#### *Éster metílico del ácido 2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico*

25 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de éster metílico del ácido 2-clorometil-furan-3-carboxílico (100 mg) y morfolina (0,08 mL) en acetonitrilo (4 mL). A continuación, la mezcla se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica secada se evaporó dando un aceite amarillo (75 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,57 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

### Compuesto intermedio 26

#### *Éster metílico del ácido 3-morfolin-4-ilmetil-benzoico*

35 Este material se preparó como el compuesto intermedio 25. El producto fue un aceite incoloro (210 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,43 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 7,39 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,93 (dt, 1H), 7,99 (brs, 1H).

### Compuesto intermedio 27

#### *Éster metílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-carboxílico*

45 Se agitaron y calentaron a 85°C durante 5 h el Éster metílico del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (200 mg), N-bromosuccinimida (252 mg) y peróxido de benzoilo (30 mg) en cloroformo seco (4 mL). La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se trató con morfolina (0,27 mL). Se continuó la agitación durante 20 h y la mezcla se repartió a continuación entre agua y diclorometano. El extracto orgánico secado se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución con diclorometano seguida por diclorometano:etanol:amoníaco 0,880, 200:8:1, dio un aceite incoloro (50 mg).

50 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,46 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,55 (s, 1H).

55 Los compuestos intermedios 28-30 se prepararon mediante un método análogo al del compuesto intermedio 25.

### Compuesto intermedio 28

#### *Éster metílico del ácido 3-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico*

Este compuesto se aisló como un aceite amarillo (189 mg).

65 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,45 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

## ES 2 331 479 T3

Compuesto intermedio 29

*Éster metílico del ácido 3-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico*

5 Este compuesto se aisló como un aceite amarillo (197 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,50 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,64 (d, 1H).

10 Compuesto intermedio 30

*Éster metílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico*

15 Este compuesto se aisló como un aceite amarillo (214 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,44 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,36 (d, 1H).

20 Los compuestos intermedios 25-30 se hidrolizaron a los correspondientes ácidos carboxílicos antes de usarlos en la etapa de condensación final de la secuencia sintética.

Compuesto intermedio 31

25 *Ácido 4-fluoro-2-morfolin-4-il-benzoico*

Se calentaron en un microondas a 200°C durante 15 min ácido 2,4-difluoro-benzoico (50 mg) y morfolina (0,03 mL) en acetonitrilo (0,5 mL). El disolvente se evaporó dejando una goma oscura la cual se usó sin purificación en la siguiente etapa sintética.

30

Compuesto intermedio 32

35 *Ácido 4-fluoro-2-piperidin-1-il-benzoico*

Éste se preparó mediante un procedimiento análogo al del compuesto intermedio 31.

40 Los compuestos intermedios 33-35 se prepararon mediante un procedimiento análogo al del compuesto intermedio 31, excepto que se usó ácido 2-fluoro-4-trifluorometil-benzoico.

Compuesto intermedio 33

45 *Ácido 2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzoico*

Compuesto intermedio 34

50 *Ácido 2-piperidin-1-il-4-trifluorometil-benzoico*

Compuesto intermedio 35

55 *Ácido 2-morfolin-1-il-4-trifluorometil-benzoico*

Los compuestos intermedios 36 y 37 se prepararon mediante un procedimiento análogo al del compuesto intermedio 31, excepto que se usó ácido 2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico.

60

Compuesto intermedio 36

*Ácido 2-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzoico*

65

## ES 2 331 479 T3

Compuesto intermedio 37

*Ácido 2-morfolin-1-il-5-trifluorometil-benzoico*

5 Los compuestos intermedios 38 y 39 se prepararon mediante un procedimiento análogo al del compuesto intermedio 31, excepto que se usó ácido 4-ciano-2-fluoro-benzoico.

10 Compuesto intermedio 38

*Ácido 4-ciano-2-pirrolidin-1-il-benzoico*

15 Compuesto intermedio 39

*Ácido 4-ciano-2-piperidin-1-il-benzoico*

20 Ejemplo 1

*6-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida*

25 Se calentaron en un reactor de microondas a 200°C durante 10 min el compuesto 15 (50 mg) y N-metilpiperazina (0,022 mL) en acetonitrilo (1 mL) que contenía trietilamina (0,027 mL). La mezcla se repartió a continuación entre agua y diclorometano. La capa orgánica secada se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución en gradiente con metanol al 5-10% en diclorometano dio un sólido incoloro (10 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,28 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,32-7,72 (m, 10H), 8,20 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,42 (d, 1H), 10,94 (s, 1H).

TR = 3,94 min, ES+ 455.

35 Ejemplo 2

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico*

40 Este material se preparó como en el ejemplo 1, excepto que se usó piperidina como el nucleófilo. El producto fue un sólido incoloro (15 mg).

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 1,54-1,63 (brm, 6H), 3,65 (m, 4H), 5,48 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,25-7,65 (m, 10H), 8,11 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,32 (d, 1H).

TR = 4,54 min, ES+ 440.

Ejemplo 3

50 *(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il-benzamida*

55 Se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h (S)-3-amino-5-fenil-1,3-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (100 mg), hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (150 mg), ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (102 mg) y trietilamina (0,083 mL) en DMF seca (1 mL). A continuación, se añadió agua (10 mL) y se continuó la agitación durante 10 min. El precipitado incoloro se recogió por filtración y a continuación se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica secada se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución con acetato de etilo:gasolina 1:1 dio el compuesto del título como un sólido incoloro (140 mg).

60 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,49 (brs, 8H), 5,48 (d, 1H), 7,31-7,95 (m, 13H), 10,86 (d, 1H), 11,18 (s, 1H).

Ejemplo 4

65 *(S)-2-Cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-benzoico (86 mg). El compuesto del título fue un sólido incoloro (112 mg).

## ES 2 331 479 T3

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 3,21 (m, 4H), 3,70 (t, 4H), 5,36 (d, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,21-7,66 (m, 10H), 9,21 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 5

*(S)-2-(1,1-Dioxo-4-oxi-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-4-fluoro-(2-oxo-5-fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il-benzamida*

10 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-4-oxi-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (compuesto intermedio 14, 30 mg). El compuesto del título fue un sólido incoloro (29 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 3,32-3,98 (m, 8H), 5,34 (d, 1H), 6,99 (dt, 1H), 7,16-7,65 (m, 11H), 9,51 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).

15

TR = 5,09 min, ES+ 523.

### Ejemplo 6

20

*(S)-5-Cloro-2-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

25 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-cloro-2-(1,1-dioxo-4-oxi-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (compuesto intermedio 11, 58 mg). El compuesto del título fue un sólido incoloro (70 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 3,54 (s, 8H), 5,53 (d, 1H), 7,37-7,75 (m, 11H), 7,90 (d, 1H), 10,84 (d, 1H), 11,24 (s, 1H).

30

TR = 5,38 min, ES+ 523,525.

### Ejemplo 7

35

*(S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-5-fluoro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-fluoro-2-(1,1-dioxo-4-oxi-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (compuesto intermedio 12, 54 mg). El compuesto del título fue un sólido incoloro (70 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 3,49 (m, 8H), 5,47 (d, 1H), 7,34-7,69 (m, 12H), 11,12 (d, 1H), 11,20 (s, 1H).

TR = 5,19 min, ES+ 507.

### 45 Ejemplo 8

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico*

50 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 21). El compuesto del título fue un sólido incoloro (15 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,23 (s, 3H), 2,43-2,51 (m, 8H), 3,56 (s, 2H), 5,65 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 7,05-7,51 (m, 11H), 7,92 (d, 1H).

55

TR = 4,10 min, ES+ 458.

### Ejemplo 9

60

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-pirrolidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico*

65 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 23). El compuesto del título fue un sólido incoloro (52 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 1,76-1,77 (m, 4H), 2,60-2,62 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,05-7,50 (m, 10H), 7,98 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

## ES 2 331 479 T3

TR = 4,09 min, ES+ 403.

### Ejemplo 10

5  
10 *(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-piperidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-(piperidin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 22). El compuesto del título fue un sólido incoloro (21 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1,36-1,45 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 5,65 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,06-5,52 (m, 10H), 7,81-7,89 (m, 1H), 7,96 (d, 1H).

15 TR = 4,16 min, ES+ 403.

### Ejemplo 11

20 *(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-dimetilaminometil-furan-2-carboxílico*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-dimetilaminometil)-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 18). El compuesto del título fue un sólido incoloro (5 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,35 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 5,56 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,48-7,85 (m, 10H), 9,1 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).

30 TR = 4,09 min, ES+ 403.

### Ejemplo 12

35 *(S)-4-Fluoro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-piperidin-1-il-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-dimetilaminometil-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 18). El compuesto del título fue un sólido incoloro (5 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 1,62-1,67 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 4H), 3,08-3,16 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 7,15-7,79 (m, 11H), 8,10-8,13 (m, 1H), 11,08 (s y d, 2H).

TR = 6,02 min, ES+ 457.

### Ejemplo 13

45 *(S)-4-Fluoro-2-morfolino-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 4-fluoro-2-morfolin-4-il-benzoico (compuesto intermedio 31). El compuesto del título fue un sólido incoloro (19 mg).

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,94-3,00 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 6,98-7,85 (m, 12H), 10,52 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

55 TR = 5,34 min, ES+ 459.

### Ejemplo 14

60 *(S)-4-Ciano-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 4-ciano-2-pirrolidin-1-il-benzoico (compuesto intermedio 38). El compuesto del título fue un sólido incoloro (13 mg).

65 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 1,87 (brs, 4H), 3,29 (brs, 4H), 5,37 (d, 1H), 7,01-7,65 (m, 12H), 9,60 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

TR = 5,45 min, ES+ 450.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 15

*(S)-4-Ciano-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-piperidina-1-il-benzamida*

5 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 4-ciano-2-piperidin-1-il-benzoico (compuesto intermedio 39). El compuesto del título fue un sólido incoloro (27 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 1,32-1,36 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 4H), 2,81-2,89 (m, 4H), 5,25 (d, 1H), 7,10-7,83 (m, 12H), 10,70 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

10

TR = 5,88 min, ES+ 464.

### Ejemplo 16

15

*(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio 33). El compuesto del título fue un sólido incoloro (5 mg).

20

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 1,89-1,92 (brs, 4H), 3,29-3,32 (brs, 4H), 5,40 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,24-7,67 (m, 10H), 9,56 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

25

TR = 5,91 min, ES+ 493.

### Ejemplo 17

30

*(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-piperidin-1-il-4-trifluorometil-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-piperidin-1-il-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio 34). El compuesto del título fue un sólido incoloro (14 mg).

35

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 1,53-1,57 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 4H), 3,00-3,14 (m, 4H), 5,46 (d, 1H), 7,30-7,72 (m, 11H), 8,09 (d, 1H), 10,98 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

TR = 6,39 min, ES+ 507.

### Ejemplo 18

40

*(S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-morfolin-1-il-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio 35). El compuesto del título fue un sólido incoloro (14 mg).

45

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,18-3,24 (m, 4H), 3,90-3,96 (m, 4H), 5,52 (d, 1H), 7,36-8,10 (m, 12H), 10,59 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

50

TR = 5,72 min, ES+ 509.

### Ejemplo 19

55

*(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio 36). El compuesto del título fue un sólido incoloro (8 mg).

60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,00-2,02 (brs, 4H), 3,40-3,43 (brs, 4H), 5,48 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,34-7,74 (m, 11H), 9,71 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).

TR = 5,84 min, ES+ 493.

65

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 20

*(S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida*

5 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-morfolin-1-il-5-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio 37). El compuesto del título fue un sólido incoloro (19 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,13-3,18 (m, 4H), 3,85-3,90 (m, 4H), 5,46 (d, 1H), 7,30-7,69 (m, 10H), 7,88 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 10,37 (d, 1H), 11,04 (s, 1H).

10

TR = 5,72 min, ES+ 509.

### Ejemplo 21

15

*(S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-morfolin-4-il-nicotínico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (45 mg).

20

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,30-3,36 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 5,45 (d, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,19-7,71 (m, 9H), 8,07 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 10,00 (d, 1H), 11,05 (s, 1H).

25

TR = 4,86 min, ES+ 442.

### Ejemplo 22

30

*(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotínico (compuesto intermedio 3). El compuesto del título fue un sólido incoloro (10 mg).

35

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,25 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,75-3,88 (m, 4H), 5,47 (d, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 7,28-7,67 (m, 8H), 8,24-8,38 (m, 3H), 9,56 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

TR = 4,43 min, ES+ 508.

### Ejemplo 23

*(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-3-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

45 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-3-metil-benzoico (compuesto intermedio 4). El compuesto del título fue un sólido incoloro (65 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,36 (s, 3H), 3,24 (brs, 4H), 3,49 (brs, 4H), 5,43 (d, 1H), 7,11-7,68 (m, 12H), 9,61 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

50

TR = 5,04 min, ES+ 503.

### Ejemplo 24

55

*(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-4-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-3-metil-benzoico (compuesto intermedio 5). El compuesto del título fue un sólido incoloro (72 mg).

60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,39 (s, 3H), 3,44-3,54 (brm, 8H), 5,46 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,31-7,69 (m, 10H), 7,86 (s, 1H), 10,94 (d, 1H), 11,17 (s, 1H).

65

TR = 5,20 min, ES+ 503.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 25

*(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

5

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-benzoico (compuesto intermedio 6). El compuesto del título fue un sólido incoloro (32 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,27 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 4H), 3,41-3,43 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,25-7,68 (m, 10H), 9,44 (d, 1H), 10,96 (s, 1H).

10

TR = 5,03 min, ES+ 503.

### 15 Ejemplo 26

*(S)-2-Cloro-6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

20 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-cloro-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (compuesto intermedio 10). El compuesto del título fue un sólido incoloro (51 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,43-3,47 (m, 4H), 3,59-3,61 (m, 4H), 5,63 (d, 1H), 7,39-7,83 (m, 12H), 9,86 (d, 1H), 11,14 (s, 1H).

25

TR = 5,07 min, ES+ 523, 525.

### Ejemplo 27

30

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridina-1-carboxílico*

35 Se agitaron a temperatura ambiente en diclorometano (3 mL) durante 1 h, 3-ciclopropil-1,3-dihidro[4,5-b]piridin-2-ona (compuesto intermedio 24, 35 mg), trietilamina (0,028 mL) y trifosgeno (20 mg). A continuación se añadió (S)-3-amino-5-fenil-1,3-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (50 mg) y la agitación se continuó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución con diclorometano:etanol:amoníaco 0,880, 200:8:1, dio un sólido incoloro (3 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 0,88-1,09 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,06-7,71 (m, 10H), 8,08 (m, 2H), 9,94 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).

TR = 4,90 min, ES+ 453.

45

### Ejemplo 28

*(S)-3-(4-Metil-piperazina-1-sulfonyl)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

50 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 3-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benzoico (compuesto intermedio 7). El compuesto del título fue un sólido amarillo pálido (23 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,19 (s, 3H), 2,39-2,43 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 4H), 5,68 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,32-7,83 (m, 8H), 8,08-8,11 (m, 2H), 8,28-8,29 (m, 1H).

55

TR = 4,25 min, ES+ 518.

### Ejemplo 29

60

*(S)-4-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 4-(4-metil-piperazina-1-il)-benzoico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (46 mg).

65

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,30 (s, 3H), 2,50-2,54 (m, 4H), 3,26-3,30 (m, 4H), 5,70 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,17-7,50 (m, 8H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,25-8,40 (m, 1H).

## ES 2 331 479 T3

TR = 4,16 min, ES+ 454.

### Ejemplo 30

(*S*)-*N*-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-il)-3-(piperidina-1-sulfonil)-benzamida

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 3-piperidina-1-sulfonil-benzoico (compuesto intermedio 8). El compuesto del título fue un sólido incoloro (35 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1,35-1,38 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 4H), 2,91-2,99 (m, 4H), 5,70 (d, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,31-7,84 (m, 7H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,28-8,29 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

TR = 5,47 min, ES+ 503.

### Ejemplo 31

(*S*)-3-(Morfolina-4-sulfonil)-*N*-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-il)-benzamida

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 3-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico (compuesto intermedio 9). El compuesto del título fue un sólido incoloro (29 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,97-3,00 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 4H), 5,68 (d, 1H), 7,10-8,18 (m, 13H), 8,29-8,31 (m, 2H).

TR = 5,06 min, ES+ 505.

### Ejemplo 32

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (*S*)-5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 19). El compuesto del título fue un sólido incoloro (35 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,46-2,49 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,66-3,70 (m, 4H), 5,65 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,06-7,51 (m, 10H), 7,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

TR = 4,28 min, ES+ 445.

### Ejemplo 33

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (*S*)-5-hidroximetil-furan-2-carboxílico

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó el producto de hidrólisis del éster etílico del ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (48 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2,78 (s, 1H), 4,55-4,56 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,15-7,49 (m, 7H), 8,10 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

TR = 4,54 min, ES+ 376.

### Ejemplo 34

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (*S*)-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 20). El compuesto del título fue un sólido incoloro (192 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 3,00-3,10 (m, 8H), 3,68 (s, 2H), 5,65 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 7,06-7,50 (m, 10H), 7,95 (d, 1H), 8,08-8,16 (s, 1H).

TR = 4,65 min, ES+ 493.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 35

*(S)-2-Cloro-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

5

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-cloro-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (compuesto intermedio 1). El compuesto del título fue un sólido incoloro (41 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,15 (brs, 4H), 3,92 (brs, 4H), 5,41 (d, 1H), 7,10-7,68 (m, 12H), 9,26 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

10

TR = 4,70 min, ES+ 523, 525.

### Ejemplo 36

15

*(S)-2-Cloro-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

20

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-cloro-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (compuesto intermedio 2). El compuesto del título fue un sólido incoloro (69 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,14 (brs, 4H), 3,81 (brs, 4H), 5,37 (d, 1H), 7,08-7,63 (m, 12H), 9,56 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

25

TR = 4,76 min, ES+ 523, 525.

### Ejemplo 37

30

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-[(2-metanosulfonyl-etil)-metil-amino]-metil-furan-2-carboxílico*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó el éster etílico del ácido 5-[(2-metanosulfonyl-etil)-metil-amino]-metil-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 17). El compuesto del título fue un sólido incoloro (87 mg).

35

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,05 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 5,21 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,05-7,39 (m, 9H), 7,50 (td, 1H), 8,77 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

40

TR = 4,78 min, ES+ 495.

### Ejemplo 38

45

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (55 mg).

50

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 5,64 (d, 1H), 7,48-7,86 (m, 10H), 8,66 (dt, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,47 (d, 1H), 11,28 (s, 1H).

TR = 4,70 min, ES+ 440.

### Ejemplo 39

60

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (54 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 5,36 (d, 1H), 7,19-7,58 (m, 9H), 7,96 (dd, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,69 (dd, 2H), 9,02 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

65

TR = 4,69 min, ES+ 440.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 40

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-carboxílico*

5

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-carboxílico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (67 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,56 (s, 3H), 5,25 (d, 1H), 7,10-7,49 (m, 9H), 8,58-8,63 (s+dd, 2H), 9,16 (d, 1H), 9,38 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

10

TR = 4,28 min, ES+ 455.

### 15 Ejemplo 41

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico*

20 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico (compuesto intermedio 25). El compuesto del título fue un sólido incoloro (24 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,58 (brm, 4H), 3,67 (brm, 4H), 3,91 (s, 2H), 5,45 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,33-7,75 (m, 10H), 10,95 (s, 1H), 11,01 (d, 1H).

25

TR = 5,04 min, ES+ 445.

### Ejemplo 42

30

*(S)-3-Morfolin-4-ilmetil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 3-morfolin-4-ilmetil-benzoico (compuesto intermedio 26). El compuesto del título fue un sólido incoloro (24 mg).

35

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,39 (brm, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,60 (brm, 4H), 5,51 (d, 1H), 7,28-7,71 (m, 11H), 7,93 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

40

TR = 4,86 min, ES+ 455.

### Ejemplo 43

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-carboxílico*

45

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-carboxílico (compuesto intermedio 27). El compuesto del título fue un sólido incoloro (11 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,93 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,66 (brs, 2H), 5,26 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,13-7,38 (m, 9H), 9,17 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

50

TR = 4,75 min, ES+ 446.

55

### Ejemplo 44

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico*

60

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 3-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico (compuesto intermedio 28). El compuesto del título fue un sólido incoloro (20 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 2,52 (brm, 4H), 3,62 (brs, 4H), 3,67 (m, 2H), 5,39 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,25-7,71 (m, 9H), 7,84 (d, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,34 (d, 1H).

65

TR = 4,96 min, ES+ 445.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 45

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico*

5 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (32 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 5,58 (d, 1H), 7,37-7,77 (m, 10H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 11,03 (s, 1H).

10

TR = 4,91 min, ES+ 439.

### Ejemplo 46

15

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-4-(morfolin-4-sulfonil)-furan-3-carboxílico*

20 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 2-metil-4-(morfolin-4-sulfonil)-furan-3-carboxílico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (75 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 2,77 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 5,60 (d, 1H), 7,43-7,83 (m, 9H), 8,23 (s, 1H), 9,68 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).

25

TR = 4,90 min, ES+ 509.

### Ejemplo 47

30

*(S)-6-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida*

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 6-morfolin-4-nicotínico. El compuesto del título fue un sólido incoloro (28 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 3,58-3,61 (m, 4H), 3,70-3,73 (m, 4H), 5,51 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,24-7,71 (m, 9H), 8,19 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,39 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

TR = 4,59 min, ES+ 442.

40

### Ejemplo 48

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico*

45

Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 3-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico (compuesto intermedio 29). El compuesto del título fue un sólido incoloro (34 mg).

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 2,43 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 5,45 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,24-7,70 (m, 9H), 8,05 (d, 1H), 9,54 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

TR = 5,02 min, ES+ 461.

### Ejemplo 49

*(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico*

60 Este material se preparó como en el ejemplo 3, excepto que se usó ácido 5-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico (compuesto intermedio 30). El compuesto del título fue un sólido incoloro (41 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO,  $\delta$ ) 2,28 (brm, 4H), 3,38 (brm, 4H), 3,56 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,04-7,44 (m, 9H), 7,52 (d, 1H), 10,68 (s, 1H), 11,82 (d, 1H).

65

TR = 5,33 min, ES+ 461.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 50

#### *2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida*

5 Este material se preparó como en para el compuesto intermedio 15, excepto que se usó ácido 2-morfolin-4-il-benzoico (49 mg). El compuesto del título fue un sólido incoloro (33 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 3,01-3,12 (m, 4H), 3,86-3,93 (m, 4H), 5,44 (d, 1H), 7,21-7,71 (m, 12H), 7,93 (dd, 1H), 10,99 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

10

TR = 5,47 min, ES+ 441.

### Ejemplo 51

15

#### *(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida del ácido (S)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico*

Se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h, (S)-3-amino-5-fenil-1,3-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (60 mg), trietilamina (0,037 mL) y cloruro de 5-fenil-oxazol-4-carbonilo (50 mg) en THF (3 mL). A continuación, la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica secada se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución con diclorometano:etanol:amoníaco 0,880, 400:8:1, dio el compuesto del título como un sólido incoloro (42 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 5,40 (d, 1H), 7,27-7,70 (m, 12H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 11,14 (s, 1H).

25

TR = 5,22 min, ES+ 423,49.

### Ejemplo 52

#### *1-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-3-(4-fenoxi-fenil)-urea*

Se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h, 3-amino-5-fenil-1,3-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (30 mg) y 1-isocianato-4-fenoxi-benceno (0,022 mL) en THF seco (4 mL). A continuación, la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica secada se evaporó y el residuo se trituró en diclorometano/éter dietílico dando el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, δ) 5,23 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 7,33-7,58 (m, 13H), 7,71 (dt, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,03 (brs, 1H).

40

TR = 5,57 min, ES+ 463,45.

### Ejemplo 53

#### *1-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-3-(4-fenoxi-fenil)-urea*

Los compuestos dimetilamida del ácido 3-[1-(3-metil-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-sulfónico, 1-metanosulfonil-3-[1-(3-metil-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, bencilamida del ácido 3-[1-(3-metil-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-carboxílico, 5-{3-[1-(3-metanosulfonil-propil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il}-pentanonitrilo, 7-[2-(3-isopropenil-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]-heptanonitrilo, 1-etil-3-[1-(4-hidroxi-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, 1-etil-3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, 1-isopropenil-3-[1-(3-oxo-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, 1-(4-hidroxi-bencil)-3-[1-(3-metil-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, 1-isopropenil-3-[1-(3-metil-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butyl)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]piridin-2-ona y 1-isopropenil-3-(1-propil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]piridina-2-ona se prepararon como se describe en el documento WO00195910.

60

### Ejemplo 54

65 El compuesto {2-[2-(1,2-dihidro-benzotriazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]etil}-dietil-amina se preparó como se describe en el documento WO00004900.

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo 55

El compuesto {2-[2-(3-yodo-2,3-dihidro-indazol-1-ilmetil)-benzimidazol-1-il]etil}-dimetil-amina se preparó como se describe en el documento WO03053344.

5

### Ejemplo 56

El compuesto bis(5-amidino-2-benzimidazolil)-metano se preparó como se describe en el documento US 4.324.794.

10

### Ejemplo 57

El compuesto 2-{2-[1-(2-amino-etil)-piperidin-4-ilamino]-4-metil-benzoimidazol-1-ilmetil}-6-metil-piridin-3-ol se preparó como se describe en el documento WO0100612.

15

### Ejemplo de actividad 1

20

#### *Determinación de la actividad del agente inhibidor sobre la fusión del RSV*

El RSV entra en la célula huésped vía la unión a y la fusión con la membrana de la célula huésped. El efecto de un agente inhibidor sobre el suceso específico de fusión virus-célula puede determinarse cualitativamente usando un sistema de interrupción de fluorescencia.

25

El diseño de este ensayo aprovecha el hecho de que el RSV se enlaza a células a 4°C y a 37°C pero que la fusión sólo puede ocurrir a valores superiores a 18°C.

30

RSV marcado con colorante octadecil rodamina (R18) se preincuba con células Hep-2 sembradas en una placa de 6 pocillos durante 1 hora a 4°C para permitir que se produzca el enlace. El virus no unido se separa lavando la monocapa de células. A continuación, el agente inhibidor se añade a los complejos virus-célula antes de transferir las placas a 37°C durante 1 hora con el fin de inducir la fusión.

35

La fusión virus-célula puede observarse directamente en un microscopio de fluorescencia. La emisión de fluorescencia se interrumpe cuando 2 fluoróforos idénticos están en estrecha proximidad. Tras la fusión del virus marcado con la membrana celular, la distancia entre fluoróforos se acrecienta debido a la extensión del colorante y hay una disminución de la interrupción. Esto se observa como un aumento de la intensidad de la fluorescencia de R18. Por lo tanto, se sigue que la inhibición de la fusión conduciría a una disminución de la fluorescencia de R18 comparada con un testigo sin tratar. Cuando el rendimiento de fluorescencia de R18 en la presencia de agente inhibidor es comparable con el del testigo sin tratar esto sugeriría que el agente inhibidor no estaría ejerciendo sus efectos sobre la proteína de fusión.

40

### Ejemplo de actividad 2

45

#### *Determinación de la actividad del agente inhibidor sobre la replicación del RSV*

Los 60 pocillos internos de las placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos se siembran con células Hep-2 a razón de  $4 \times 10^4$  células/pocillo para estudios de toxicidad y de actividad de los compuestos en 100  $\mu$ L de medio y se incuban a 37°C durante toda la noche o hasta que estén próximos a la confluencia.

50

Las células se infectan con 25  $\mu$ L de disolución de RSV, por ejemplo de la cepa RSS, previamente titulada para matar el 80% de las células. A cada pocillo se añade una disolución 25  $\mu$ M de compuesto de ensayo. La concentración final de DMSO es 0,5%. Se añaden unos 200  $\mu$ L de agua destilada estéril a los pocillos externos de la placa y se incuban a 37°C durante 6 días. Se añaden unos 0,25  $\mu$ L de PMS/mL a la disolución madre de XTT, concentración final de PMS 25  $\mu$ M. Entonces, se añaden 25  $\mu$ L de disolución XTT/PMS calentada a cada pocillo y se incuba durante 1 hora a 37°C.

55

La lectura máxima de la  $DO_{450nm}$  (células testigo sin tratar, sin infectar) corresponde a una inhibición del 100%. La lectura mínima de la  $DO_{450nm}$  (células testigo infectados) corresponde a una inhibición del 0%. Se presenta el  $\log_{10}$  de la concentración frente a la  $DO_{450nm}$  y los valores de  $IC_{50}$  se calculan a partir del valor correspondiente al 50% de la lectura a partir del gráfico o usando un análisis de regresión.

65

## ES 2 331 479 T3

### Ejemplo de actividad 3

#### *Acción sinérgica entre el agente inhibidor de la fusión del RSV y las benzodiazepinas anti-RSV*

5 Se llevaron a cabo experimentos ELISA sobre el efecto combinado de potentes agentes inhibidores de la replicación del RSV tipo benzodiazepinas 2-cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida o (2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 5-(1,1-dioxo-1,2,6-tio-  
10 morfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto A) con un agente inhibidor de la fusión del RSV seleccionado de 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (compuesto B) ó 1-isopropenil-3-(1-propil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona (compuesto B).

#### *Protocolo ELISA*

15 Para demostrar una reducción del antígeno RSV vía conversión del sustrato dihidrocloruro de o-fenileno diamina (OPD) en un producto coloreados se usaron anticuerpos monoclonales de ratón para la fosfoproteína (P), proteínas de la nucleocápsida (N) & fusión (F) de RSV y un anticuerpo secundario anti-ratón de conejo conjugado con peroxidasa de rábano (HRP). Ésta se cuantificó midiendo la densidad óptica (DO).

#### *Método*

25 Este ensayo se montó usando todos los 96 pocillos de placas de 96 pocillos de fondo plano. Los pocillos externos no se sometieron a ningún grado mayor de evaporación que los pocillos internos durante el período de ensayo de 3 días (es decir, no se vio ningún “efecto borde”).

Las placas se montaron un día antes de la adición de los virus y de los compuestos. El ensayo se ejecutó entonces durante 3 días produciéndose el desarrollo ELISA el 4° día.

#### *Día 0*

##### *Montaje de las placas de ensayo*

35 Todos los 96 pocillos de una placa de microtitulación se sembraron con una densidad de  $5 \times 10^3$  células Hep-2/pocillo en 100  $\mu$ L/pocillo de un medio de crecimiento (GM) que consistía en MEM de Dulbecco (DMEM) con glutamax-1, piruvato de sodio, glucosa y piridoxina 1000 mg/L (Invitrogen, número de catálogo 21885-025) y suplementado con FBS al 10% (véase placa 1).

40 En el cultivo de tejido, las células se adhieren al matraz del cultivo tisular y se hicieron crecer a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, hasta una confluencia del 90%.

45 Las monocapas se lavaron con 20 mL de PBS estéril para separar el suero y se trataron con 1 mL de tripsina para desprender las células del matraz.

50 Las células se suspendieron en un pequeño volumen conocido de medio de crecimiento y se contaron usando un hemocitómetro. La suspensión celular se ajustó a la concentración deseada en medio de crecimiento y se añadió a pocillos mediante una pipeta de múltiples canales. Unas sacudidas breves y suaves favorecieron la dispersión de las células más uniformemente a través del pocillo.

#### *Placa 1*

55

células	células	células	células	células	Células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células
células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células	células

60

65

Las placas se mantuvieron sin perturbar a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 h, tiempo durante el cual las células sedimentaron para formar una monocapa celular uniforme.

## ES 2 331 479 T3

Día 1

### *Adición de virus*

5 Un vial congelado de disolución madre de RSV (cepa RSS proporcionada por Virogen Ltd) se separó del congelador o del almacén de nitrógeno líquido a  $-80^{\circ}\text{C}$  y se diluyó hasta una multiplicidad conocida de infección (m.o.i.) en medio de crecimiento.

10 La m.o.i. se calculó mediante titulación previa de la disolución madre de virus (mediante el método del ensayo ELISA) como el aporte de virus requerido para conseguir una ventana de *al menos* 0,8 unidades de DO entre pocillos testigo infectados y sin infectar.

$$15 \quad \text{Multiplicidad de la infección} = \frac{\text{Unidades formadoras de placa por pocillo (pfu/pocillo)}}{\text{Número de células por pocillo}}$$

20 Se añadieron  $50 \mu\text{L}$  de virus diluido a pocillos infectados mediante una pipeta de múltiples canales; se añadieron  $50 \mu\text{L}$  de medio de crecimiento a pocillos testigo con células no infectadas mediante una pipeta de múltiples canales.

Los lados de las placas se marcaron con tiras para identificar las placas en el caso de que comenzaran a separarse las tapas.

25 Las placas se incubaron a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 1 h para permitir la adsorción del virus.

### *Diluciones de los compuestos*

30 El compuesto "A" se tituló horizontalmente a través de la placa y el compuesto "B" se tituló verticalmente hacia abajo de la placa, creando un tablero de cuadros. Los dos compuestos se titularon a diluciones  $\frac{1}{2}$  log o doble a través de (horizontalmente) o hacia abajo (verticalmente) de la placa en la presencia de virus. Cada dilución de compuesto se realizó por duplicado o por triplicado. Para los triplicados, se montaron 3 placas idénticas. Los duplicados se montaron como pocillos duplicados sobre la misma placa. El intervalo de dilución cubrió concentraciones desde justo antes de la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto hasta por debajo de la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto e incluyó un testigo  $0 \mu\text{M}$  para cada compuesto.

35 Los compuestos se prepararon en una placa de microtitulación separada con una graduación 8x en GM que contenía DMSO al 2% (una concentración final de DMSO en el ensayo de 0,5%). A continuación,  $25 \mu\text{L}$  de una serie de dilución de compuesto "A" y  $25 \mu\text{L}$  de una serie de dilución de compuesto "B" se transfirieron a los pocillos apropiados de la placa de ensayo mediante una pipeta de múltiples canales, según el tablero de cuadros trazado.

40 Se añadieron a los pocillos  $25 \mu\text{L}$  de GM (que contenía DMSO al 2%) que recibieron compuesto "A"  $0 \mu\text{M}$  o compuesto "B"  $0 \mu\text{M}$ . A los pocillos que no contenían ningún compuesto se añadieron  $50 \mu\text{L}$  de GM (que contenía DMSO al 2%).

Los pocillos sin tratar infectados con virus sirvieron como testigo de virus (VC); los pocillos sin tratar no infectados sirvieron como testigo de células (CC). La diferencia de absorbancia entre pocillos CC y VC constituye la ventana del ensayo.

50 Las placas se incubaron a  $37^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CO}_2$  al 5%, durante 3 días.

### *Etapa ELISA*

55 Día 4

Los medios se extrajeron de los pocillos directamente en Virkon (disolución al 1% en agua) y las placas se lavaron por inmersión en una caja de plástico que contenía PBS.

60 Se añadieron  $50 \mu\text{L}/\text{pocillo}$  de mezcla de fijación acetona/metanol 75%/25% vol/vol mediante una pipeta de múltiples canales y se dejó durante 3 min.

65 La mezcla de acetona/metanol se desechó de los pocillos en Virkon y los pocillos se lavaron con PBS como anteriormente.

Mediante una pipeta de múltiples canales, se añadieron unos  $200 \mu\text{L}$  por pocillo de disolución bloqueante (Marvel al 2% en PBS que contenía Tween al 0,05%). Las placas se incubaron a  $37^{\circ}\text{C}$  en un incubador orbital durante 60 min.

## ES 2 331 479 T3

La disolución bloqueante se tiró por el fregadero y se añadió un anticuerpo primario diluido directamente a los pocillos (es decir, no se requirió ningún lavado).

5 Anticuerpo monoclonal NCL-RSV3 (Novocastra) de RSV de ratón se diluyó 1/400 en PBS/Marvel al 2%/Tween al 0,05%, y se añadieron 50  $\mu\text{L}$  por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C en un incubador orbital durante 90 min.

El anticuerpo se tiró por el fregadero y las placas se lavaron 4 veces por inmersión en PBS/Tween al 0,05%.

10 Conjugado HRP de conejo anti-ratón DAKO (número de catálogo de DAKO P0260) se diluyó 1/1000 en PBS/Marvel al 2%/Tween al 0,05%, y se añadieron 50  $\mu\text{L}$  por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C en un incubador orbital durante 60 min.

El anticuerpo se tiró por el fregadero y las placas se lavaron 6 veces por inmersión en PBS/Tween al 0,05%.

15 Se preparó sustrato (SigmaFast OPD) antes de disolver 1 comprimido de urea en 20 mL de agua. Se añadió un comprimido OPD a la disolución de urea justo antes de su uso (NB. OPD era sensible a la luz) y para mezclar se agitó creando un vórtice. Se añadieron 50  $\mu\text{L}$  de sustrato por pocillo.

20 La reacción se paró por adición de 25  $\mu\text{L}$ /pocillo de ácido sulfúrico al 20% una vez que se hubo desarrollado suficiente color pero mientras que el color de fondo del testigo celular era aún bajo (~ 5 minutos).

Las placas se leyeron en un espectrofotómetro SpectraMax (dispositivos Moleculares) a una longitud de onda de 490 nm y se usó el paquete informático SOFTmax Pro.

25 Los pocillos se vaciaron, se lavaron con agua corriente y las monocapas se tiñeron con 50  $\mu\text{L}$ /pocillo de violeta de cristal al 2% en metanol 20%/agua durante al menos 1 hora. A continuación, los pocillos se lavaron y se secaron al aire y las monocapas se examinaron al microscopio para buscar indicaciones de toxicidad celular.

### 30 *Resultados*

Los archivos de datos de SOFTmax se exportaron a Excel. En la manipulación de los datos se usaron plantillas de Excel escritas en el propio laboratorio para representar gráficamente las curvas dosis respuesta y calcular los valores de la  $\text{IC}_{50}$  a partir de las curvas obtenidas.

35 Todos los pocillos replicados se promediaron. La ventana de ensayo se calculó sustrayendo el testigo celular (CC) promediado del testigo virus (VC) promediado. Para cada compuesto, el CC promediado se sustrajo de los valores promedio de cada punto de concentración. A continuación, el % de testigo se calculó para cada punto de concentración como un porcentaje de la ventana. El % de testigo se representó frente a la concentración de compuesto. Se ajustó una línea recta a la curva y para calcular la  $\text{IC}_{50}$  se usaron las funciones pendiente y ordenada en el origen.

40 La  $\text{IC}_{50}$  del compuesto "A" se calculó para cada concentración subordinada de compuesto "B". Similarmente, la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto "B" se calculó para cada concentración subordinada de compuesto "A".

### 45 Ejemplo 3a

50 *2-Cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida (compuesto A) en combinación con 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (compuesto B)*

El compuesto A tiene una  $\text{IC}_{50}$  ELISA de 1,6  $\mu\text{M}$  frente a la cepa RSS de RSV.

El compuesto B tiene una  $\text{IC}_{50}$  ELISA de 0,015  $\mu\text{M}$  frente a la cepa RSS de RSV.

55 En combinación, a concentraciones del compuesto A inferiores a su  $\text{IC}_{50}$ , la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto B se reduce de 0,15  $\mu\text{M}$  a al menos 0,003  $\mu\text{M}$  (una disminución de 5 veces). A concentraciones del compuesto B inferiores a su  $\text{IC}_{50}$ , la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto A se reduce de 1,6  $\mu\text{M}$  a al menos 1  $\mu\text{M}$  (una disminución de 1,6 veces).

### 60 Ejemplo 3b

65 *(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 5-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto A) en combinación con 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (compuesto B)*

El compuesto A tiene una  $\text{IC}_{50}$  ELISA de 3,5  $\mu\text{M}$  frente a la cepa RSS de RSV.

## ES 2 331 479 T3

El compuesto B tiene una IC50 ELISA de 0,06  $\mu\text{M}$  frente a la cepa RSS de RSV.

En combinación, a concentraciones del compuesto A inferiores a su IC50, la IC50 del compuesto B se reduce de 0,06  $\mu\text{M}$  a al menos 0,006  $\mu\text{M}$  (una disminución de 10 veces). A concentraciones del compuesto B inferiores a su IC50, la IC50 del compuesto A se reduce de 3,5  $\mu\text{M}$  a al menos 0,312  $\mu\text{M}$  (una disminución de 11,2 veces).

Para identificar una interacción sinérgica puede usarse la fórmula de más adelante.

*FIC = concentración inhibidora fraccional*

Compara la actividad de un compuesto en combinación (compuesto A + compuesto B) con la actividad del compuesto solo (compuesto A o compuesto B)

$$FIC = \frac{\text{Menor IC50 Comp A}^{\text{COMBINACIÓN}}}{\text{IC50 Comp A}^{\text{SOLO}}} + \frac{\text{Menor IC50 Comp B}^{\text{COMBINACIÓN}}}{\text{IC50 Comp B}^{\text{SOLO}}}$$

en la que, un valor FIC:

< 0,5	SINERGIA
0,5-1,0	ADICIÓN
1,0-2,0	INDIFERENCIA
> 2,0	ANTAGONISMO

FIC para 2-cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida en combinación con 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona: 0,3.

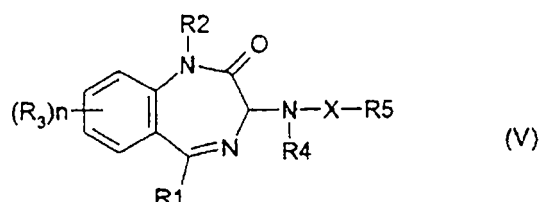
FIC para (2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 5-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico (compuesto A) en combinación con 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona: 0,14.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y

- (a) un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV; y  
 (b) un derivado de benzodiazepina capaz de inhibir la replicación del RSV,

en la que el componente (b) es un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



(V)

en la que:

- R<sub>1</sub> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo;
- R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- cada R<sub>3</sub> es el mismo o diferente y representa halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)amino, nitro, ciano, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NH-CO-R', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -NH-S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)NR'R'' o -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', en los que cada R' y R'' es el mismo o diferente y representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- n es de 0 a 3;
- R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- X representa -CO-, -CO-NR'-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>; y
- R<sup>5</sup> representa un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual está sustituido por un grupo hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo -(alquilo de C<sub>1-4</sub>)-X<sub>1</sub>-(alquilo de C<sub>1-4</sub>)-X<sub>2</sub>-(alquilo de C<sub>1-4</sub>), en el que X<sub>1</sub> representa -O-, -S- o -NR'-, en el que R' representa H o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, y X<sub>2</sub> representa -CO-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-, o R<sub>5</sub> representa -A<sub>1</sub>-Y-A<sub>2</sub>, en el que:
  - A<sub>1</sub> es un grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;
  - Y representa un enlace directo o un resto alquilenilo de C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -S-, o -NR'-, en el que R' es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>; y
  - A<sub>2</sub> es un grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

2. Una composición según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-2</sub> o fenilo.

3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>3</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-4</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-4</sub>, amino, mono(alquilo de C<sub>1-4</sub>)amino o di(alquilo de C<sub>1-4</sub>)amino.

5. Una composición según la reivindicación 4, en la que R<sup>3</sup> es flúor, cloro, bromo, alquilo de C<sub>1-2</sub>, alcoxi de C<sub>1-2</sub>, alquilo de C<sub>1-2</sub>-tio, halo-alquilo de C<sub>1-2</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1-2</sub>, amino, mono(alquilo de C<sub>1-2</sub>)amino o di(alquilo de C<sub>1-2</sub>)amino.

6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-2</sub>.

7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que X es -CO- o -CO-NR', en el que R' representa hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>.

## ES 2 331 479 T3

8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R<sup>5</sup> es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros el cual está sustituido por un grupo hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo -(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-X<sub>1</sub>-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-X<sub>2</sub>-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son como se definieron en la reivindicación 1.

5 9. Una composición según la reivindicación 8, en la que R<sup>5</sup> es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros el cual está sustituido por un sustituyente -CH<sub>2</sub>-OH o -(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR'<sup>5</sup>-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que R' es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

10 10. Una composición según las reivindicaciones 1-9, en la que A<sub>1</sub> es un grupo arilo o heteroarilo.

11. Una composición según la reivindicación 10, en la que A<sub>1</sub> es un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros condensado con un grupo heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 miembros oxo sustituido.

15 12. Una composición según las reivindicaciones 1-11, en la que A<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20 13. Una composición según las reivindicaciones 1-12, en la que Y representa un enlace directo, un grupo alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>- o -O-.

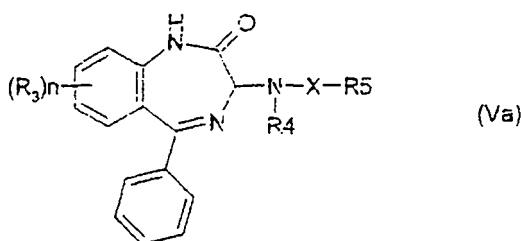
14. Una composición según las reivindicaciones 1-13, en la que A<sub>2</sub> es un grupo fenilo, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un grupo heterociclilo 5 ó 6 miembros o un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

25 15. Una composición según las reivindicaciones 1-14, en la que cuando A<sub>2</sub> es un grupo heterociclilo está unido al resto Y vía un átomo de N.

30 16. Una composición según las reivindicaciones 1-15, en la que A<sub>2</sub> está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno cuando A<sub>2</sub> es un grupo heteroarilo o arilo y los cuales se seleccionan de sustituyentes alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno y oxo cuando A<sub>2</sub> es un grupo carbocíclico o heterociclilo.

35 17. Una composición según las reivindicaciones 1-16, en la que A<sub>2</sub> es un grupo piperazinilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazinilo, ciclopropilo, fenilo o S,S-dioxo-tiomorfolino, el cual está sin sustituir o sustituido por un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

18. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que el derivado de benzodiazepina de fórmula (V) es un derivado de benzodiazepina de fórmula (Va):



50 en la que:

- X es -CO- o -CO-NH; y

55 - R<sup>5</sup> es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo un grupo furanilo, el cual está sustituido por -CH<sub>2</sub>-OH o -(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o R<sup>5</sup> representa -A<sub>1</sub>-Y-A<sub>2</sub>, en el que:

60 - A<sub>1</sub> es un resto fenilo, piridilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-(3H)-ona, el cual está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

- Y es un enlace directo, un grupo alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>- u -O-; y

65 - A<sub>2</sub> es un grupo piperazinilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazinilo, ciclopropilo, fenilo o S,S-dioxo-tiomorfolino, el cual está sin sustituir o sustituido por un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

## ES 2 331 479 T3

19. Una composición según la reivindicación 1, en la que el derivado de benzodiazepina de fórmula (V) es:

6-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;

5 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il-benzamida;

10 (S)-2-Cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-4-fluoro-(2-oxo-5-fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il-benzamida;

15 (S)-5-Cloro-2-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-5-fluoro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

20 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico;

25 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-pirrolidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-piperidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico;

30 (2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-dimetilaminometil-furan-2-carboxílico;

(S)-4-Fluoro-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-piperidin-1-il-benzamida;

35 (S)-4-Fluoro-2-morfolino-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-4-Ciano-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-benzamida;

40 (S)-4-Ciano-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-piperidin-1-il-benzamida;

(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzamida;

(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-piperidin-1-il-4-trifluorometil-benzamida;

45 (S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida;

(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-2-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzamida;

(S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida;

50 (S)-2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;

55 (S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-2-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

60 (S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-4-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

65 (S)-2-Cloro-6-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

## ES 2 331 479 T3

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridina-1-carboxílico;

(S)-3-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-4-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-N-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-3-(piperidina-1-sulfonil)-benzamida;

(S)-3-(Morfolina-4-sulfonil)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-hidroximetil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico;

(S)-2-Cloro-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(S)-2-Cloro-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-[(2-metanosulfonil-etil)-metilamino]-metil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico;

(S)-3-Morfolin-4-ilmetil-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-4-(morfolin-4-sulfonil)-furan-3-carboxílico;

(S)-6-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-nicotinamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-3-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-morfolin-4-ilmetil-tiofeno-2-carboxílico;

2-Morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida;

(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

1-(2-Oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-3-(4-fenoxi-fenil)-urea;

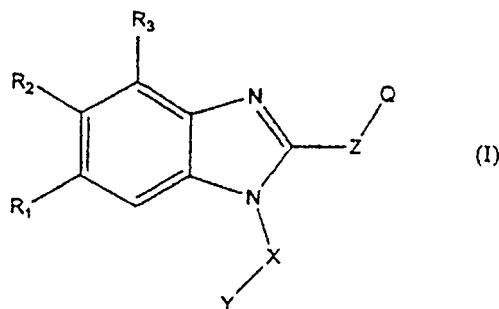
un N-óxido de cualquiera de los compuestos anteriores; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 331 479 T3

20. Una composición según la reivindicación 1, en la que el derivado de benzodiazepina de fórmula (V) es (2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico o 2-cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

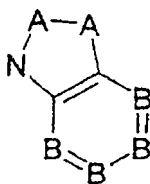
21. Una composición según la reivindicación 20, en la que el derivado de benzodiazepina de fórmula (V) es (2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-amida del ácido (S)-5-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-ilmetil)-furan-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (a) es un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

- X es H o alquilo de C<sub>1-6</sub>; estando dicho alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un halógeno, OCOR<sub>4</sub> o S(O)<sub>n</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- Y es R<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NCOR<sub>4</sub>, =N-OR<sub>4</sub>, -CONHR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, ciclilo o heterociclilo, en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- Z es CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, en el que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente H, o alquilo de C<sub>1-6</sub> lineal, ramificado o cíclico;
- n es 1-6;
- R<sub>1</sub> es CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>, dicho alquilo de C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con OR<sub>4</sub> o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno independientemente H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o COR<sub>4</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, heteroarilo, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, N=CPh<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub> y alquilo de C<sub>1-6</sub>; dicho alquilo opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> y OR<sub>4</sub>;
- R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub> y SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en (1) CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; (2) alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con CN, OR<sub>4</sub> o NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; y (3) alquenoilo de C<sub>2-6</sub> sustituido con CN;
- Q es un miembro seleccionado del grupo que consiste en

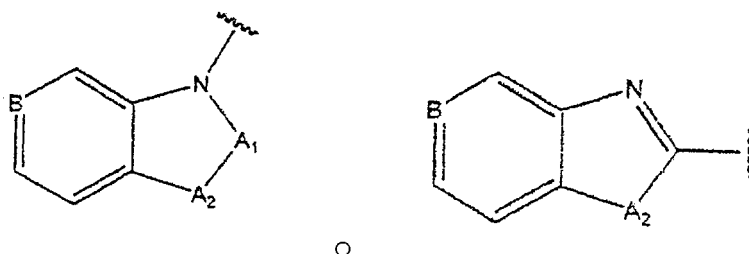


A es C o N, opcionalmente sustituido con H, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> lineal, ramificado o cíclico, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, arilo o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>. Cuando A es un átomo de carbono también puede estar opcionalmente sustituido por O o S vía un doble enlace;

## ES 2 331 479 T3

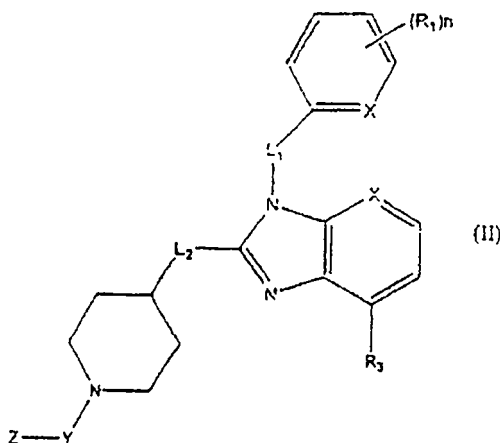
B es C o N; cuando B es C puede estar opcionalmente sustituido por H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, halógeno, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, CONHR<sub>4</sub>C(=NH)NH<sub>2</sub> o C(=NOH)NH<sub>2</sub>.

23. Una composición según la reivindicación 22, en la que el componente (a) es un compuesto de fórmula general (I) como se definió anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, y el otro es hidrógeno o -C(NH)-NH<sub>2</sub> y/o -X-Y es H, o X es un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> el cual está sin sustituir o sustituido por un grupo hidroxilo e Y es H, OH, CN, -NR'R'', -COR', -SO<sub>2</sub>R' o fenilo, en los que R' y R'' son los mismos o diferentes y representan un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o Z es -CH<sub>2</sub>- y/o Q es un resto



en los que B es -CH- o -N-, A<sub>1</sub> es -C(O)- o -NH- y A<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-, -CHR' o -NR'', en el que R' es un átomo de halógeno y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>- (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>-N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o -(CO-NH)<sub>a</sub>-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo, en el que a es 0 ó 1, el cual grupo está sin sustituir o sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano.

24. Una composición según las reivindicaciones 1 a 21, en la que el componente (a) es un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

- L<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>- o -CHR<sub>2</sub>-CO-;
- cada X es el mismo o diferente y es CH o N;
- cada R<sub>1</sub> es el mismo o diferente y es alquilo de C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, fenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>=NH<sub>2</sub>;
- n es 1 ó 2;
- R<sub>2</sub> es alcoxi de C<sub>1-6</sub> o alcoxi de C<sub>1-6</sub>-fenilo;
- R<sub>3</sub> es alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- L<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>- o -NH-;
- Y es alquilo de C<sub>1-6</sub> o alqueno de C<sub>1-6</sub>;

## ES 2 331 479 T3

- Z es H, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-R<sub>5</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-R<sub>5</sub>, -CH(OH)-R<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-R<sub>5</sub>, -CH(OCH<sub>3</sub>)-R<sub>5</sub>;

- cada R<sub>4</sub> es el mismo o diferente y es H, alquilo de C<sub>1-6</sub>;

5 - R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, hidroxilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo; y

- m = 1-6.

10 25. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el componente (a) es:

1-Ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

15 {2-[2-(1,2-Dihidro-benzotriazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]etil}-dietil-amina

{2-[2-(3-Yodo-2,3-dihidro-indazol-1-ilmetil)-benzimidazol-1-il]etil}-dimetil-amina

1-Isopropenil-3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

20 1-(4-Hidroxi-bencil)-3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

1-Isopropenil-3-[1-(3-oxo-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

25 1-Etil-3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

1-Etil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

7-[2-(3-Isopropenil-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]-heptanonitrilo

30 5-{3-[1-(3-Metanosulfonyl-propil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il}-pentano-nitrilo

35 Bencilamida del ácido 3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-carboxílico

1-Metanosulfonyl-3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

40 Dimetilamida del ácido 3-[1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-sulfónico

1-Isopropenil-3-(1-propil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

Bis(5-amidino-2-benzimidazolil)-metano

45 2-{2-[1-(2-Amino-etil)-piperidin-4-ilamino]-4-metil-benzoimidazol-1-ilmetil}-6-metil-piridin-3-ol

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 26. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el componente (a) es 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, {2-[2-(1,2-dihidro-benzotriazol-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]etil}-dietil-amina, {2-[2-(3-yodo-2,3-dihidro-indazol-1-ilmetil)-benzimidazol-1-il]etil}-dimetil-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 27. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el componente (a) es 1-ciclopropil-3-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, ó 1-isopropenil-3-(1-propil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 28. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (a) está presente en una cantidad de 0,025% en peso a 10% en peso.

65 29. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (b) está presente en una cantidad de 0,025% en peso a 10% en peso.

30. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para usar en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

## ES 2 331 479 T3

31. Uso de:

(a) un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 22 a 28; y

(b) un derivado de benzodiazepina definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21,

en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV.

32. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento es una composición que se define en la reivindicación 28 ó 29.

33. Un producto, que comprende:

(a) un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 22 a 27; y

(b) un derivado de benzodiazepina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 21;

para el uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

34. Un producto según la reivindicación 33, para el uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento o la prevención de una infección por RSV.

35. Uso de un agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV, por coadministración con un derivado de benzodiazepina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

36. Uso de un derivado de benzodiazepina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o en la prevención de una infección por RSV, por coadministración con agente inhibidor de la proteína de fusión del RSV como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27.