

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 442**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07822341 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2086960**

54 Título: **Inhibidores novedosos de glutaminil ciclasa**

30 Prioridad:

09.11.2006 US 864990 P

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

30.07.2014

73 Titular/es:

**PROBIODRUG AG (100.0%)
WEINBERGWEG 22
06120 HALLE/SAALE, DE**

72 Inventor/es:

**THORMANN, MICHAEL;
ALMSTETTER, MICHAEL;
TREML, ANDREAS;
HEISER, ULRICH y
BUCHHOLZ, MIRKO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 481 442 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores novedosos de glutaminil ciclasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) que cataliza la ciclación intramolecular de los residuos de glutamina del extremo N en ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu*) con liberación de amoníaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato del extremo N en ácido piroglutámico con liberación de agua.

Antecedentes de la invención

10 La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina del extremo N en ácido piroglutámico (pGlu*) liberando amoníaco. Una QC se aisló por primera vez por Messer del látex de la planta tropical *Carica papaya* en 1963 (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). 24 años después se descubrió una actividad enzimática correspondiente en pituitaria de animal (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Para la QC de mamífero, la conversión de Gln en pGlu por QC podría mostrarse para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Además, los experimentos de localización inicial de QC revelaron una co-localización con sus productos putativos de catálisis en pituitaria bovina, mejorando adicionalmente la función sugerida en la síntesis de hormona peptídica (Bockers, T. M. y col. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). A diferencia, la función fisiológica de la QC de planta es menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya* se sugirió una función en la defensa de la planta contra microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. y col., 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Las QC putativas de otras plantas se identificaron recientemente por comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. y col., 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Sin embargo, la función fisiológica de estas enzimas todavía es ambigua.

25 Las QC conocidas de plantas y animales muestran una estricta especificidad por L-glutamina en la posición del extremo N de los sustratos y se encontró que su comportamiento cinético obedecía la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. y col. 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. y col. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. y col. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Sin embargo, una comparación de las estructuras primarias de QC de *C. papaya* y las de las QC altamente conservadas de mamíferos no reveló ninguna homología de secuencias (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que la QC de planta parece pertenecer a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que la QC de mamífero tenía una homología de secuencias pronunciada con aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. y col. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), conduciendo a la conclusión de que las QC de plantas y animales tienen diferentes orígenes evolutivos.

35 Recientemente se mostró que QC humana recombinante, además de actividad de QC de extractos de cerebro, catalizan ambas el glutaminilo del extremo N, además de la ciclación de glutamato. Lo más llamativo es el hallazgo de que la conversión de Glu₁ catalizada por ciclasa se favorezca a pH aproximadamente de 6,0 mientras que la conversión de Gln₁ a derivados de pGlu se produzca con un óptimo de pH de aproximadamente 8,0. Como la formación de péptidos relacionados con pGlu-A β puede suprimirse por la inhibición de QC humana recombinante y actividad de QC de extractos de pituitaria de cerdo, la enzima QC es una diana en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

40 Los primeros inhibidores de QC se describen en los documentos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548 y WO 2005/075436.

El documento EP 02 011 349.4 desvela polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insecto, además de polipéptidos así codificados y su uso en procedimientos de selección de agentes que reducen la actividad de glutaminil ciclasa. Tales agentes son útiles como pesticidas.

Definiciones

45 Los términos "K_i" o "K_i" y "K_D" son constantes de unión, que describen la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima. Otra medida es el valor de "CI₅₀", que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada produce el 50 % de actividad enzimática.

El término "inhibidor de DP IV" o "inhibidor de dipeptidil peptidasa IV" es generalmente conocido para un experto en la materia y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de DP IV o enzimas similares a DP IV.

50 La "actividad de DP IV" se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas similares a DP IV. Estas enzimas son post-prolina (a un menor grado post-alanina, post-serina o post-glicina) que escinden serina proteasas encontradas en diversos tejidos del cuerpo de un mamífero que incluyen riñón, hígado e intestino, en los que

eliminan dipéptidos del extremo N de péptidos biológicamente activos con una alta especificidad cuando la prolina o alanina forman los residuos que son adyacentes al aminoácido del extremo N en su secuencia.

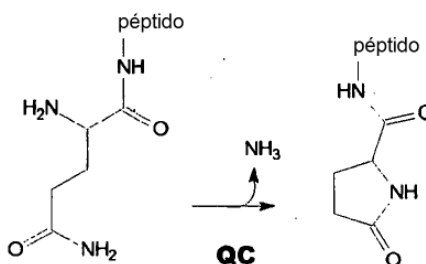
El término “inhibidor de PEP” o “inhibidor de prolil endopeptidasa” es generalmente conocido para un experto en la materia y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

“Actividad de PEP” se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces post-prolina en péptidos o proteínas en los que la prolina está en la posición de aminoácido 3 o mayor contada desde el extremo N de un sustrato de péptido o proteína.

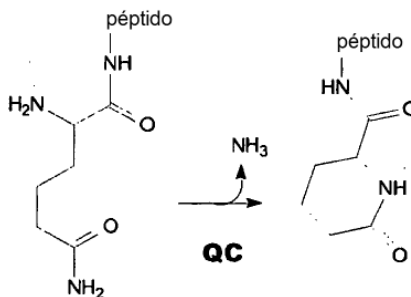
El término “QC” como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclaza (QC) y enzimas similares a QC. QC y enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, adicionalmente definida como actividad de QC. A este respecto, enzimas similares a QC pueden diferenciarse fundamentalmente en su estructura molecular de QC. Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de ser humano (GenBank NM_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank M_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank B026254).

El término “actividad de QC” como se usa en el presente documento se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamina del extremo N en ácido piroglutámico (pGlu*) o L-homoglutamina o L-β-homoglutamina del extremo N a un derivado de piro-homoglutamina cíclico bajo liberación de amoníaco. Por tanto, véanse los Esquemas 1 y 2.

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC

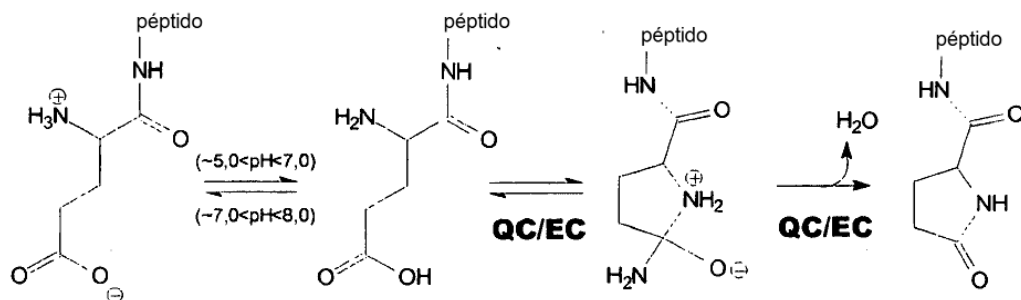


Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



El término “EC” como se usa en el presente documento comprende la actividad de QC y enzimas similares a QC como glutamato ciclaza (EC), adicionalmente definida como actividad de EC.

El término “actividad de EC” como se usa en el presente documento se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamato del extremo N en ácido piroglutámico (pGlu*) por QC. Por tanto, véase el Esquema 3.

Esquema 3: Ciclación del extremo N de glutamil péptidos sin carga por QC (EC)

El término “inhibidor de QC”, “inhibidor de glutaminil ciclasa” es generalmente conocido para un experto en la materia y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad de glutamil ciclasa (EC).

5 Potencia de la inhibición de QC

En vista de la correlación con la inhibición de QC, en realizaciones preferidas, el procedimiento objeto y uso médico utilizan un agente con una CI_{50} para la inhibición de QC de 10 μM o menos, más preferentemente de 1 μM o menos, incluso más preferentemente de 0,1 μM o menos o 0,01 μM o menos, o lo más preferentemente 0,001 μM o menos. De hecho, se contemplan inhibidores con valores de K_i en el intervalo micromolar inferior, preferentemente el nanomolar e incluso más preferentemente el picomolar. Así, aunque los agentes activos se describen en el presente documento, por comodidad, como “inhibidores de QC”, se entenderá que tal nomenclatura no pretende limitar el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

Peso molecular de inhibidores de QC

En general, los inhibidores de QC del procedimiento objeto o uso médico serán moléculas pequeñas, por ejemplo, con pesos moleculares de 500 g/mol o menos, 400 g/mol o menos, preferentemente de 350 g/mol o menos, e incluso más preferentemente de 300 g/mol o menos e incluso de 250 g/mol o menos.

El término “sujeto” como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” engloba tanto uso humano como veterinario: Por ejemplo, el término “farmacéuticamente aceptable” engloba un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina humana y cuidado sanitario.

En toda la descripción y las reivindicaciones, el término “alquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo C_{1-12} , adecuadamente un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo, grupo alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (por ejemplo, n-heptilo) y octilo (por ejemplo, n-octilo). La expresión “alq” y “alc”, por ejemplo, en las expresiones “alcoxi”, “haloalquilo” y “tioalquilo”, debe interpretarse según la definición de “alquilo”. Grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi), butoxi (por ejemplo, n-butoxi), pentoxi (por ejemplo, n-pentoxi), hexoxi (por ejemplo, n-hexoxi), heptoxi (por ejemplo, n-heptoxi) y octoxi (por ejemplo, n-octoxi). Grupos tioalquilo a modo de ejemplo incluyen metiltio-. Grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo, CF_3 .

La expresión “alqueno”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alqueno C_{2-12} , adecuadamente un grupo alqueno C_{2-6} , por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-4} , que contiene al menos un doble enlace en cualquier localización deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alqueno a modo de ejemplo que incluyen un doble enlace incluyen vinilo (es decir, etenilo), propenilo y butenilo. Grupos alqueno a modo de ejemplo que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadienilo, por ejemplo, (1E,3E)-pentadienilo.

La expresión "alquinilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquinilo C₂₋₁₂, adecuadamente un grupo alquinilo C₂₋₆, por ejemplo, un grupo alquinilo C₂₋₄, que contiene al menos un triple enlace en cualquier localización deseada y puede o también puede no contener uno o más dobles enlaces. Los grupos alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

- 5 La expresión "cicloalquilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (es decir, 3 a 10 átomos de carbono del anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

Grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un número muy adecuado de átomos de carbono del anillo es tres a seis.

- 10 La expresión "cicloalquenilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquenilo C₅₋₁₀ (es decir, 5 a 10 átomos de carbono del anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquenilo C₅₋₈, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C₅₋₆. Grupos cicloalquenilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Un número muy adecuado de átomos de carbono del anillo es cinco a seis.

- 15 La expresión "carbociclilo", a menos que se limite específicamente, indica cualquier sistema de anillo en el que todos los átomos del anillo son carbono y que contiene entre tres y doce átomos de carbono del anillo, adecuadamente entre tres y diez átomos de carbono, y más adecuadamente entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico, en particular sistemas de anillo monocíclico y bicíclico. Otros grupos carbociclilos incluyen sistemas de anillo unidos por puentes (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptenilo). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Otro ejemplo de un
20 grupo carbociclilo es un grupo cicloalquenilo.

- La expresión "heterociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos del anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos del anillo están
25 sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S u O. Grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen morfolina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquenilo (por ejemplo, un grupo ciclohexenilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos de anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de un
30 grupo tal es dihidropirano (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-piran-2-il-).

- La expresión "arilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo arilo C₆₋₁₂, adecuadamente un grupo arilo C₆₋₁₀, más adecuadamente un grupo arilo C₆₋₈. Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo, uno, dos o tres anillos), pero también pueden comprender anillos parcialmente o completamente insaturados. Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es fenilo. Ejemplos de grupos aromáticos con dos anillos aromáticos incluyen naftilo. Ejemplos de grupos arilo que contienen anillos parcialmente o completamente insaturados
35 incluyen pentaleno, indeno e indano.

- La expresión "heteroarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo de arilo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, adecuadamente 1, 2 ó 3) átomos de anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O, o incluso un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, adecuadamente
40 1, 2 ó 3) átomos de anillo seleccionados de N, S y O. Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen piridina (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirimidina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol, pirazol, imidazol (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo o imidazol-4-ilo), tiazol, isoxazol, pirazol (por ejemplo, pirazol-3-ilo), triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol), tetrazol, piridazina, pirazina e isotiazol.

- Grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen quinolina, benzotiofeno, indol (por ejemplo, 1H-indol-6-ilo),
45 bencimidazol, indazol, purina, cromona, benzodioxolano, benzodioxano (por ejemplo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo) y benzodioxepina.

- Los grupos arilo y heteroarilo anteriormente mencionados pueden, cuando corresponda, estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, adecuadamente 1 ó 2) grupos funcionales monovalentes o multivalentes. Grupos sustituyente adecuados incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, -tioalquilo (por ejemplo,
50 -tiometilo), -SO₂-alquilo (por ejemplo, SO₂Me), alcoxi- (por ejemplo, OMe), cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo, alquinoxilo-, alquinoxilo-, -C(O)alquilo (por ejemplo, COMe), alcoxilalquilo-, nitro, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (por ejemplo, -C(O)OMe), -NH₂, -NH-alquilo (por ejemplo, -NHMe), -N(alquilo)₂ (por ejemplo, dimetilamino-), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo). Más normalmente, los sustituyentes se seleccionarán de alquilo (por ejemplo, Me), fluoroalquilo (por ejemplo, CF₃), alcoxi (por ejemplo, OMe), halógeno y
55 hidroxilo. Sustituyentes adicionalmente adecuados incluyen -SO-alquilo (por ejemplo, SOMe) y -SO-cicloalquilo. Otro

sustituyente adecuado para un grupo heteroarilo es $-C(NH)NH_2$.

Por tanto, ejemplos de grupos arilo sustituidos incluyen grupos fluorofenil- (por ejemplo, 4-fluoro-fenil- o 3-fluoro-fenil-), pentafluoro-fenil-, 4-hidroxifenil-, 3-nitro-fenil-, 4-(trifluorometil)-fenil- y 4-anililil-. Grupos heteroarilo monocíclicos sustituidos a modo de ejemplo incluyen metilfuranil-.

- 5 Grupos heteroarilo bicíclicos sustituidos a modo de ejemplo incluyen cromen-4-ona, cromen-2-ona y metilbenzotiofenilo.

La expresión “-alquilarilo”, a menos que se limite específicamente, indica un residuo de arilo que está conectado mediante un resto alquileo, por ejemplo, un resto alquileo C_{1-4} . Ejemplos de -alquilarilo incluyen: -metilarilo y -etilario (por ejemplo, 1-ariletíl- o 2-ariletíl-); o fenilalquil-, que puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos específicos de funciones -alquilarilo incluyen: fenilmetil- (es decir, bencilo), feniletíl- (por ejemplo, 2-fenilet-1-ilo o 1-fenil-et-1-ilo), p-tolilmetil-, (p-tolil)-etil-, (m-tolil)-metil-, (m-tolil)-etil-, (o-tolil)-metil-, (o-tolil)-etil-, 2-(4-etil-fenil)-et-1-il-, (2,3-dimetil-fenil)-metil-, (2,4-dimetil-fenil)-metil-, (2,5-dimetil-fenil)-metil-, (2,6-dimetil-fenil)-metil-, (3,4-dimetil-fenil)-metil-, (3,5-dimetil-fenil)-metil-, (2,4,6-trimetil-fenil)-metil-, (2,3-dimetil-fenil)-etil-, (2,4-dimetil-fenil)-etil-, (2,5-dimetil-fenil)-etil-, (2,6-dimetil-fenil)-etil-, (3,4-dimetil-fenil)-etil-, (3,5-dimetilfenil)-etil-, (2,4,6-trimetil-fenil)-etil-, (2-etil-fenil)-metil-, (3-etil-fenil)-metil-, (4-etil-fenil)-metil-, (2-etil-fenil)-etil-, (3-etil-fenil)-etil-, (4-etil-fenil)-etil-, 2-fluoro-bencilo, (1-metil-2-fluoro-fen-6-il)-metil-, (1-metil-2-fluoro-fen-4-il)-metil-, (1-metil-2-fluoro-fen-6-il)-etil-, (1-metil-2-fluoro-fen-4-il)-etil-, 1H-indenil-metil-, 2H-indenil-metil-, 1H-indenil-etil-, 2H-indenil-etil-, indanil-metil-, indan-1-on-2-il-metil-, indan-1-on-2-il-etil-, tetralinil-metil-, tetralinil-etil-, fluorenil-metil-, fluorenil-etil-, dihidronaftalinil-metil-, dihidronaftalinil-etil-, o (4-ciclohexil)-fenil-metil-, (4-ciclohexil)-fenil-etil-.

20 La expresión “-alquilheteroarilo”, a menos que se limite específicamente, indica un residuo heteroarilo que está conectado mediante un resto alquileo, por ejemplo, un resto alquileo C_{1-4} . Ejemplos de -alquilheteroarilo incluyen -metilheteroarilo y -etilheteroarilo (por ejemplo, 1-heteroariletíl- y 2-heteroariletíl-). Ejemplos específicos de grupos -alquilheteroarilo incluyen piridinilmetil-, N-metil-pirrol-2-metil-, N-metil-pirrol-2-etil-, N-metil-pirrol-3-metil-, N-metil-pirrol-3-etil-, 2-metil-pirrol-1-metil-, 2-metil-pirrol-1-etil-, 3-metil-pirrol-1-metil-, 3-metil-pirrol-1-etil-, 4-piridinometil-, 4-piridino-etil-, 2-(tiazol-2-il)-etil-, 2-etil-indol-1-metil-, 2-etil-indol-1-etil-, 3-etil-indol-1-metil-, 3-etil-indol-1-etil-, 4-metil-piridin-2-metil-, 4-metil-piridin-2-etil-, 4-metil-piridin-3-metil-, 4-metil-piridin-3-etil-.

La expresión “-alquil(arilo)₂”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con dos residuos de arilo (por ejemplo, arilo monocíclico), por ejemplo, difenilmetil-.

El término “halógeno” o “halo” comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

30 El término “amino” se refiere a un grupo que tiene funcionalidad amina, por ejemplo, amina primaria ($-NH_2$), amina secundaria (por ejemplo, $-NH$ -alquilo, por ejemplo, $-NHMe$) o amina terciaria (por ejemplo, $-N$ (alquilo)₂, por ejemplo, $-NMe_2$, $-NEt_2$).

Estereoisómeros:

Todos los posibles estereoisómeros de los compuestos reivindicados están incluidos en la presente invención.

35 Si los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

40 Si los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o enantiómeros individuales pueden prepararse tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes de enantiómeros por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

50 En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que un compuesto se cite en este contexto, también está previsto una sal o solvato correspondiente, con tal

que sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

Sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraíón o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y solvatos que tienen contraíones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Sales adecuadas según la invención incluyen aquellas formadas con tanto ácidos como bases orgánicos o inorgánicos. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, que incluye ácido 4-metil- y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo, naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo, 1,4-bencenodiacrílico), isetiónico, ácido perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellos de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellos de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Todas las formas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pretenden estar englobadas por el alcance de la presente invención.

Formas cristalinas polimorfas:

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar englobados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos, que incluyen sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Grupos protectores:

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, completamente incorporados en el presente documento por referencia. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los compuestos reivindicados en las cantidades terapéuticamente eficaces, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

Vehículos, que pueden añadirse a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromas, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, disgregantes, tintes y colorantes adecuados.

Polímeros solubles como vehículos de fármaco elegibles como diana pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxiburítico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y

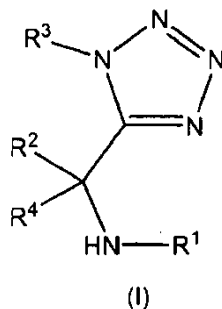
copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares.

- 5 Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Resumen de la invención

Según la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I),



en la que

- 10 R^1 representa heteroarilo, -carbociclil-heteroarilo, -alquenilheteroarilo o 3-imidazol-1-il-propilo;

R^2 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, -C(O)O-alquilo y -C(O)OH; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, haloalquilo, amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)O-alquilo y -C(O)OH; alquenilo; alquinilo; -alquil-arilo; -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -aril-arilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; o R^2 junto con R^4 pueden formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;

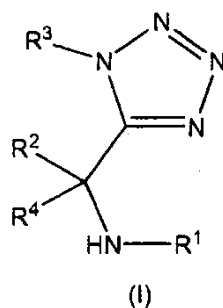
- 15 R^3 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; alquenilo; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂, -alquil(heteroarilo)₂, -alquil(aril)(heteroarilo), -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -aril-arilo; -aril-O-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; -aril-alquil-arilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquilarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente con fenilo opcionalmente sustituido;

R^4 representa H o alquilo;

- 20 en la que dichos grupos dicho arilo, heteroarilo y 3-imidazol-1-il-propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, -tioalquilo, -SO₂-alquilo, alcoxi-, cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo, alqueniiloxi-, alquiniiloxi-, -C(O)-alquilo, alcoxi-alquil-, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo, -N(alquilo)₂, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos; y

con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan del alcance de la fórmula



en la que

R¹ representa heteroarilo, -carbociclil-heteroarilo, -alquenilheteroarilo o 3-imidazol-1-il-propilo;

5 R² representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, -C(O)O-alquilo y -C(O)OH; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, haloalquilo, amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)O-alquilo y -C(O)OH; alqueniilo; alquinilo; -alquil-arilo; -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -aril-arilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; o R² junto con R⁴ pueden formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;

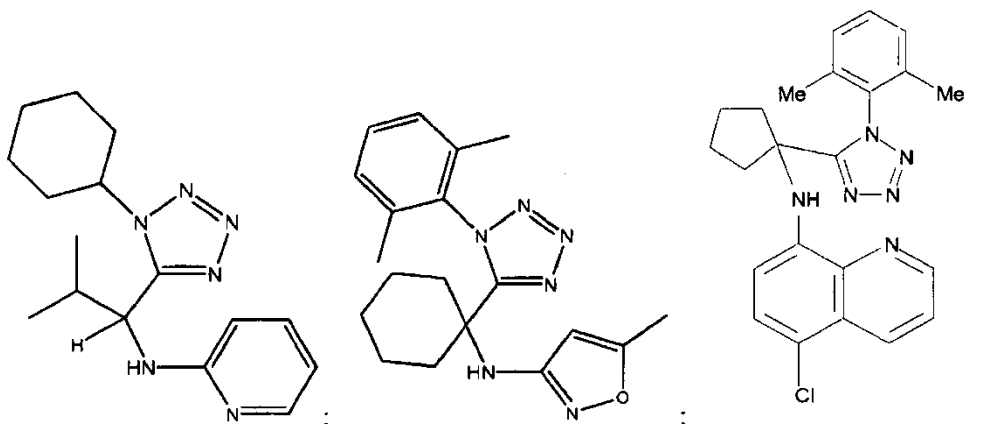
10 R³ representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; alqueniilo; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂, -alquil(heteroarilo)₂, -alquil(aril)(heteroarilo), -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos
15 seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -aril-arilo; -aril-O-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; -aril-alquil-arilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquilarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente con fenilo opcionalmente sustituido;

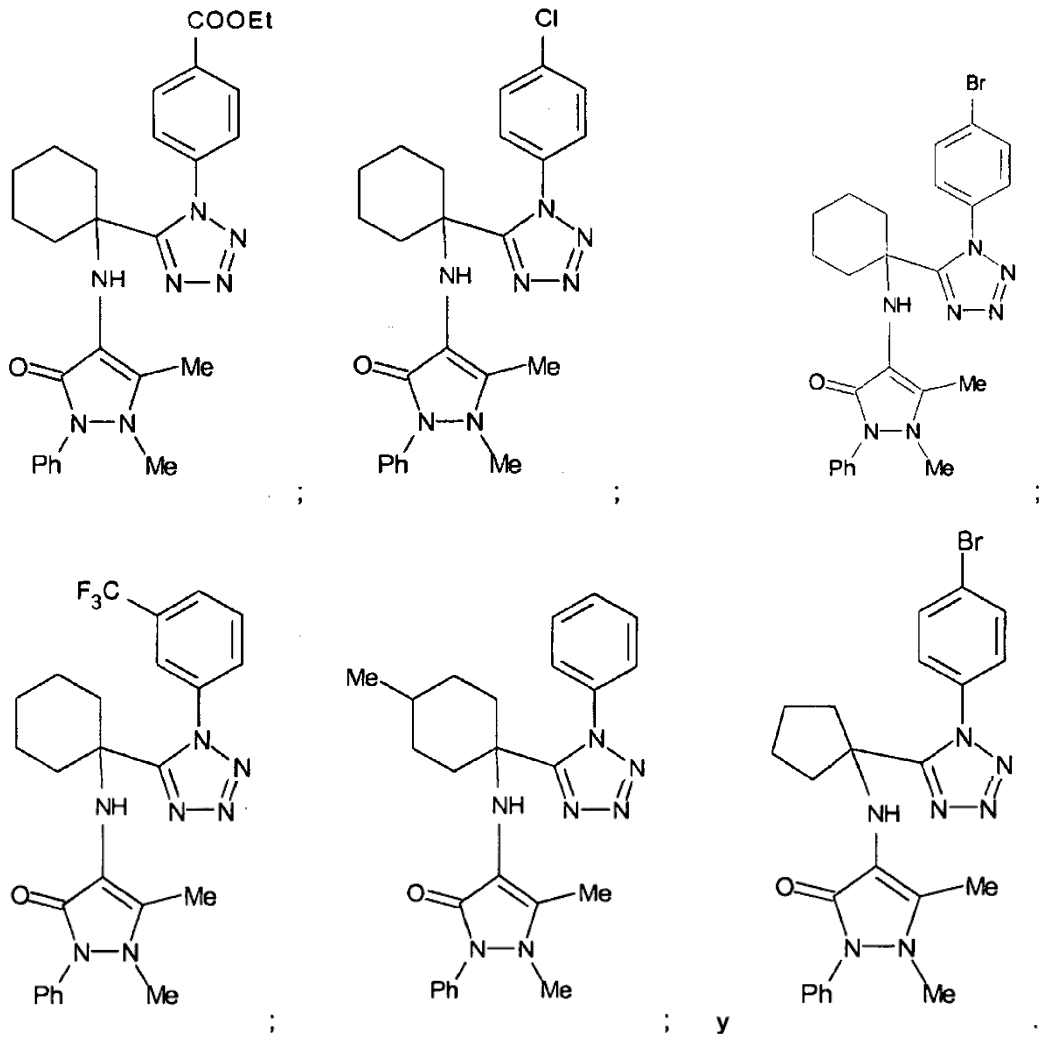
R⁴ representa H o alquilo;

20 en la que dichos grupos dicho arilo, heteroarilo y 3-imidazol-1-il-propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, -tioalquilo, -SO₂-alquilo, alcoxi-, cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo, alqueniiloxi-, alquiniloxi-, -C(O)-alquilo, alcoxilalquil-, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo, -N(alquilo)₂, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo);

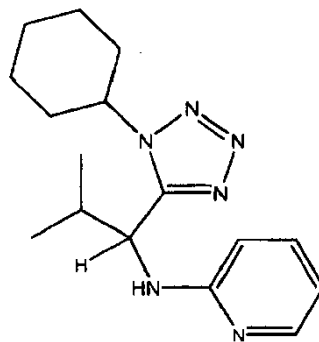
25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos; y

con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan del alcance de la fórmula (I)



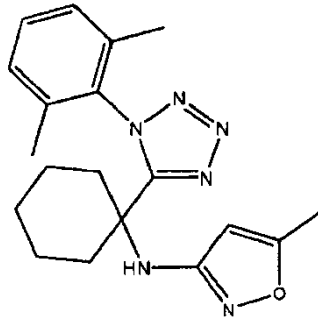


El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



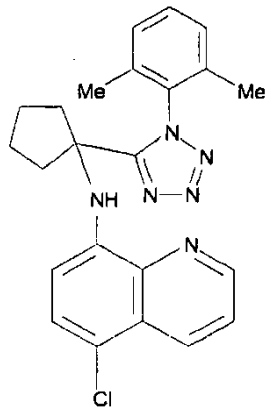
5 se desvela en *Angewandte Chemie International Edition*, 1962, p8-21 (Ivar Ugi y col.).

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



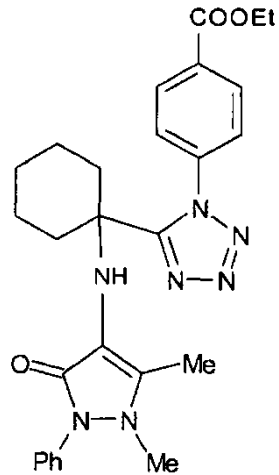
se desvela por CAS bajo la referencia 296898-35-6.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



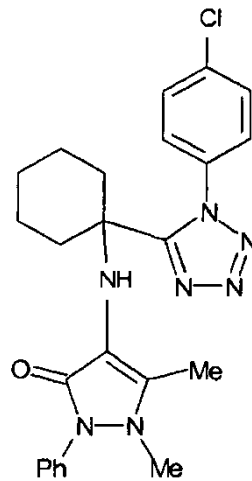
5 se desvela por CAS bajo la referencia 864231-44-7.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



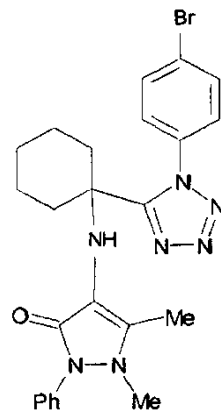
se desvela por CAS bajo la referencia 443908-55-2.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



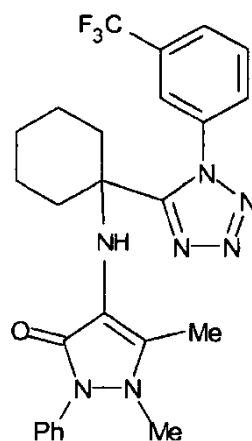
se desvela por CAS bajo la referencia 402614-48-6.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



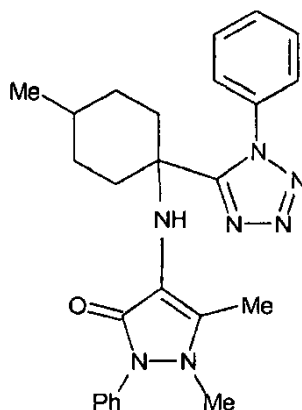
5 se desvela por CAS bajo la referencia 401476-57-1.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



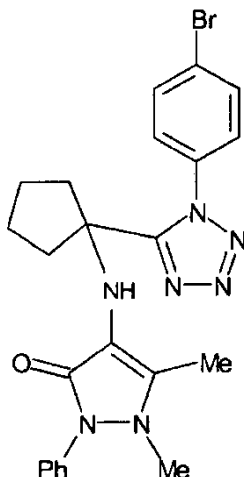
se desvela por CAS bajo la referencia 364340-60-3.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



se desvela por CAS bajo la referencia 361464-23-5.

El compuesto dentro de la condición de los compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



5 se desvela por CAS bajo la referencia 352225-25-3.

Si R^1 representa heteroarilo, ejemplos incluyen anillos de heteroarilo monocíclicos (por ejemplo, 5 y 6 miembros) y bicíclicos (por ejemplo, 9 y 10 miembros, particularmente 9 miembros), especialmente anillos que contienen átomos de nitrógeno (por ejemplo, 1 ó 2 átomos de nitrógeno). Un anillo de heteroarilo bicíclico adecuado es un anillo de heteroarilo de 9 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, especialmente un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo, 1H-benzimidazolilo). Lo más adecuadamente, el punto de unión es mediante un anillo de benceno, por ejemplo, el grupo es 1H-benzimidazol-5-ilo. Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden tanto estar sin sustituir (que es más típico) como pueden estar adecuadamente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-4}), alcoxi- (por ejemplo, alcoxi C_{1-4}) y halógeno (por ejemplo, F).

15 Si R^1 representa -carbocicliil-heteroarilo, ejemplos de carbocicliilo incluyen cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo) y cicloalqueno (por ejemplo, ciclohexeno), ejemplos de grupos heteroarilo incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo, 5 ó 6 miembros, particularmente 5 miembros), especialmente anillos que contienen átomos de nitrógeno, por ejemplo, 1 ó 2 átomos de nitrógeno. Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden tanto estar sin sustituir (que es más típico) como pueden estar adecuadamente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-4}), alcoxi- (por ejemplo, alcoxi C_{1-4}) y halógeno (por ejemplo, F). Un grupo heteroarilo adecuado es imidazol-1-ilo. Un grupo -carbocicliil-heteroarilo a modo de ejemplo es 3-imidazol-1-il-ciclohexil-.

25 Si R^1 representa -alqueniilheteroarilo, ejemplos de alqueniilo incluyen alqueniilo C_{2-6} , especialmente alqueniilo $C_{2,4}$, en particular propeniilo, y ejemplos de grupos heteroarilo incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo, 5 ó 6 miembros, particularmente 5 miembros), especialmente anillos que contienen átomos de nitrógeno, por ejemplo, 1 ó 2 átomos de nitrógeno. Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden tanto estar sin sustituir (que es más típico) como pueden estar adecuadamente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-4}), alcoxi- (por ejemplo, alcoxi C_{1-4}) y halógeno (por ejemplo, F). Un grupo heteroarilo adecuado es imidazolilo, particularmente imidazol-1-ilo. Un grupo -alqueniilheteroarilo a modo de ejemplo es 3-imidazol-1-il-prop-

2-enil-

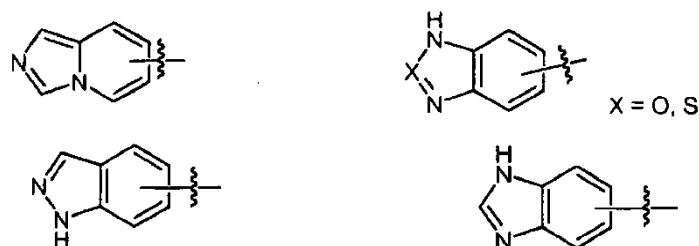
Ejemplos particulares de grupos heteroarilo R^1 incluyen un anillo de 5 miembros que contiene 2 ó 3 átomos de nitrógeno, anillo que puede estar opcionalmente sustituido (por ejemplo, en particular con uno o dos grupos, tales como metilo o $-C(NH)NH_2$), por ejemplo:

5



Otros ejemplos de grupos heteroarilo R^1 incluyen un anillo bicíclico de 9 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno, anillo que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo:

10



Claramente, los grupos heteroarilo mostrados anteriormente también pueden estar presentes como parte de una función R^1 mayor tal como $-carbocicilil-heteroarilo$, $-alqueniilheteroarilo$ o $-alquilheteroarilo$.

15

Si R^2 representa alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-8}), ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo (por ejemplo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo) (es decir, alquilo C_{1-6}), o heptilo (por ejemplo, n-heptilo).

Si R^2 representa $-alquil-amino$ (por ejemplo, alquil C_{1-6} -amino), ejemplos incluyen dimetilaminometil-, 1-dimetilamino-etil-, 2-dimetilamino-etil-, 1-dimetilamino-propil-, 2-dimetilamino-propil-, 3-dimetilamino-propil-, dietilamino-metil-, 1-dietilamino-etil-, 2-dietilamino-etil-, 1-dietilamino-propil-, 2-dietilamino-propil- y 3-dietilamino-propil-.

20

Si R^2 representa $-alquil-tioalquilo$ (por ejemplo, alquil C_{1-4} -tioalquilo C_{1-4}), ejemplos incluyen $-CH_2SMe$, $-CH_2CH_2SMe$ y $-CH_2SEt$.

Si R^2 representa haloalquil- (por ejemplo, haloalquilo $-C_{1-6}$), ejemplos incluyen CF_3 .

Si R^2 representa hidroxialquil- (por ejemplo, hidroxialquilo $-C_{1-6}$), ejemplos incluyen $-CH_2OH$.

Si R^2 representa $-alquil-alcoxilo$ (por ejemplo, $-alquil C_{1-4}$ -alcoxi C_{1-4}), ejemplos incluyen $-CH_2OMe$.

25

Si R^2 representa $-alquil-COOH$ (por ejemplo, alquil C_{1-6} -COOH), ejemplos incluyen $-CH_2COOH$.

Si R^2 representa $-alquil-C(O)O$ -alquilo (por ejemplo, alquil C_{1-4} - $C(O)O$ -alquilo C_{1-4}), ejemplos incluyen $-CH_2C(O)OMe$, $-CH_2C(O)OEt$, $-CH_2C(O)OtBu$, $-CH_2CH_2C(O)OMe$, $-CH_2CH_2C(O)OEt$ y $-CH_2CH_2C(O)OtBu$.

Si R^2 representa carbociclilo, ejemplos incluyen cicloalqueno (por ejemplo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo) y cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

30

Si R^2 representa carbociclilo sustituido, ejemplos incluyen (S)-2-metil-ciclohex-2-enilo, éster etílico del ácido ciclopropanocarboxílico, trifluorometil-ciclohexil-, fluoro-ciclohexil-, metoxiciclohexil- y 3-metil-ciclohexilo, aminociclohexilo, tiometil-ciclohexil-, hidroxiciclohexil-.

Si R^2 representa alqueno (por ejemplo, alqueno C_{2-6}), ejemplos incluyen vinilo (es decir, etenilo), propenilo (por ejemplo, propen-1-ilo, propen-2-ilo), butenilo, pentenilo y (1E,3E)-pentadienilo.

Si R^2 representa alquinilo (por ejemplo, alquinilo C_{2-6}), ejemplos incluyen etinilo.

Si R^2 representa -alquil-arilo (por ejemplo, alquil C_{1-4} -arilo), ejemplos incluyen bencilo (es decir, fenilmetil-), fenil-etil- (por ejemplo, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-), fenil-propil- (por ejemplo, 1-fenilpropil-, 2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-), tolil-metil-, tolil-etil- (por ejemplo, 1-tolil-etil-, 2-tolil-etil-), tolil-propil- (por ejemplo, 1-tolil-propil-, 2-tolil-propil-, 3-tolil-propil-).

5 Si R^2 representa -alquil-heteroarilo (por ejemplo, alquil C_{1-4} -heteroarilo), ejemplos incluyen -propil-3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, (5-metil-furan-2-il)-metil-, (5-metil-furan-2-il)-etil-, (5-metilfuran-2-il)-propil-, (5-metil-furan-3-il)-metil-, (5-metil-furan-3-il)-etil-, (5-metil-furan-3-il)-propil-, (5-metil-pirrol-2-il)-metil-, (5-metil-pirrol-2-il)-etil-, (5-metil-pirrol-2-il)-propil-, (5-metil-pirrol-3-il)-metil-, (5-metil-pirrol-3-il)-etil-, (5-metil-pirrol-3-il)-propil-, (5-metil-tiofen-2-il)-metil-, (5-metil-tiofen-2-il)-etil-, (5-metil-tiofen-2-il)-propil-, (5-metil-tiofen-3-il)-metil-, (5-metil-tiofen-3-il)-etil-, (5-metil-tiofen-3-il)-propil-.

10 Si R^2 representa -aril-heteroarilo (tal como -(aril monocíclico)-(heteroarilo monocíclico)), ejemplos incluyen 4-(piridin-2-il)-fenil-, 4-(piridin-3-il)-fenil-, 4-(piridin-4-il)-fenil-.

Si R^2 representa -aril-arilo (tal como -(aril monocíclico)-(arilo monocíclico)), ejemplos incluyen -bifenilo.

Si R^2 representa -heteroaril-heteroarilo (tal como -(heteroaril monocíclico)-(heteroaril monocíclico)), ejemplos incluyen 4-(piridin-2-il)-piridin-2-il-.

15 Si R^2 representa -heteroaril-arilo (tal como -(heteroaril monocíclico)-(arilo monocíclico)), ejemplos incluyen (4-fenil)-piridin-2-il-.

Si R^2 representa -alquilcarbociclilo (por ejemplo, alquil C_{1-4} -carbociclilo), ejemplos incluyen -metilcicloalquilo, por ejemplo, -metil-ciclohexilo.

Si R^2 representa -alquilheterociclilo (por ejemplo, alquil C_{1-4} -heterociclilo), ejemplos incluyen -metilpiperidin-1-ilo.

20 Si R^2 representa -arilo, R^2 puede ser monocíclico o bicíclico, pero adecuadamente monocíclico. R^2 puede estar sin sustituir (por ejemplo, fenilo o naftilo) o sustituido. Ejemplos de R^2 sustituido incluyen o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, 2,4-dimetil-fenil-, 3,4-dimetil-fenil-, 3,5-dimetil-fenil-, 2,4,5-trimetil-fenil-, 2-metoxi-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-fluoro-fenil-, 3-fluoro-fenil-, 4-fluoro-fenil-, 3,4-difluoro-fenil-, 3,5-difluoro-fenil-, 2-cloro-fenil-, 3-cloro-fenil-, 4-cloro-fenil-, 3,4-dicloro-fenil-, 3,5-dicloro-fenil-, 2-bromo-fenil-, 3-bromo-fenil-, 4-bromo-fenil-, 3,4-dibromo-fenil-, 3,5-dibromo-fenil-, 2-hidroxi-fenil-, 3-hidroxi-fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 2-hidroxi-5-cloro-fenil-, 2-hidroxi-5-metil-fenil-, 2-metil-4-metoxi-fenil-, éster metílico del ácido 3-benzoico-, 3-bromo-4-metoxi-fenil-, 3-ciano-4-fluoro-fenil-, 3-fluoro-4-metoxi-fenil-, 3-hidroxi-4-metoxi-fenil-, 3-propoxifenil-, 4-cloro-3-fluoro-fenil-, 4-cloro-3-nitro-fenil-, 4-dimetilamirio-fenil-, 4-etilfenil-, 4-metoxi-2,5-dimetil-fenil-, 4-metoxi-2-metil-fenil-, 4-metoxi-2-hidroxifenil-, 4-metanosulfanil-fenil-, 5-cloro-2-hidroxi-fenil-.

30 Si R^2 representa heteroarilo, ejemplos incluyen sistemas de anillo monocíclico y bicíclico, que pueden estar sin sustituir o sustituidos. Si R^2 es heteroarilo bicíclico sin sustituir, ejemplos incluyen 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo y quinolin-4-ilo. Si R^2 es heteroarilo monocíclico sin sustituir, ejemplos incluyen tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. Si R^2 es heteroarilo bicíclico sustituido, ejemplos incluyen 8-hidroxi-quinolin-2-ilo, 6-fluoro-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-ilo, cromen-2-ona, cromen-4-ona, 6-metil-cromen-4-ona y benzo[1,3]dioxol-5-ilo. Si R^2 es heteroarilo monocíclico sustituido, ejemplos incluyen 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 5-etil-furan-2-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo y 5-metilhidroxi-furan-2-ilo.

Si R^2 representa heterociclilo, ejemplos incluyen (S)-3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo.

40 Si R^2 y R^4 forman juntos un grupo carbociclilo, R^2 y R^4 pueden formar juntos, por ejemplo, un grupo cicloalquilo. Por ejemplo R^2 y R^4 pueden formar juntos una cadena de $-(CH_2)_{2-8}$ -alquileo, adecuadamente $-(CH_2)_{2-5}$ -. Ejemplos específicos incluyen $-(CH_2)_3$ - (es decir, espiro-ciclobutilo), $-(CH_2)_4$ - (es decir, espirociclopentilo) y $-(CH_2)_5$ - (es decir, espiro-ciclohexilo). Alternativamente (y menos adecuadamente), R^2 y R^4 pueden formar juntos, por ejemplo, un grupo cicloalqueno. El grupo carbociclilo representado por R^2 y R^4 juntos puede no estar sustituido o puede estar sustituido con, por ejemplo, 1 ó 2 grupos alquilo tales como grupos metilo. Adecuadamente no está sustituido.

45 En una realización, R^3 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, $-C(O)OH$ y $-C(O)O$ -alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, $-C(O)OH$ y $-C(O)O$ -alquilo; alquenilo; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂; -alquil(heteroarilo)₂; -alquil(aril)(heteroarilo); -alquil-heteroarilo; -alquilheterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -arilarilo; -heteroaril-heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; -aril-alquil-arilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente con fenilo opcionalmente

sustituido.

Si R^3 representa alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6}), ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), 2,2-dimetil-propilo, pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo).

5 Si R^3 representa alcoxi-alquil- (por ejemplo, alcoxi C_{1-4} -alquil C_{1-4} -), ejemplos incluyen metoximetil-, 1-metoxi-etil-, 2-metoxi-etil-, 1-metoxi-propil-, 2-metoxi-propil-, 3-metoxipropil-, etoxi-metil-, 1-etoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, 1-etoxi-propil-, 2-etoxi-propil- y 3-etoxi-propil-.

Si R^3 representa -alquil-C(O)O-alquilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -C(O)O-alquilo C_{1-4}), ejemplos incluyen -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)OEt, -CH₂C(O)OPr, -CH₂C(O)OtBu.

10 Si R^3 representa -alquil-amino (por ejemplo, -alquil C_{1-6} -amino), ejemplos incluyen dimetilamino-metil-, 1-dimetilamino-etil-, 2-dimetilamino-etil-, 1-dimetilamino-propil-, 2-dimetilamino-propil-, 3-dimetilamino-propil-, dietilamino-metil-, 1-dietilamino-etil-, 2-dietilamino-etil-, 1-dietilamino-propil-, 2-dietilamino-propil-, 3-dietilamino-propil-.

Si R^3 representa haloalquilo (por ejemplo, -haloalquilo C_{1-6}), ejemplos incluyen CF₃.

Si R^3 representa hidroxialquilo (por ejemplo, -hidroxialquilo C_{1-6}), ejemplos incluyen -CH₂OH.

Si R^3 representa -alquil-tioalquilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -tioalquilo C_{1-4} -), ejemplos incluyen -CH₂SMe.

15 Si R^3 representa -alquil-COOH (por ejemplo, alquil C_{1-6} -COOH), ejemplos incluyen -CH₂COOH.

Si R^3 representa carbociclilo, puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de carbociclilo sin sustituir incluyen cicloalquenilo (por ejemplo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-3-enilo) y cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo). Así, cicloalquilo puede representar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloheptilo. Alternativamente puede representar ciclohexilo.

20 Ejemplos de carbociclilo sustituido incluyen cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido con alquilo (por ejemplo, 2-metil-ciclohexilo), halógeno (por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de halógeno tales como clorociclohexilo); -haloalquilo (por ejemplo, CF₃), hidroxilo (por ejemplo, hidroxiciclohexil- y 3,4-dihidroxi-ciclohexil-); -C(O)O-alquilo (por ejemplo, ciclohexilo sustituido con -C(O)OMe o -C(O)OEt); -C(O)OH (por ejemplo, ciclohexilo sustituido con -C(O)OH); alcoxi, (por ejemplo, ciclohexilo sustituido con metoxi, ciclohexenilo sustituido con metoxi-); -tioalquilo (por ejemplo, ciclohexilo sustituido con -tioalquilo); amino (por ejemplo, ciclohexilo sustituido con amino).

Ejemplos de -cicloalquil-C(O)O-alquilo (por ejemplo, -cicloalquil-C(O)O-alquilo C_{1-4}) incluyen -éster etílico del ácido ciclopentano-2-carboxílico, -éster etílico del ácido ciclopentano-2-carboxílico-3-metilo, -éster etílico del ácido ciclohexano-2-carboxílico, -éster metílico del ácido ciclopentano-2-(carboxílico), -éster metílico del ácido ciclopentano-2-carboxílico-3-metilo, -éster metílico del ácido ciclohexano-2-carboxílico.

30 Si R^3 representa alquenilo (por ejemplo, alquenilo C_{2-6}), ejemplos incluyen vinilo (es decir, etenilo), propenilo (por ejemplo, propen-1-ilo, propen-2-ilo (es decir, alilo)), (1E,3E)-butadienilo, (1E,3E)-pentadienilo.

35 Si R^3 representa -alquil-arilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -arilo), ejemplos incluyen bencilo, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 1-tolil-etil-, 2-tolil-etil-, 3-fenil-propil-, 3-tolil-propil-, 4-fenil-butil-, 4-tolil-butil-, 2-cloro-bencil-, 3-cloro-bencil- y 4-cloro-bencil-. En una realización, ejemplos incluyen 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 1-tolil-etil-, 2-tolil-etil-, 3-fenil-propil-, 3-tolil-propil-, 4-fenil-butil-, 4-tolil-butil-, 2-cloro-bencil-, 3-cloro-bencil- y 4-cloro-bencil-. Otros ejemplos incluyen (2-fluorofenil)-metil-, (3-fluorofenil)-metil-, (4-fluorofenil)-metil- y (2,4-difluorofenil)-metil-.

Si R^3 representa -alquil(arilo)₂ (por ejemplo, -alquil C_{1-4} (arilo)₂), ejemplos incluyen difenilmetil-, 1,2-difenil-etil-, 2,2-difenil-etil-, 3,3-difenil-propil-, ditolilmetil-, 2,2-ditolil-etil- y 3,3-ditolil-propil-.

40 Si R^3 representa -alquil(heteroarilo)₂ (por ejemplo, -alquilo C_{1-4} (heteroarilo)₂), ejemplos incluyen 2,2-piridinil-metil-, 2,2-piridinil-etil- y 3,3-piridinil-propil-.

Si R^3 representa -alquil(aril)(heteroarilo) (por ejemplo, -alquilo C_{1-4} (aril)(heteroarilo)), ejemplos incluyen 2-fenil-2-piridinil-metil-, 2-fenil-2-piridinil-etil- y 3-fenil-3-piridinil-propil-.

45 Si R^3 representa -alquil-heteroarilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -heteroarilo), ejemplos incluyen piridin-2-ilmetil-, piridin-3-ilmetil-, piridin-4-ilmetil-, 2-tiofen-2-il-etil-, furan-2-il-metil- y pirrolil-metil-. En una realización ejemplos incluyen piridin-2-ilmetil-, piridin-4-ilmetil-, 2-tiofen-2-il-etil-, furan-2-il-metil- y pirrolil-metil-.

Si R^3 representa -alquil-heterociclilo (por ejemplo, -alquilo C_{1-4} -heterociclilo) cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo, ejemplos incluyen 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil-, (tetrahidro-furan-2-il)metil- y-propil-3-pirrolidin-2-ona. Adecuadamente, heterociclilo no está

sustituido.

Si R^3 representa -alquilcarbociclilo (por ejemplo, alquil C_{1-4} -carbociclilo), ejemplos incluyen -metilcicloalquilo, por ejemplo, -metil-ciclohexilo.

5 Si R^3 representa -aril-heteroarilo (tal como -(aril monocíclico)-(heteroaril monocíclico)), ejemplos incluyen 4-piridin-2-il-fenil-.

Si R^3 representa -aril-arilo (tal como -(aril monocíclico)-(arilo monocíclico)), ejemplos incluyen -bifenilo.

Si R^3 representa -aril-O-arilo, ejemplos incluyen fenoxifenilo (por ejemplo, 4-fenoxifenilo).

Si R^3 representa -heteroaril-heteroarilo (tal como -(heteroaril monocíclico)-(heteroarilo monocíclico)), ejemplos incluyen 4-(piridin-2-il)-piridin-2-il-.

10 Si R^3 representa -heteroaril-arilo (tal como -(heteroaril monocíclico)-(aril monocíclico)), ejemplos incluyen (4-fenil)-piridin-2-il-.

15 Si R^3 representa arilo, ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, alquilo (por ejemplo, terc-butilo), alcoxi, halógeno y haloalquilo; por ejemplo, un sustituyente, por ejemplo, un sustituyente en la posición 4. Así, si R^3 representa arilo, ejemplos incluyen 4-nitro-fenil- y 4-terc-butil-fenil-.

Si R^3 representa heteroarilo, ejemplos incluyen 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo. Otro ejemplo es benzo-1,3-dioxol-5-ilo. Otros ejemplos incluyen furanilo, pirrolilo y tiofenilo.

Si R^3 representa heterociclilo, ejemplos incluyen tetrahidrofurano-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

20 Si R^3 representa -aril-alquil-arilo (por ejemplo, -aril-alquil C_{1-4} -arilo, especialmente en el que arilo representa arilo monocíclico), ejemplos incluyen 4-bencil-fenil- y 4-(4-metil-bencil)-fenil-.

Si R^3 representa -aril-O-alquil-arilo (por ejemplo, -aril-O-alquil C_{1-4} -arilo, especialmente en la que arilo representa arilo monocíclico), ejemplos incluyen 2-benciloxi-fenil-.

Si R^3 representa -alquil-C(O)-NH-alquil-arilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -C(O)-NH-alquil C_{1-4} -arilo), ejemplos incluyen -CH₂-C(O)-N-alquil-arilo, (por ejemplo, -CH₂-C(O)-N-CH₂-fenilo).

25 Si R^3 representa -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -C(O)-NH-alquil C_{1-4} -heteroarilo), ejemplos incluyen -metil-CONH-etil-heteroarilo, por ejemplo, CH₂C(O)N-CH₂CH₂-(1H-indol-3-ilo).

30 Si R^3 representa alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en las que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente con fenilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen -metil-C(O)-(N-piperidinilo) o -metil-C(O)-(N-pirrolidinilo), en las que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente (por ejemplo, entre la posición 3 y 4) con fenilo.

Si R^3 representa -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo (por ejemplo, -alquil C_{1-4} -C(O)-NH-alquil C_{1-4} -heterociclilo), ejemplos incluyen -CH₂CONHCH₂(piperidin-1-ilo).

Si R^4 representa alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-4}), ejemplos incluyen metilo, etilo y propilo.

Adecuadamente, R^1 representa heteroaril o -alquilheteroarilo, particularmente -alquilheteroarilo.

35 Adecuadamente, si R^1 representa heteroarilo, R^1 representa heteroarilo bicíclico, especialmente heteroarilo bicíclico de 9 miembros. Más adecuadamente, R^1 representa un sistema de anillo de heteroarilo bicíclico y en particular un anillo de fenilo condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, uno o dos, adecuadamente uno) átomos de nitrógeno. Adecuadamente, R^1 representa heteroarilo sin sustituir. En particular, R^1 representa adecuadamente 1H-benzoimidazolilo, especialmente 1H-benzoimidazol-5-ilo.

40 Adecuadamente, R^1 representa 3-imidazol-1-il-propil-.

45 Adecuadamente, R^2 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -tioalquilo y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo, -tioalquilo y -C(O)O-alquilo; alqueno; -alquil-arilo; -alquilheteroarilo; -aril heteroarilo; -arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido); heteroarilo (monocíclico o bicíclico); heterociclilo; o R^2 junto con R^4 representan carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) grupos metilo. Más adecuadamente, R^2 representa -aril-heteroarilo, arilo o heteroarilo; o R^2 junto con R^4 representan cicloalquilo (por ejemplo, ciclobutilo). Lo más adecuadamente, R^2 representa -arilo o heteroarilo; o R^2 junto con R^4 representan

cicloalquilo (por ejemplo, ciclobutilo). Particularmente adecuadamente, R^2 representa arilo o heteroarilo, especialmente arilo.

Si R^2 representa -aril-heteroarilo, R^2 es adecuadamente 4-piridin-2-il-fenil-.

5 Si R^2 representa arilo, R^2 es adecuadamente fenilo monocíclico, especialmente sustituido. Lo más adecuadamente, R^2 representa: 2-hidroxi-5-metil-fenil-, 2-metil-4-metoxi-fenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,5-dibromo-fenil-, éster metílico del ácido 2-enzoico, 3-bromo-4-metoxi-fenil-, 3-hidroxi-4-metoxi-fenil-, 3-propoxi-fenil-, 4-bromo-fenil-, 4-cloro-3-nitro-fenil-, 4-metoxi-2-metil-fenil-, 4-metoxi-fenilo.

10 Si R^2 representa heteroarilo, R^2 es adecuadamente bicíclico. Lo más adecuadamente, R^2 representa 1H-indol-5-ilo, 2-quinolin-8-ol, benzo[1,2,5]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

15 Adecuadamente, R^3 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; alqueno; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂, -alquil(heteroarilo)₂, -alquil(aril)(heteroarilo), -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -aril-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; -aril-alquil-arilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente con fenilo opcionalmente sustituido.

20

Más adecuadamente, R^3 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, alcoxi- y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, alcoxi- y -C(O)O-alquilo; alqueno; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂, -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, metilo) y oxo; -arilo; heteroarilo (monocíclico o bicíclico); -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)NH-(N-piperidinilo) en la que piperidinilo o pirrolidinilo pueden condensarse opcionalmente con fenilo opcionalmente sustituido. Más adecuadamente, R^3 representa alquilo o cicloalquilo cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con -C(O)O-alquilo; alquilo sustituido con alcoxi; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-arilo; -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo. Todavía más adecuadamente, R^3 representa alquilo sin sustituir, alquilo sustituido con -C(O)O-alquilo; -alquil-arilo; o -alquil-heteroarilo, especialmente alquilo sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₁₋₆). Si R^3 representa un resto que comprende un grupo arilo, arilo es arilo adecuadamente sustituido (tal como fenilo sustituido).

25

30

Adecuadamente, si R^3 representa alquilo sin sustituir, R^3 representa n-butilo, t-butilo o 2,2-dimetilpropilo, particularmente 2,2-dimetilpropilo.

35 Adecuadamente, si R^3 representa cicloalquilo sin sustituir, R^3 representa ciclopentilo o ciclohexilo.

Adecuadamente, si R^3 representa -alquil-C(O)O-alquilo, R^3 representa -CH₂C(O)OMe o -CH₂C(O)OtBu.

Adecuadamente, si R^3 representa -cicloalquil-C(O)O-alquilo, R^3 representa éster etílico del ácido ciclohexano-2-carboxílico.

Adecuadamente, si R^3 representa alcoxi-alquil-, R^3 representa 3-metoxi-propil-.

40 Adecuadamente, si R^3 representa -aril-O-alquil-arilo, R^3 representa 2-benciloxi-fenil-.

Adecuadamente, si R^3 representa -alquil-arilo, arilo representa fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo, fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, R^3 puede representar bencilo, 2-cloro-bencil- o 4-cloro-bencilo.

Adecuadamente, si R^3 representa -alquil-heteroarilo, R^3 representa piridin-3-il-metil- o 2-tiofen-2-il-etil-.

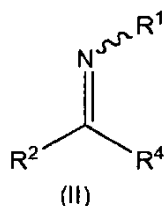
45 Adecuadamente, si R^3 representa -alquil-heterociclilo, cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo, R^3 representa 1-(tetrahydro-furan-2-il)metil-, por ejemplo, (S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil-.

Adecuadamente, si R^3 representa -alquil-C(O)-N-alquil-arilo, R^3 representa -CH₂C(O)N-(2-(1H-indol-3-il)-etil).

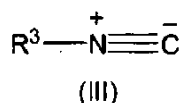
Si R^2 junto con R^4 no forman un grupo carbociclilo, R^4 representa adecuadamente hidrógeno.

Procedimientos

Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o un derivado protegido de los mismos comprende reacción de un compuesto de fórmula (II)



- 5 o un derivado protegido del mismo, en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, con una azida adecuada tal como trimetilsililazida y un compuesto de fórmula (III)



o un derivado protegido del mismo, en la que R^3 es como se ha definido anteriormente.

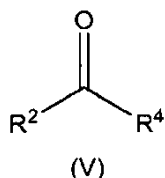
Los reactivos normalmente se combinarán en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo, un alcohol tal como metanol).

- 10 Los compuestos de fórmula (III) son tanto conocidos como pueden prepararse mediante procedimientos convencionales en sí conocidos.

Compuestos de fórmula (II) o un derivado protegido de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



- 15 o un derivado protegido del mismo, en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (V)



- 20 o un derivado protegido del mismo, en la que R^1 es como se ha definido anteriormente bajo condiciones de reacción de formación de iminas adecuadas. Condiciones adecuadas incluyen combinar los reactivos en un disolvente prótico polar a temperatura ambiente o elevada.

En un procedimiento adecuado de preparación de compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (II) se preparan *in situ* y no se aíslan antes de la posterior reacción con (III).

Usos terapéuticos

- 25 Sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo, péptidos beta-amiloideos (3-40), (3-42), (11-40 y (11-42), ABri, ADan, gastrina, neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, fractalcina, orexina A, $[\text{Gln}^3]$ -glucagón (3-29), $[\text{Gln}^5]$ -sustancia P (5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles véase la Tabla 1. Los compuestos y/o combinaciones según la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de afecciones que pueden tratarse por modulación de la actividad de QC.

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos activos fisiológicos con un residuo de glutamina del extremo N, que tienen tendencia a ciclarse a pGlu final

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar británica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar danesa

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimulan la contracción de músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago e intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña una función endocrina o paracrina en la regulación del metabolismo de las grasas. Produce contracción de músculo liso.
FPP	QEP amida	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) se encuentra en plasma seminal. Pruebas recientes obtenidas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraron que FPP desempeña una función importante en regular la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	TRH funciona como regulador de la biosíntesis de TSH en la glándula pituitaria anterior y como neurotransmisor/ neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) amida	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción de tanto hormonas luteinizantes como estimulantes del folículo.
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEW VNT PSTCCLK YYEKVLP RRL VGYRKALNC HLP AII FVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos, pero no neutrófilos. También muestra potente actividad mielosupresora, suprime la proliferación de células progenitoras mieloides. SCYA16 recombinante muestra actividad quimiotáctica para monocitos y monocitos THP-1, pero no para linfocitos y neutrófilos en reposo. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se desensibilizaron por la anterior expresión a RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar una función en neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
<p>CCL2 (citocina inducible pequeña A2)</p> <p>Swiss-Prot: P13500</p>	<p>QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT</p>	<p>Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Participa en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede participar en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de enfermedad de aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.</p>
<p>CCL18 (citocina inducible pequeña A18)</p> <p>Swiss-Prot: P55774</p>	<p>QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKVWQK YISDLKLN</p>	<p>Factor quimiotáctico que atrae linfocitos, pero no monocitos o granulocitos. Puede participar en la migración de linfocitos B a folículos de linfocitos B en ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T sin tratamiento previo hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para linfocitos T sin tratamiento previo, linfocitos T CD4+ y CD8+ y así puede desempeñar una función tanto en respuestas humorales como de inmunidad mediada por células.</p>
<p>Fractalcina (neurotactina)</p> <p>Swiss-Prot: P78423</p>	<p>QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTFLFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LFLCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV</p>	<p>La forma soluble es quimiotáctica para linfocitos T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a la membrana promueve la adhesión de aquellos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar una función en regular los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio y se une a CX3CR1.</p>

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
CCL7 (citocina inducible pequeña A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGIN T STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y eosinófilos, pero no neutrófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. También induce la liberación de gelatinasa B. Esta proteína puede unirse a heparina. Se une a CCR1, CCR2 y CCR3.
Orexina A (hipocretina-1) Swiss-Prot 043612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función más amplia en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales. La orexina A se une a tanto OX1R como OX2R con una alta afinidad.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan neuronas, provocan respuestas conductuales, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directamente o indirectamente) muchos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.

5 El glutamato se encuentra en las posiciones 3, 11 y 22 del péptido β -amiloide. Entre ellas, la mutación de ácido glutámico (E) a glutamina (Q) en la posición 22 (correspondiente a la proteína precursora de amiloide APP 693, Swissprot P05067) se ha descrito como la llamada mutación de amiloidosis cerebroarterial tipo holandesa.

Los péptidos β -amiloide con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 se han descrito que son más citotóxicos e hidrófobos que los péptidos β -amiloide 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429).

10 Las múltiples variaciones del extremo N, por ejemplo, Abeta (3-40), Abeta (3-42), Abeta (11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse por la enzima β -secretasa enzima escisora de proteína precursora de amiloide del sitio β (BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. y col. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o por procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa de los péptidos de longitud completa Abeta (1-40) y Abeta (1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico que luego se produce en el extremo N está catalizada por QC.

15 Células transductoras transepiteliales, particularmente la célula gastrina (G), coordinan la secreción de ácidos gástricos con la llegada de comida al estómago. Un trabajo reciente mostró que se generan múltiples productos activos del precursor de gastrina y que hay múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores biosintéticos y productos intermedios (progastrina y Gly-gastrinas) son factores de crecimiento putativos; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación celular epitelial, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a enterocromafines que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados a la síntesis de histaminas y almacenamiento en células ECL, además de la secreción de ácido agudamente estimulante. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez inhiben la función de células parietales, pero estimulan el crecimiento de células epiteliales de la superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe que tienen un riesgo elevado de enfermedad por úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

Se sabe que la hormona peptídica gastrina, liberada de células G antrales, estimula la síntesis y liberación de histamina de células ECL en la mucosa oxíntica mediante receptores de CCK-2. La histamina movilizada induce la secreción de ácido uniéndose a los receptores de H(2) localizados sobre células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en sus formas completamente amidadas como menos procesadas (progastrina y gastrina extendida a glicina), también es un factor de crecimiento para el tubo gastrointestinal. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, en la que produce una elevada proliferación de citoblastos gástricos y células ECL, produciendo elevada masa de células parietales y ECL. Por otra parte, la principal diana trófica de la gastrina menos procesada (por ejemplo, gastrina extendida a glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

La neurotensina (NT) es un neuropéptido que participa en la patofisiología de la esquizofrenia que modula específicamente los sistemas neurotransmisores previamente demostrados que están regulados erróneamente en este trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido las concentraciones de NT en líquido cefalorraquídeo (CSF) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones de NT en CSF disminuidas que son restauradas por tratamiento con fármacos antipsicóticos eficaces. También existen pruebas considerables concordantes con la participación de sistemas de NT en el mecanismo de acción de fármacos antipsicóticos. Los efectos conductuales y bioquímicos de NT centralmente administrada se parecen sorprendentemente a aquellos de fármacos antipsicóticos sistémicamente administrados, y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión de NT. Esta concatenación de hallazgos condujo a la hipótesis de las funciones de NT como antipsicótico endógeno. Además, fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigroestriatal y mesolímbica, y estos efectos son predictivos de la sensibilidad y eficacia de efectos secundarios, respectivamente (Binder, E. B. y col. 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

El péptido promotor de la fertilización (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Pruebas evidentes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que FPP desempeña una función importante en la regulación de la fertilidad del espermatozoide. Específicamente, FPP estimula inicialmente espermatozoides no fecundativos (incapacitados) a “encenderse” y volverse fértiles más rápidamente, pero entonces se detiene la capacitación de manera que los espermatozoides no experimenten pérdida espontánea de acrosomas y, por tanto, no pierdan potencial fecundativo. Estas respuestas son imitadas, y de hecho aumentadas, por la adenosina, que se sabe que regula la ruta de transducción de señales de la adenilil ciclasa (AC)/AMPC. Se ha mostrado que tanto FPP como la adenosina estimulan la producción de AMPC en células incapacitadas, pero la inhiben en células capacitadas, con receptores de FPP que interaccionan de alguna manera con receptores de adenosina y proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan el estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en el “encendido” inicial, participando otros posiblemente en la propia reacción de acrosomas. La calcitonina y la angiotensina II, también encontradas en plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando la fertilidad estimulando y luego manteniendo el potencial fecundativo. Tanto las reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II como los defectos en sus receptores contribuyen a la infertilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28).

CCL2, CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalcina desempeñan una función importante en afecciones patofisiológicas, tales como supresión de la proliferación de células progenitoras mieloides, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis, respuestas humorales e inmunitarias mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, enfermedad inflamatoria del intestino, reestenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefrosclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos y fracaso de injertos de vena.

Recientemente se estudiaron varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana y melanoma en ensayos clínicos. Un candidato a vacuna para el melanoma interesante solo o en combinación con otros antígenos de tumor es el decapeptido ELA. Este péptido es un análogo del péptido inmunodominante de antígeno de Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico del extremo N. Se ha informado que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de ácidos glutámicos, además del grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para vencer este problema de estabilidad se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico del extremo N, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PirELA) y también el derivado tapado con acetilo del extremo N (AcELA) fracasaron en provocar la actividad de linfocitos citotóxicos T (CTL). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en PirELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tienen menor afinidad que ELA por el complejo de histocompatibilidad mayor de clase I específico. Por consiguiente, con el fin de conservar la actividad completa de ELA, la formación de PirELA debe evitarse (Beck A. y col. 2001, J Pept Res 57(6):528-38.).

La orexina A es un neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y

sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales.

5 Recientemente se identificaron elevados niveles del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (CSF) de
 10 pacientes que padecen esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré en comparación con individuos sanos (Brinkmeier H. y col. 2000, Nature Medicine 6, 808-811). Hay una gran controversia en la bibliografía sobre el mecanismo de acción del pentapéptido Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente su eficacia para interaccionar con y bloquear canales de sodio produciendo la promoción de disfunción axónica, que participa en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente podría demostrarse que no QYNAD, sino su forma piroglutamada ciclada, pEYNAD, es la forma activa, que bloquea los canales de sodio produciendo la promoción de disfunción axónica. Los canales de sodio se expresan a alta densidad en axones mielinados y desempeñan una función obligatoria en realizar potenciales de acción a lo largo de axones dentro del cerebro y la médula espinal de mamífero. Por tanto, se especula que participan en varios aspectos de la patofisiología de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, especialmente esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, QYNAD es un sustrato de la enzima glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5), que también está presente en el cerebro de mamíferos, especialmente en cerebro humano. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o alivio o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, por administración de un compuesto según la presente invención a un mamífero puede ser posible estimular la proliferación de células progenitoras mieloides.

Además, la administración de un inhibidor de QC según la presente invención puede conducir a supresión de fertilidad masculina.

35 En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de inhibidores de actividad de QC (EC) en combinación con otros agentes, especialmente para el tratamiento de enfermedades neuronales, arterosclerosis y esclerosis múltiple.

La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferentemente un ser humano.

40 Lo más preferentemente, dicho procedimiento y usos correspondientes son para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferentemente un ser humano.

Incluso preferentemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide o aterosclerosis.

Incluso preferentemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de pancreatitis y reestenosis.

50 **Combinaciones farmacéuticas**

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición, preferentemente una composición farmacéutica, que comprende al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en agentes nootrópicos, neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos,

inhibidores del depósito de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis de amiloide beta, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos anti-esclerosis múltiple.

Lo más preferentemente, dicho inhibidor de QC es un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

5 Más específicamente, el otro agente anteriormente mencionado está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de dipeptidil aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV; inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas de receptores muscarínicos M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores o un
10 agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.EM (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz (por ejemplo, BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

15 Además, el otro agente anteriormente mencionado puede seleccionarse del grupo que consiste en anticuerpos para beta-amiloide, inhibidores de cisteína proteasas y antagonistas de MCP-1.

Además, el otro agente puede ser, por ejemplo, un ansiolítico o antidepresivo seleccionado del grupo que consiste en

- (a) Benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,
- 20 (b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,
- (c) Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina
- (d) Inhibidores de monoamina oxidasa (MAO),
- (e) Azapironas, por ejemplo, buspirona, tandopirona,
- (f) Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo, venlafaxina, duloxetina,
- 25 (g) Mirtazapina,
- (h) Inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), por ejemplo, reboxetina,
- (i) Bupropiona,
- (j) Nefazodona,
- (k) Beta-bloqueantes,
- 30 (l) Ligandos de NPY-receptor: agonistas o antagonistas de NPY.

En otra realización, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco anti-esclerosis múltiple seleccionado del grupo que consiste en

- a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. de HMR-1715, MNA-279),
- 35 b) supresor autoinmunitario, por ejemplo, laquinimod,
- c) paclitaxel,
- d) anticuerpos, por ejemplo, AGT-1, anticuerpo monoclonal anti-factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), moduladores de receptores Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. de AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), daclizumab (sin. de Zenepax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximab (sin. de Centara, CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, anticuerpo anti-IL-12,
- 40 e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo, reticulosa,
- f) interferón alfa, por ejemplo, alfaferona, interferón alfa humano (sin. de Omniferon, Alfa Leucoferon),
- g) interferón beta, por ejemplo, Frone, Avonex similar a interferón beta-1a, Betron (Rebif), análogos de

- interferón beta, proteína de fusión de interferón beta-transferrina, Betaseron similar a interferón beta-1b recombinante,
- h) interferón tau,
- 5 i) péptidos, por ejemplo, AT-008, Anergix.MS, inmunocina (alfa-inmunocina-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,
- j) enzimas terapéuticas, por ejemplo, CD8 soluble (CD8s),
- k) plásmido que codifica autoantígeno específico para esclerosis múltiple y plásmido que codifica citocina, por ejemplo, BHT-3009;
- l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636,
- 10 m) antagonistas de TNF, por ejemplo, solimastat, lenercept (sin. de RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), CC-1069,
- n) TNF alfa, por ejemplo, etanercept (sin. de Enbrel, TNR-001)
- o) antagonistas de CD28, por ejemplo, abatacept,
- p) inhibidores de tirosina cinasas Lck,
- 15 q) inhibidores de catepsina K,
- r) análogos de la proteína transportadora de la membrana que elige neuronas como diana taurina y el inhibidor de calpaína derivado de plantas leupeptina, por ejemplo, Neurodur,
- s) antagonista del receptor-1 de quimiocinas (CCR1), por ejemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- 20 u) antagonistas de receptores de AMPA, por ejemplo, ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,
- v) bloqueantes de los canales de potasio, por ejemplo, fampridina,
- w) antagonistas de molécula pequeña de tosil-prolina-fenilalanina de la interacción de VLA-4/VCAM, por ejemplo, TBC-3342,
- x) inhibidores de molécula de adhesión a células, por ejemplo, TBC-772,
- 25 y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,
- z) antagonistas de la cadena ligera de la inmunoglobulina libre (IgLC) que se unen a receptores de mastocitos, por ejemplo, F-991,
- aa) antígenos inductores de la apoptosis, por ejemplo, Apogen MS,
- 30 bb) agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),
- cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo, acetato de glatiramer (sin. de Copaxone, COP-1, copolímero-1),
- dd) moduladores de la topoisomerasa II, por ejemplo, clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. de Leustatin, Milinax, RWJ-26251),
- 35 ff) interleucina-10, por ejemplo, ilodecacina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo, lisofilina (sin. de CT-1501R, LSF, lisofilina),
- hh) etanamina, por ejemplo, SRI-62-834 (sin. de CRC-8605, NSC-614383),
- ii) inmunomoduladores, por ejemplo, SAIK-MS, PNU-156804, péptido de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,
- jj) agonistas de receptores retinoides, por ejemplo, adapaleno (sin. de Differin, CD-271),

- kk) TGF-beta, por ejemplo, GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),
- ll) TGF-beta-2, por ejemplo, BetaKine,
- mm) inhibidores de MMP, por ejemplo, glicomed,
- nn) inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo, RPR-122818,
- 5 oo) inhibidores de purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-deazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,
- qq) integrina alfa4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,
- rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo, nucleósidos, ICN-17261,
- 10 ss) inhibidores de citocinas,
- tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo, HSPPC-96,
- uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento de la glía 2),
- w) inhibidores de catepsina S,
- 15 ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,
- xx) inhibidores de la proteína-1 quimioatrayente de monocitos, por ejemplo, bencimidazoles como inhibidores de MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración parenteral, entérica o por vía oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados.

Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por tanto, se muestra que tales combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de estas afecciones.

El procedimiento comprende tanto la co-administración de al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) como al menos uno de los otros agentes o la administración secuencial de los mismos.

La co-administración incluye administración de una formulación, que comprende al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada agente.

Ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son las 10-aminoalifatil-dibenz[b,f]oxepinas descritas en los documentos WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. Adicionalmente útiles según la presente invención son los moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

Inhibidores de beta-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7.109.217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa con el fin de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); posifeno, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Eli Lilly / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Universidad de Kioto); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.) y DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.).

Inhibidores de gamma-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005/008250, WO2006/004880, US 7.122.675, US 7.030.239, US 6.992.081, US 6.982.264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6.756.511, US 6.683.091, WO03/066592, WO03/014075,

5 WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7.109.217, US 7.101.895, US 7.049.296, US 7.034.182, US 6.984.626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6.890.956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.

Inhibidores de gamma secretasa adecuados con el fin de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); y NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.).

10 Inhibidores de la síntesis de beta-amiloide adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, bisnorcimserina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) y BGC-20-0466 (BTG pic.).

15 Inhibidores del depósito de proteína amiloide adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp pic.); colostrina (ReGen Therapeutics plc.); AdPEDI-(amiloide-beta1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Fundación Mayo); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtirretina (Universidad del Estado de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, exebril (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.).

25 Inhibidores de PDE-4 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); colirios idudilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofomilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inhibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otska Pharmaceutical Co. Ltd.); CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.).

Un inhibidor de PDE-4 preferido es rolipram.

35 Los inhibidores y composiciones de MAO que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/121, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y WO92121333.

40 Inhibidores de MAO adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, linezolida (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25,1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Universidad hebrea de Jerusalén); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

45 Antagonistas de histamina H3 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, A-331440, A-349821 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Universidad Libre de Berlín), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); (1S,2S)-2-(2-aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Universidad de Hokkaido); JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S); y Sch-79687 (Schering-Plough).

50 Inhibidores de PEP y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4.977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4.857.537, EP 0461677, EP

0345428, JP 02275858, US 5.506.256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP 0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 y PCT/EP2006/061428.

Inhibidores de proil endopeptidasa adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, Fmoc-Ala-Pirr-CN, Z-Phe-Pro-benzotiazol (Probiodrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tabaco Inc.) y S-17092 (Servier).

Ejemplos adecuados de anticuerpos para beta-amiloide son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); los terapéuticos de nanocuerpos de Ablementenx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos para amiloide beta específicos de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (BioArctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) y anticuerpos para beta-amiloide de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Inhibidores de cisteínas proteasas adecuados son inhibidores de catepsina B. Los inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

Los antagonistas de MCP-1 pueden seleccionarse, por ejemplo, de anticuerpos anti-MCP-1, preferentemente anticuerpos monoclonales o monoclonales humanizados, inhibidores de la expresión de MCP-1, antagonistas de CCR2, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de la expresión génica de VCAM-1 y anticuerpos monoclonales anti-C5a.

Antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

Antagonistas de MCP-1 adecuados son, por ejemplo, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); mIN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticuerpos monoclonales anti-C5a, por ejemplo, neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc.); 2-mercaptoimidazoles (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); anticuerpos monoclonales anti-MCP-1 (Johnson & Johnson).

Combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en general, que incluyen enfermedades neurodegenerativas.

Se prefieren combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

Otros compuestos adecuados que pueden usarse según la presente invención en combinación con inhibidores de QC son NPY, un mimético de NPY o un agonista o antagonista de NPY, o un ligando de los receptores de NPY.

Se prefieren según la presente invención antagonistas de los receptores de NPY.

Ligandos o antagonistas adecuados de los receptores de NPY son compuestos derivados de 3a,4,5,9b-tetrahidro-1h-benz[e]indol-2-ilamina como se desvela en el documento WO 00/68197.

Los antagonistas de receptores de NPY que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/30674, patentes de EE.UU. n° 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, solicitud de patente japonesa JP 09157253; solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; patente de EE.UU. n° 5.328.899; solicitud de patente alemana DE 393 97 97; solicitudes de patente europea EP 355 794 y EP 355 793; y solicitudes de

patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Antagonistas de NPY preferidos incluyen aquellos compuestos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente. Más compuestos preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no péptidos. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no péptidos que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 y WO 99/15498; patentes de EE.UU. n° 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y solicitud de patente japonesa JP 09157253. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no péptidos preferidos incluyen aquellos compuestos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente.

Compuestos particularmente preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Compuestos basados en aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 o, preferentemente, WO 99/15498. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos preferidos incluyen aquellos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente, por ejemplo, BIBP3226 y, especialmente, amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)etil]arginina (Ejemplo 4 de solicitud de patente internacional WO 99/15498).

Los agonistas de receptores de M1 y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004/087158, WO91/10664.

Antagonistas de receptores de M1 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); cevimelina (Evovac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelina (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-101 / (PD-151832) (Pfizer Inc.).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, donepezilo (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Universidad hebrea de Jerusalén); huperzina A (Fundación Mayo); galantamina (Johnson & Johnson); memoquina (Universidad de Bolonia); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debibpharm); tacrina (Wamer-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.) y INM-176 (WhanIn).

Agonistas de receptores de NMDA y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/01015 WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.

Antagonistas de receptores de NMDA adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Centro de Estudio Neurológico); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz y Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dextranabinol (HU-211; Sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Universidad de Dalhousie); indantadol (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); perzinfotel (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodilo (CP-101606), besonprodilo (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemina (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprosato (Synchronuron LLC.); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-cinurenina (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-cinurénico (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (clorhidrato N-2-(adamantil)-hexametilén-imina) (RAMS); lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec).

Inhibidores de DP IV y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos US 6.011.155; US 6.107.317; US 6.110.949; US 6.124.305; US 6.172.081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

Inhibidores de DP IV adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline plc.); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostat (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantos Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (Phenomenix Corp.); saxagliptina (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); sulfostina (Zaidan Hojin); KR-62436 (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química); P32/98 (Probiordrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.); y NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Otros inhibidores de DP IV preferidos son

- (i) compuestos similares a dipéptidos, desvelados en el documento WO 99/61431, por ejemplo, N-valilprolilo, O-benzoilhidroxilamina, alanilpirrolidina, isoleuciltiazolidina como L-alo-isoleucil-tiazolidina, L-treo-isoleucil-pirrolidina y sales de los mismos, especialmente las sales fumáricas, y L-alo-isoleucil-pirrolidina y sales de la misma;
- (ii) estructuras de péptidos, desveladas en documento WO 03/002593, por ejemplo, tripéptidos;
- (iii) peptidilcetonas, desveladas en el documento WO 03/033524;
- (vi) aminocetonas sustituidas, desveladas en el documento WO 03/040174;
- (v) inhibidores de DP IV tópicamente activos, desvelados en el documento WO 01/14318;
- (vi) profármacos de inhibidores de DP IV, desvelados en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y
- (v) inhibidores de DP IV basados en glutaminilo, desvelados en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

Lo más preferentemente, el inhibidor de QC se combina con uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo:

PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (bapineuzumab), tramiprosato, EGb-761, TAK-070, doxofilina, teofilina, cilomilast, tofomilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, linezolidina, budipina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, ciproxifan, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pirr-CN, Z-Phe-Pro-benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina, cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), donepezilo, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartan, benazeprilo, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina,

5 nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, amlodipina, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, mIN-1202 y betaferona.

En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o prevención de arterosclerosis
- 10 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con agentes inmunodepresores, preferentemente rapamicina para la prevención y/o tratamiento de reestenosis
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con agentes inmunodepresores, preferentemente paclitaxel para la prevención y/o tratamiento de reestenosis
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con inhibidores de la AChE, preferentemente donepezilo, para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer
- 15 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con interferones, preferentemente Aronex, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con interferones, preferentemente betaferona, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple
- 20 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con interferones, preferentemente Rebif, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con Copaxone, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple.

25 Una terapia de combinación tal es en particular útil para el tratamiento de deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa y neurodegeneración en síndrome de Down, además de aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

Tales terapias de combinación podrían producir un mejor efecto terapéutico (menos formación de placas, menos proliferación, además de menos inflamación, un estímulo para la proliferación) que el que se produciría con cualquier agente solo.

Composiciones farmacéuticas

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados puede usarse como principio(s) activo(s). El/Los principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como

35 intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de

40 granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales. Para parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para

45 preservación.

También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita al ras y similares, una cantidad del (de los) principio(s) activo(s) necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las

50 composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita al ras y similares, de aproximadamente 0,03 mg a 100

mg/kg (preferida 0,1 - 30 mg/kg) y puede administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,1 - 300 mg/kg por día (preferida 1 - 50 mg/kg por día) de cada principio activo o combinación de los mismos. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica.

- 5 Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, componentes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se indica que el principio activo está disperso uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Entonces, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de las mismas de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retrasada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Estas formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensión acuosa incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferentemente aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromas, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Composiciones adecuadas para administración por vía oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches para la piel transdérmicos muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación.

Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato

de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

5 Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes aromatizados adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral se desean suspensiones y disoluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

10 Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

15 Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco elegibles como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxiburítico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

20 Los compuestos o combinaciones de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las anteriores composiciones y según pautas de dosificación establecidas en la materia, siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos tratados.

25 La dosificación diaria de los productos puede variar sobre un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por mamífero por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra generalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos o combinaciones pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día.

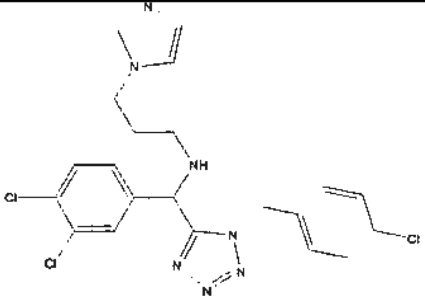
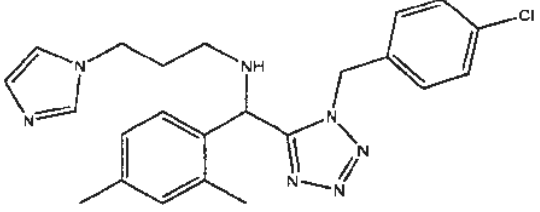
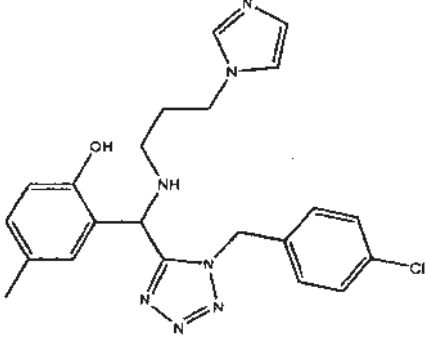
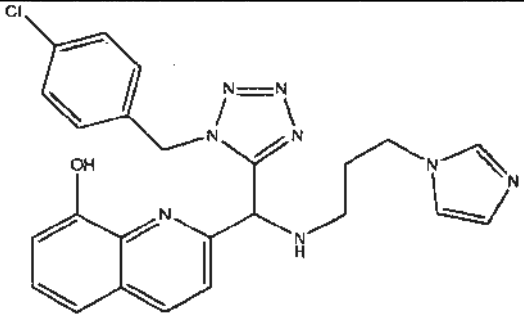
30 Dosificaciones óptimas que van a administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados al paciente particular que está tratándose, que incluyen edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, producirá la necesidad de ajustar dosificaciones.

En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones están preferentemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

45 Dosificaciones adecuadas, que incluyen especialmente dosificaciones unitarias de los compuestos de la presente invención, incluyen las dosificaciones conocidas que incluyen dosis unitarias para estos compuestos como se describen o se citan en los textos de referencia tales como las Farmacopeas Británica y Estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, véase la 31ª edición, página 341 y páginas citadas en su interior) o las publicaciones anteriormente mencionadas.

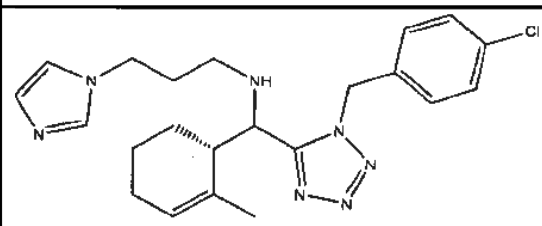
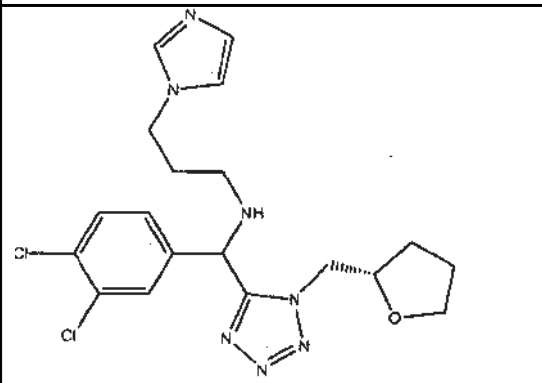
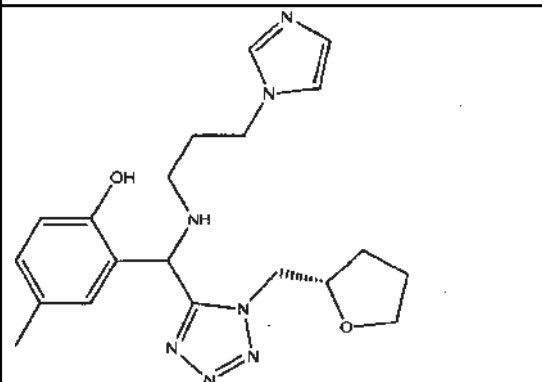
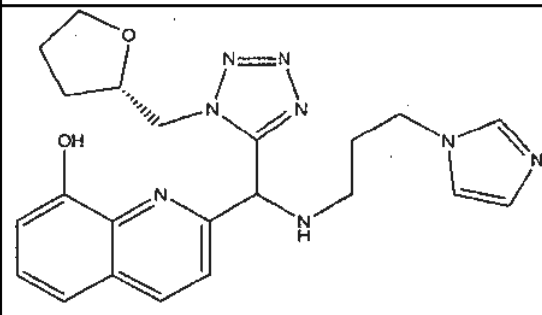
Ejemplos

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
1	[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	476,12	476,13	498,1	0	2,2	
2	[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(2,4-dimetil-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	436,24	436,23	458,22	0	6,7	
3	2-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol	438,22	438,2	460,2	0	0,4	
4	2-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol	475,21	475,21	497,19	0	4,9	

(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
5	5-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propil-amino)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo	451,18	451,19	473,17	0	6,7	
6	[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	447,21	447,22	469,2	0	0,4	
7	[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	459,21	459,23	481,2	0	1,3	
8	[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-((S)-2-metil-ciclohex-2-enil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	426,26	0	448,24	0	4	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
9	{(S)-[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	414,22	0	436,2	0	4,9	
10	((3,4-Dicloro-fenil)-{1-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}-metil)-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	436,18	436,18	458,16	0	4	
11	2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-{1-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}-metil)-4-metil-fenol	398,27	398,27	420,26	420,27	3,1	
12	2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-{1-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}-metil)-quinolin-8-ol	435,27	435,26	457,25	457,24	2,2	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
13	(3-Imidazol-1-il-propil)- ((1H-indol-5-il)-{1-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}- metil)-amina	407,27	407,28	429,25	0	6,7	
14	(3-Imidazol-1-il-propil)- (quinolin-2-il-{1-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}- metil)-amina	419,27	419,27	441,25	0	2,2	
15	(Benzofuran-2-il-{1-[(S)- 1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}- metil)-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	408,25	408,25	430,24	430,29	6,7	
16	(3-Imidazol-1-il-propil)- ((6-metil-1H-indol-3-il)- {1-[(S)-1-(tetrahidro- furan-2-il)metil]-1H- tetrazol-5-il}-metil)- amina	421,29	421,28	443,27	0	7,6	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
17	(3-Imidazol-1-il-propil)- [[1-[(S)-1-(tetrahydrofuran-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-amina	410,32	410,31	432,3	0	4	
18	[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	408,18	408,19	430,16	0	7,6	
19	2-[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol	370,28	370,27	392,26	0	2,2	
20	2-[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol	407,27	407,26	429,25	0	2,2	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
21	[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	379,28	379,27	401,26	0	6,7	
22	[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	391,28	391,27	413,26	413,29	3,1	
23	[Benzofuran-2-il-(1-butil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	380,26	380,26	402,24	402,28	9,4	
24	[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	382,32	382,31	404,31	404,31	4,9	

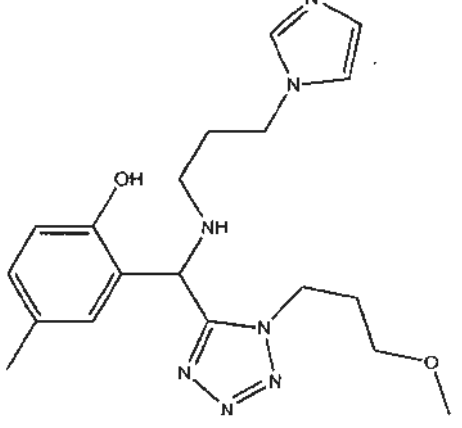
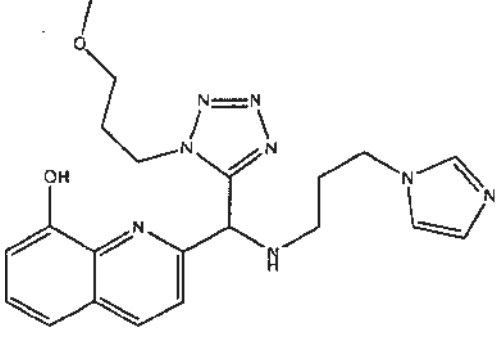
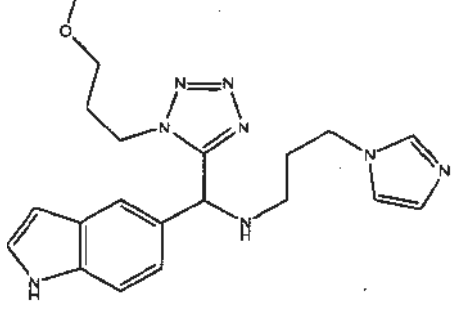
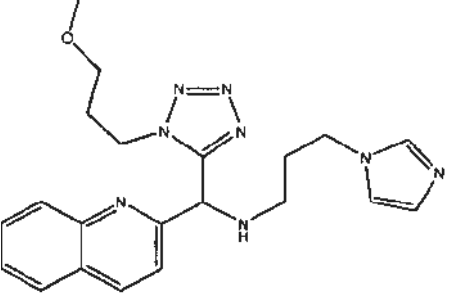
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
25	2-[(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol	419,27	0	441,25	0	2,2	
26	[(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	391,28	391,27	413,26	0	3,1	
27	[(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-((S)-2-metil-ciclohex-2-enil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	370,33	0	392,31	0	6,7	
28	[(S)-(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	358,28	0	380,26	0	0,4	

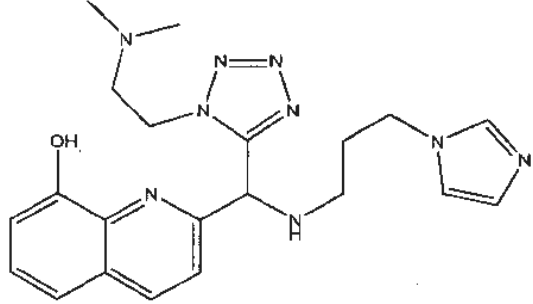
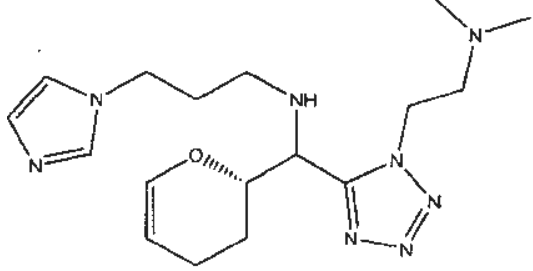
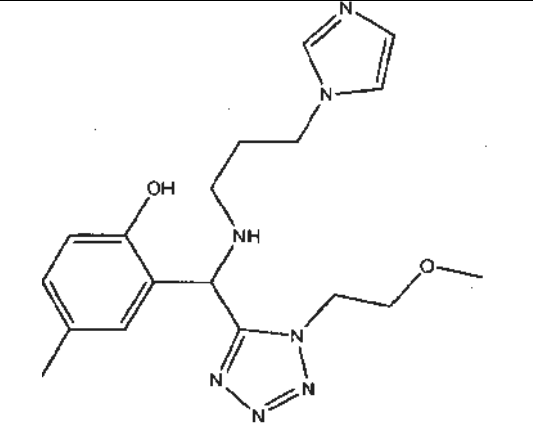
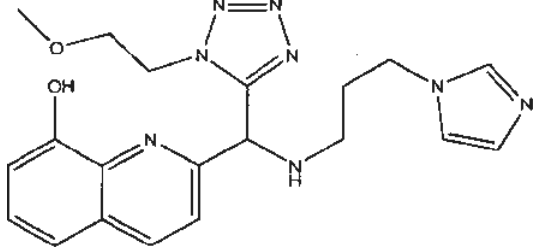
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
29	2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-quinolin-8-ol	365,21	0	387,2	0	3,1	
30	(3-Imidazol-1-il-propil)-[(1H-indol-5-il)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina	337,22	337,22	359,2	0	4	
31	(3-Imidazol-1-il-propil)-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-amina	349,22	349,24	371,2	0	4,9	
32	{(3,4-Dicloro-fenil)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	424,18	424,19	446,16	0	7,6	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
33	2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-4-metil-fenol	386,27	386,27	408,26	0	4	
34	2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-quinolin-8-ol	423,27	423,27	445,25	0	2,2	
35	(3-Imidazol-1-il-propil)-{(1H-indol-5-il)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	395,27	395,27	417,25	0	7,6	
36	(3-Imidazol-1-il-propil)-{[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il}-metil}-amina	407,27	407,27	429,25	0	3,1	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
37	2-[[1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-tetrazol-5-il]- (3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol	422,28	0	444,27	0	4,9	
38	((S)-3,4-Dihidro-2H-piran-2-il-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	361,29	0	383,28	0	0,4	
39	2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-4-metil-fenol	372,26	372,25	394,24	0	8,5	
40	2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-quinolin-8-ol	409,25	409,25	431,23	0	3,1	

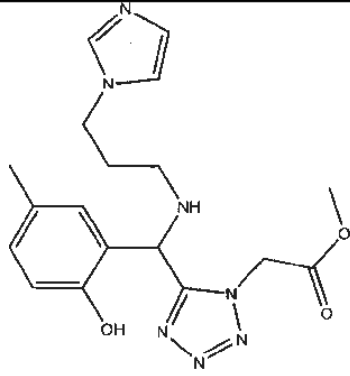
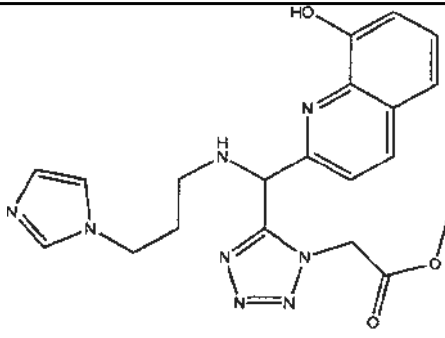
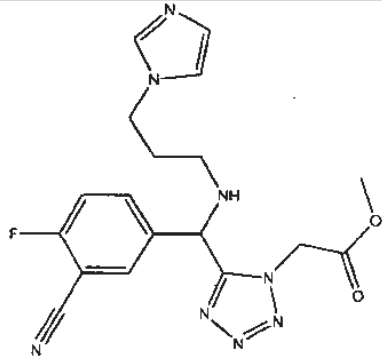
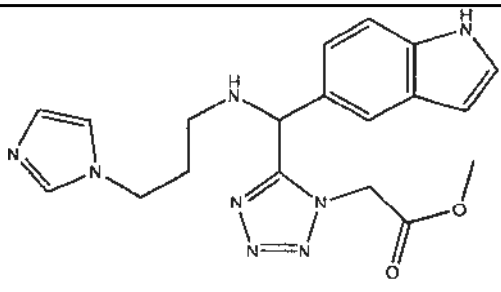
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
41	(3-Imidazol-1-il-propil)- {(1H-indol-5-il)-[1-(2- metoxi-etil)-1H-tetrazol- 5-il]-metil]-amina	381,25	381,26	403,23	0	4,9	
42	(3-Imidazol-1-il-propil)- {[1-(2-metoxi-etil)-1H- tetrazol-5-il]-quinolin-2- il]-metil]-amina	393,25	393,26	415,23	0	5,8	
43	(3-Imidazol-1-il-propil)- [[1-(2-metoxi-etil)-1H- tetrazol-5-il]-(2,4,5- trimetil-fenil)-metil]- amina	384,3	384,3	406,28	0	7,6	
44	2-[(1-Alil-1H-tetrazol-5- il)-(3-imidazol-1-il- propilamino)-metil]-4- metil-fenol	354,24	354,24	376,22	0	4,9	
45	2-[(1-Alil-1H-tetrazol-5- il)-(3-imidazol-1-il- propilamino)-metil]- quinolin-8-ol	391,23	391,24	413,21	0	4	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
46	[(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	363,24	363,25	385,22	0	7,6	
47	[(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	375,24	375,24	397,22	0	3,1	
48	[(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	366,29	366,26	388,27	0	9,4	
49	Éster metílico del ácido {5-[1-(3-imidazol-1-il-propilamino)-ciclobutil]-tetrazol-1-il}-acético	320,22	320,21	342,2	0	0,4	
50	Éster metílico del ácido {5-[(3,4-dicloro-fenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	424,13	424,15	446,11	0	4	

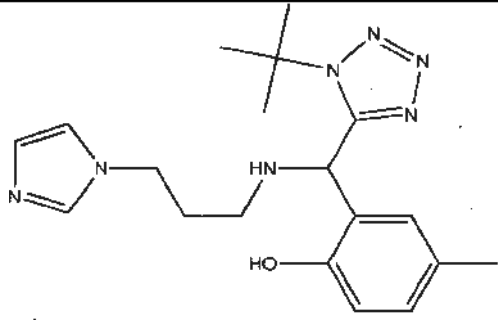
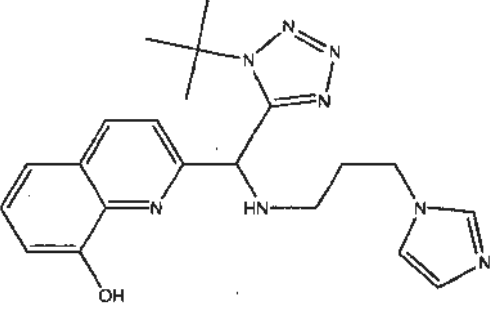
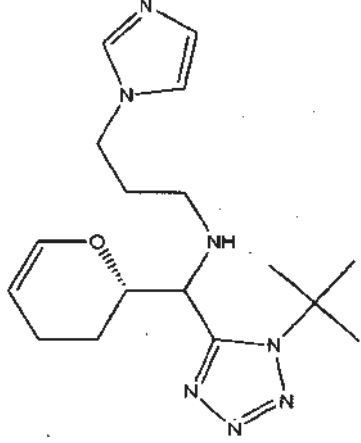
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
51	Éster metílico del ácido {5-[(2-hidroxí-5-metilfenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	386,23	386,25	408,21	0	2,2	
52	Éster metílico del ácido {5-[(8-hidroxí-quinolin-2-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	423,22	423,23	445,2	0	4,9	
53	Éster metílico del ácido {5-[(3-ciano-4-fluorofenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	399,2	399,21	421,18	421,22	4	
54	Éster metílico del ácido {5-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-(1H-indol-5-il)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	395,23	0	417,21	0	5,8	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
55	Éster metílico del ácido {5-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-quinolin-2-il-metil]-tetrazol-1-il}-acético	407,23	407,24	429,21	0	2,2	
56	Éster metílico del ácido {5-[(S)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	362,23	362,23	384,21	0	4,9	
57	Éster metílico del ácido {5-[ciclopropil-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	320,22	0	342,2	0	0,4	
58	Éster metílico del ácido {5-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	402,22	0	424,21	0	4	

(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
59	2-[(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol	370,28	370,27	392,26	0	1,3	
60	2-[(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol	407,27	407,27	429,25	0	0,4	
61	[(S)-(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	346,28	346,27	368,26	0	6,7	

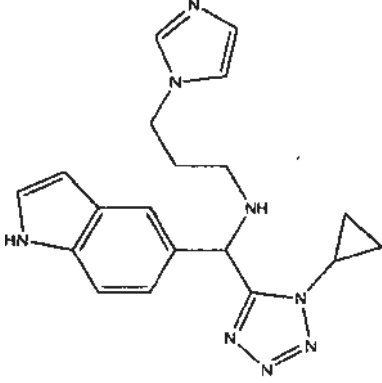
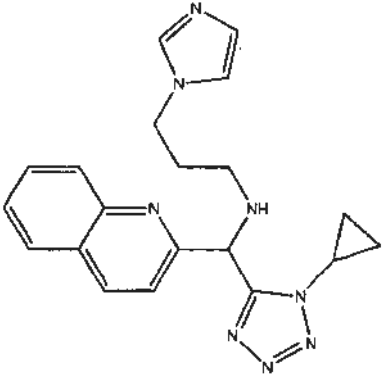
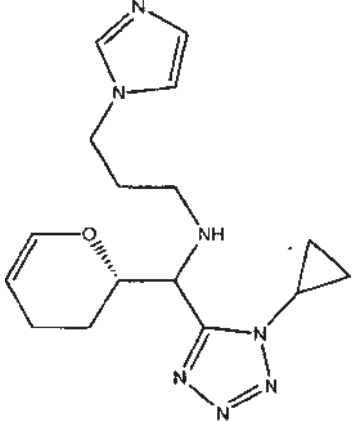
(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
62	[(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	402,28	402,28	424,26	0	8,5	
63	2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol	384,3	384,3	406,28	0	0,04	
64	2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol	421,29	421,29	443,27	443,29	0,4	

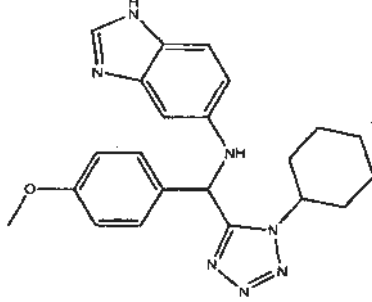
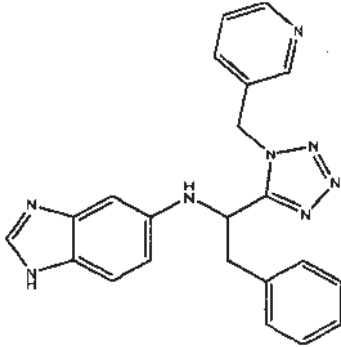
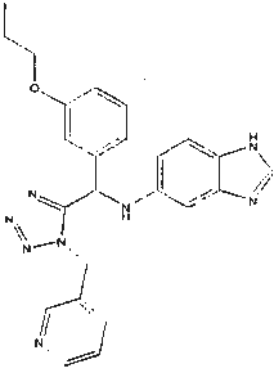
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
65	[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	393,3	393,3	415,28	0	4,9	
66	{[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	405,3	405,3	427,28	0	3,1	
67	{(S)-3,4-Dihidro-2H-piran-2-il-[1-(2,2-dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	360,3	360,29	382,28	0	6,7	
68	2-[(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propil-amino)-metil]-4-metil-fenol	354,24	354,16	376,22	376,27	0,4	

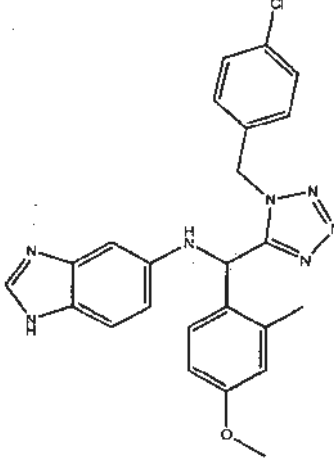
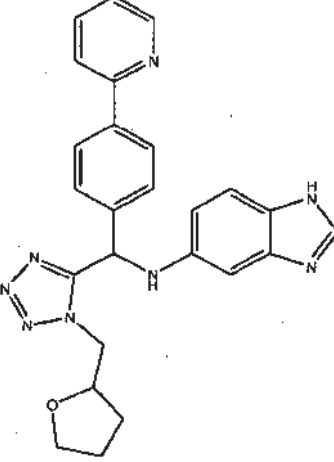
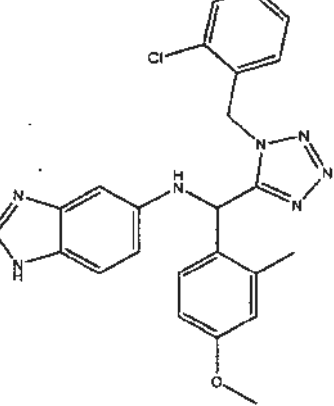
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
69	[[1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	363,24	363,24	385,22	0	4,9	
70	[[1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	375,24	375,25	397,22	0	5,8	
71	[(S)-(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina	330,24	330,24	352,22	0	9,4	

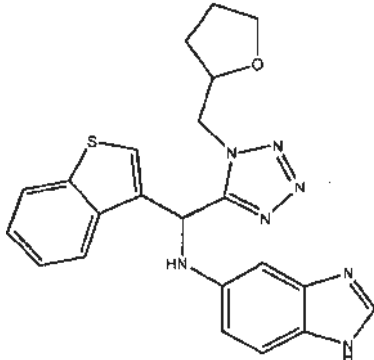
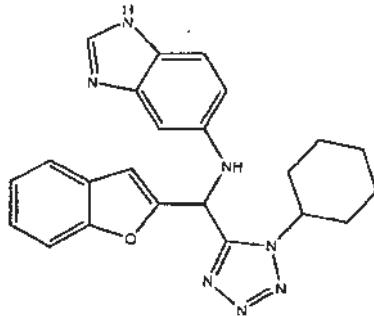
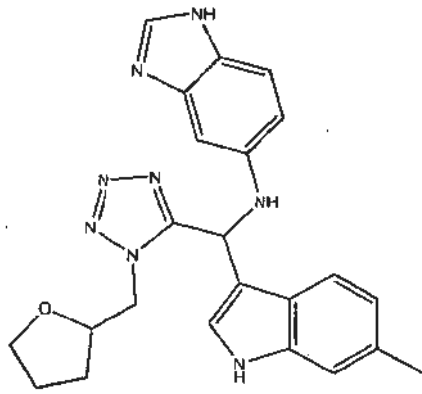
(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
72	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(1-ciclohexil-1H- tetrazol-5-il)-(4-metoxi- fenil)-metil]-amina	404,26	404,24	426,24	426,21	2,2	
73	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [2-fenil-1-(1-piridin-3- ilmetil-1H-tetrazol-5-il)- etil]-amina	397,22	397,21	419,2	0	5,8	
74	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(3-propoxi-fenil)-(1- piridin-3-ilmetil-1H- tetrazol-5-il)-metil]- amina	441,25	441,24	463,23	0	2,2	

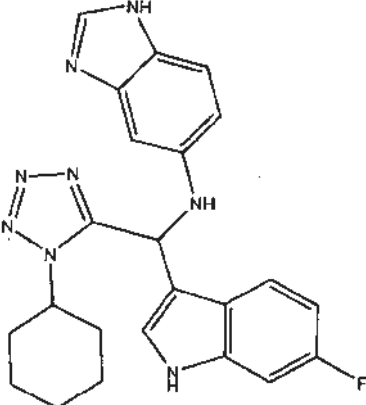
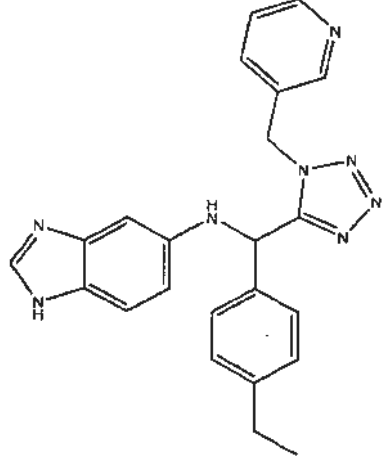
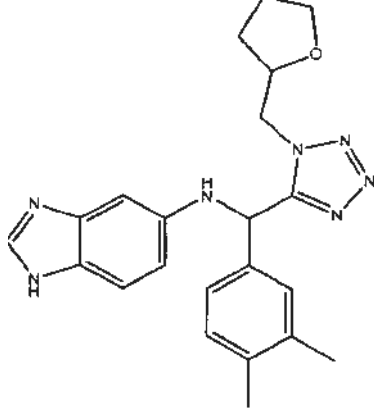
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
75	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [[1-(4-cloro-bencil)-1H- tetrazol-5-il]-(4-metoxi- 2-metil-fenil)-metil]- amina	460,2	460,19	482,18	0	2,2	
76	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(4-piridin-2-il-fenil)-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	453,25	453,24	475,23	0	3,1	
77	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [[1-(2-cloro-bencil)-1H- tetrazol-5-il]-(4-metoxi- 2-metilfenil)-metil]- amina	460,2	460,19	482,18	0	1,3	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
78	{Benzo[b]tiofen-3-il-[1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	432,19	432,19	454,17	0	1,3	
79	[Benzofuran-2-il-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	414,24	414,23	436,22	0	3,1	
80	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(6-metil-1H-indol-3-il)-[1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	429,25	429,24	451,23	0	6,7	

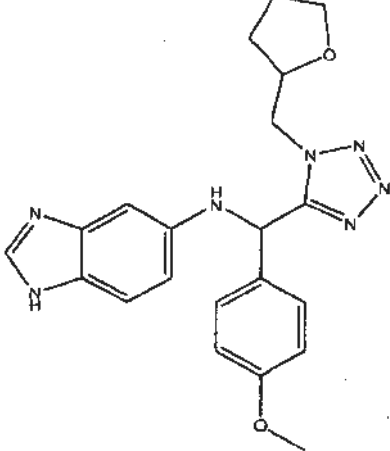
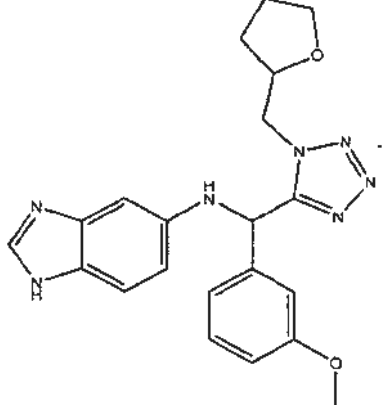
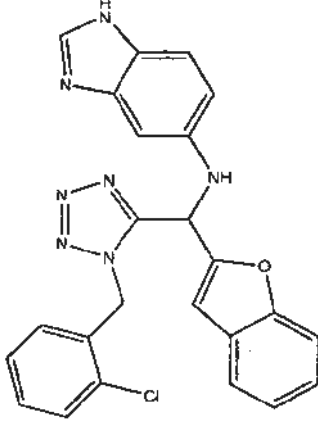
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
81	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(1-ciclohexil-1H- tetrazol-5-il)-(6-fluoro- 1H-indol-3-il)-metil]- amina	431,24	431,23	453,23	0	3,1	
82	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(4-etil-fenil)-(1-piridin-3- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil]-amina	411,24	411,23	433,22	0	4	
83	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3,4-dimetil-fenil)-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	406,26	404,25	426,24	0	4,9	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
84	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzimidazol-5-ilamino)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	498,22	498,23	520,2	0	6,7	
85	Éster metílico del ácido 3-{(1H-benzimidazol-5-ilamino)-[1-(4-clorobencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-benzoico	474,17	474,18	496,15	0	1,3	
86	3-{(1H-Benzimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-6-metil-cromen-4-ona	458,23	458,23	480,21	0	9,4	
87	Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	484,14	484,14	506,12	0	1,3	

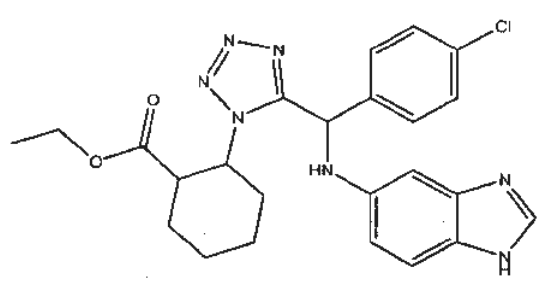
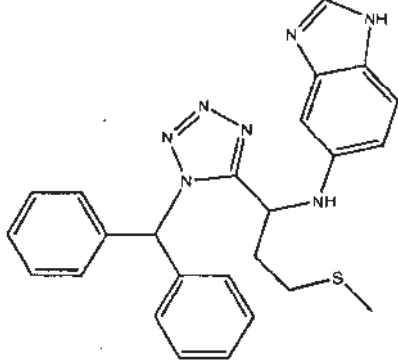
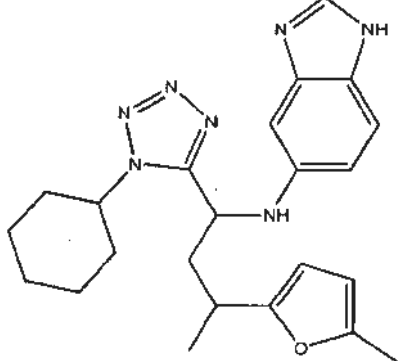
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
88	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(4-metoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	406,23	406,22	428,22	428,21	4,9	
89	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3-metoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	406,23	406,23	428,22	428,2	7,6	
90	{Benzofuran-2-il-[1-(2- cloro-bencil)-1H- tetrazol-5-il]-metil}-[1H- benzoimidazol-5-il)- amina	456,16	456,17	478,14	0	2,2	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
91	Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	458,18	458,18	480,16	0	4	
92	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(2E,4E)-1-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-hexa-2,4-dienil}-amina	396,25	396,24	418,24	0	4,9	
93	{3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-1-[1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-propil}-1H-benzoimidazol-5-il)-amina	462,27	462,26	484,25	0	7,6	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
94	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-clorofenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	480,23	480,22	502,21	0	9,4	
95	[1-(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-3-metilsulfanil-propil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	456,23	456,22	478,22	0	4,9	
96	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-3-(5-metil-furan-2-il)-butil]-amina	420,3	420,28	442,28	0	4,9	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
97	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {3-fenil-1-[1-(tetrahydro- furan-2-ilmetil)-1H- tetrazol-5-il]-butil]-amina	418,28	418,27	440,26	0	4	
98	2-{5-[1-(1H- Benzoimidazol-5- ilamino)-2-metil-pentil]- tetrazol-1-il}-1-(3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2-il)-etanona	459,31	459,3	481,29	0	6,7	
99	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(1-terc-butil-1H-tetrazol- 5-il)-(4-metoxi-2,5- dimetil-fenil)-metil]- amina	406,28	406,26	428,26	0	8,5	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
100	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {2-fenil-1-[1-(tetrahidro- furan-2-ilmetil)-1H- tetrazol-5-il]-propil]- amina	404,26	404,24	426,24	0	7,6	
101	{Benzofuran-2-il-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-(1H- benzoimidazol-5-il)- amina	416,21	416,22	438,2	0	4,9	
102	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {quinolin-3-il-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil]-amina	427,23	427,22	449,21	0	2,2	

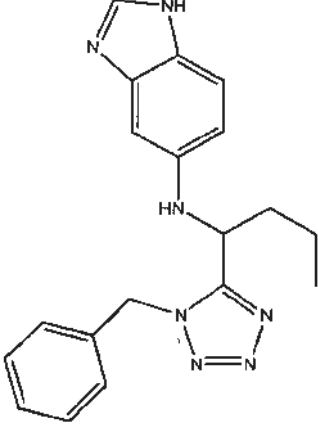
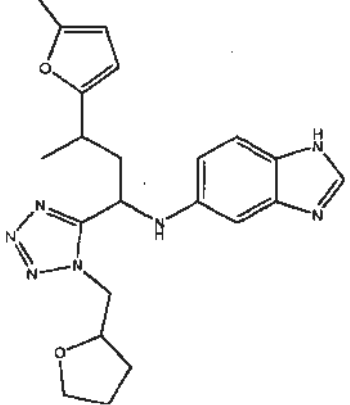
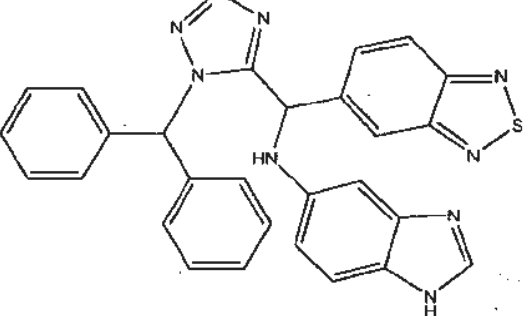
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
103	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzimidazol-5-ilamino)-(4-bromofenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	524,18	524,18	546,16	0	4,9	
104	Éster etílico del ácido 2-{(1H-benzimidazol-5-ilamino)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-ciclopropanocarboxílico	438,21	438,2	460,19	0	4	
105	(1H-Benzimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	434,18	434,18	456,16	0	4,9	
106	(1H-Benzimidazol-5-il)-[1-(1-terc-butil-1H-tetrazol-5-il)-3-fenil-butil]-amina	390,28	390,27	412,27	0	6,7	

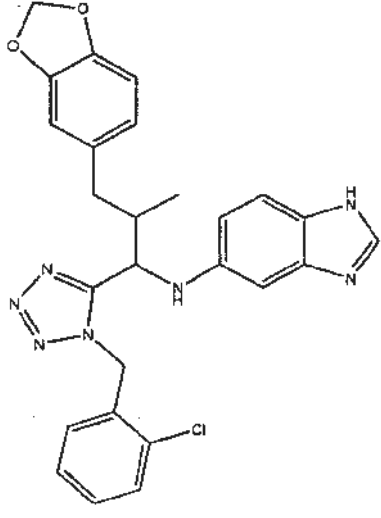
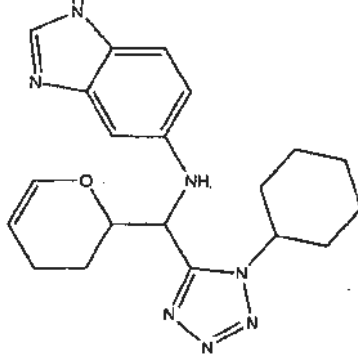
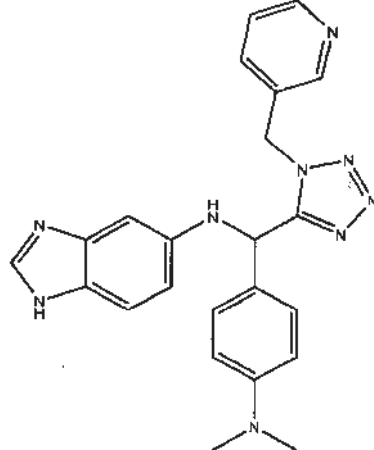
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
107	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(4-cloro-3-fluoro-fenil)- (1-ciclohexil-1H-tetrazol- 5-il)-metil]-amina	426,19	426,19	448,17	0	4,9	
108	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(4-dimetilamino-fenil)- [1-(tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	419,27	419,26	441,25	0	5,8	
109	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3-bromo-4-metoxi- fenil)-[1-(tetrahidro- furan-2-ilmetil)-1H- tetrazol-5-il]-metil}- amina	484,14	484,14	506,12	0	1,3	

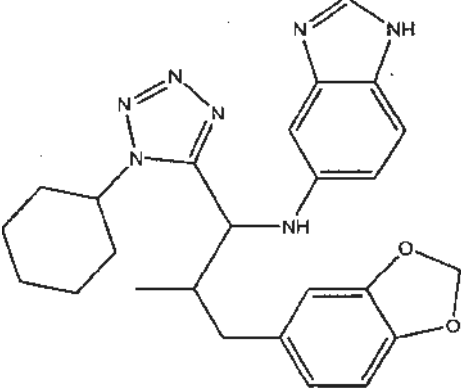
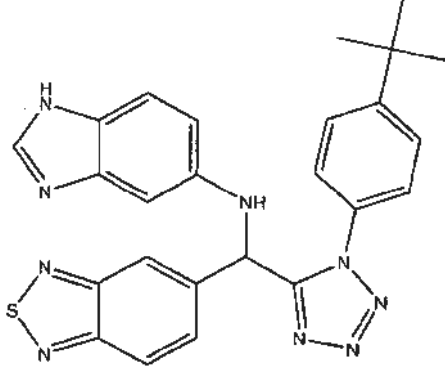
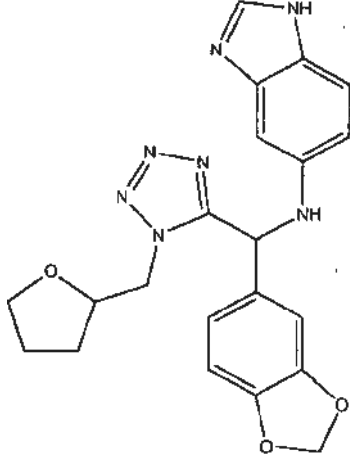
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
110	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [1-(1-bencil-1H-tetrazol- 5-il)-butil]-amina	348,23	348,21	370,21	370,2	5,8	
111	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {3-(5-metil-furan-2-il)-1- (1-(tetrahidro-furan-2-il- imetil)-1H-tetrazol-5-il)- butil}-amina	422,27	422,25	444,26	444,24	5,8	
112	[(1-Benzhidril-1H- tetrazol-5-il)- benzo[c][1,2,5]tia-diazol- 5-il-metil]- (1H- benzoimidazol-5-il)- amina	516,2	516,22	538,18	538,19	5,8	

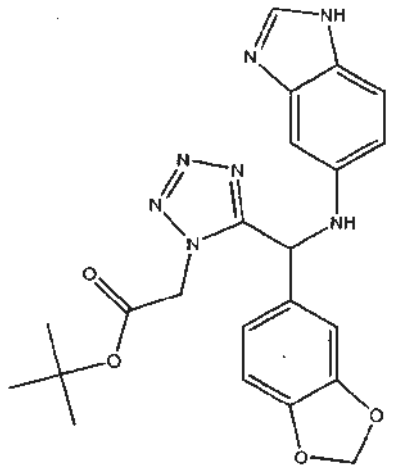
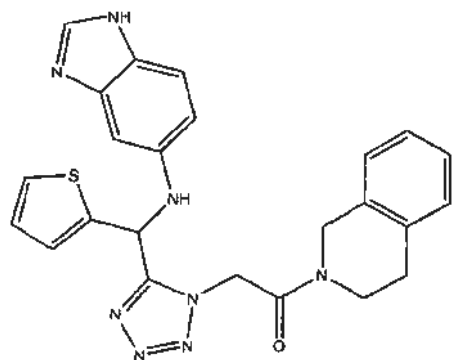
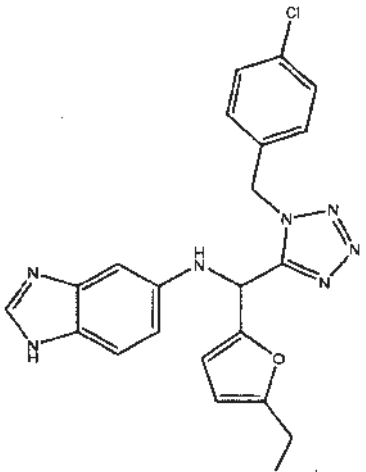
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
113	{3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-2-metil-propil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	502,21	502,21	524,19	0	3,1	
114	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-metil]-amina	380,26	380,25	402,24	402,25	6,7	
115	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(4-dimetilamino-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina	426,25	426,24	448,23	0	5,8	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
116	[3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-2-metil-propil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	460,29	460,28	482,27	0	7,6	
117	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(4-terc-butil-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	482,22	482,23	504,2	0	4	
118	{Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	420,21	420,21	442,19	0	6,7	

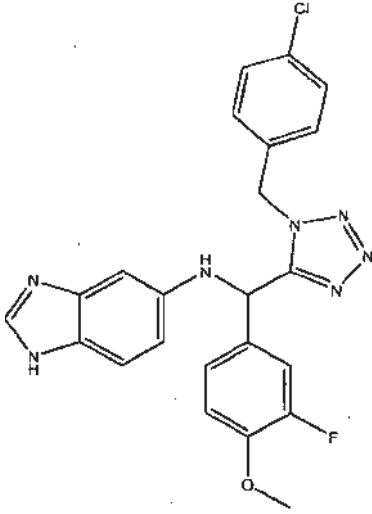
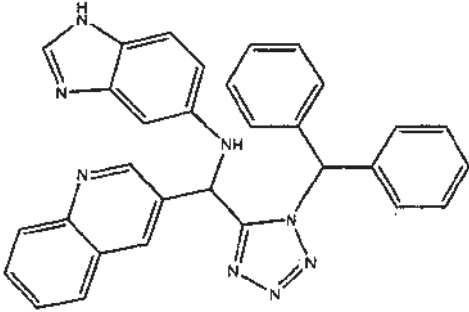
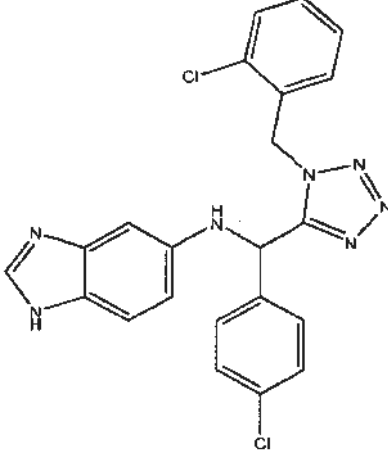
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
119	Éster terc-butílico del ácido {5-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	450,22	450,23	472,2	0	2,2	
120	2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-tiofen-2-il-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-etanona	471,2	471,2	493,18	0	8,5	
121	(5-((1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-furan-2-il)-metanol	436,15	436,16	458,13	0	4,9	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
122	3-((1H-Benzimidazol-5-ilamino)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-cromen-4-ona	470,16	470,17	492,15	0	4,9	
123	[Benzo[b]tiofen-3-il-(1-terc-butil-1H-tetrazol-5-il)-metil]- (1H-benzoimidazol-5-il)-amina	404,2	404,2	426,18	0	5,8	
124	(1H-Benzimidazol-5-il)-[[1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-(3,5-dimetil-fenil)-metil]-amina	410,24	410,25	432,23	432,25	5,8	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
125	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metil]-amina	464,16	464,18	486,15	0	3,1	
126	[(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-3-il-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	509,25	509,26	531,23	0	4,9	
127	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-fenil)-metil]-amina	450,12	450,14	472,1	0	3,1	

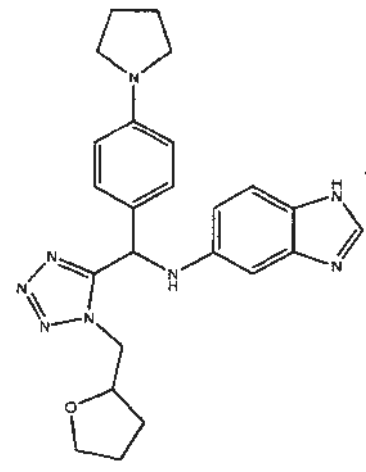
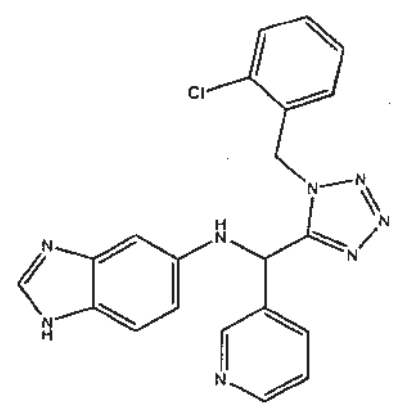
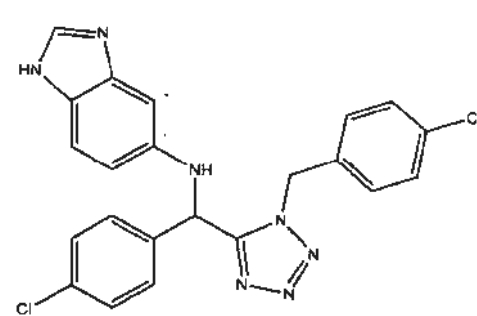
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
128	Éster metílico del ácido 3-{(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-terc-butil-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-benzoico	482,27	482,27	504,25	504,24	6,7	
129	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(5-etil-tiofen-2-il)-[1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	410,21	410,21	432,19	0	8,5	
130	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-[4-metilsulfanil-fenil]-metil]-amina	452,22	452,23	474,21	0	7,6	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
131	4-((1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-2,6-dimetil-fenol	420,25	420,25	442,24	0	6,7	
132	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzimidazol-5-ilamino)-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	494,27	494,28	516,26	0	8,5	
133	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-(5-etil-tiofen-2-il)-metil]-amina	416,2	416,2	438,18	0	3,1	

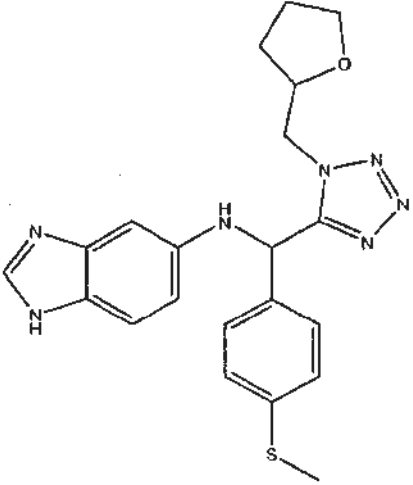
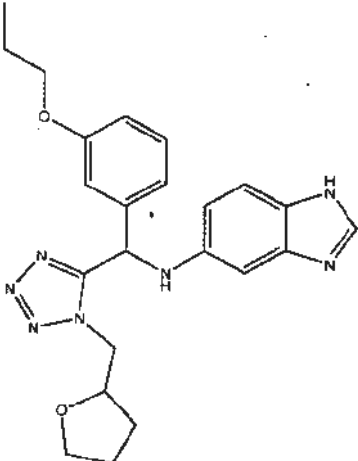
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
134	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(4-pirrolidin-1-il-fenil)- [1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil]-amina	445,29	445,28	467,27	0	6,7	
135	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {[1-(2-cloro-bencil)-1H- tetrazol-5-il]-piridin-3-il- metil]-amina	417,16	417,16	439,14	0	8,5	
136	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [[1-(4-cloro-bencil)-1H- tetrazol-5-il]-(4-cloro- fenil)-metil]-amina	450,12	450,14	472,1	0	4	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
137	2-{5-[(1H-Benzimidazol-5-ilamino)-(3,5-dimetil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona	493,29	493,28	515,27	0	4,9	
138	{Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}- (1H-benzimidazol-5-il)-amina	450,22	450,23	472,2	0	9,4	
139	{Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(4-fenoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}- (1H-benzimidazol-5-il)-amina	504,2	504,22	526,19	0	4	

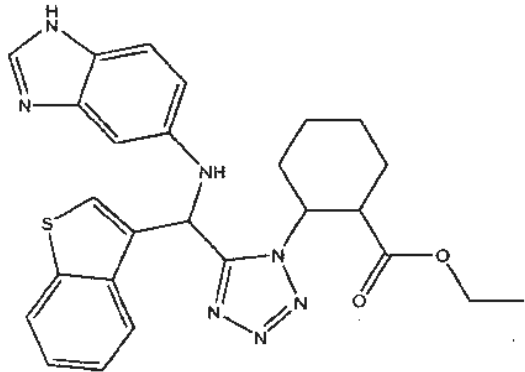
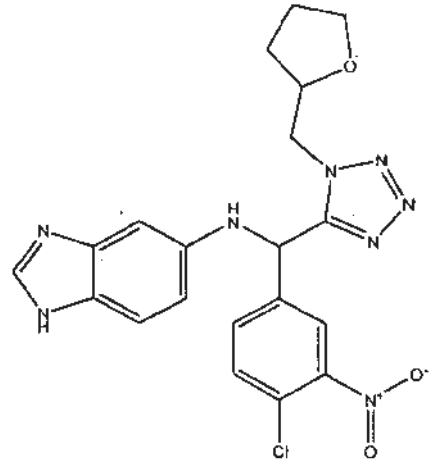
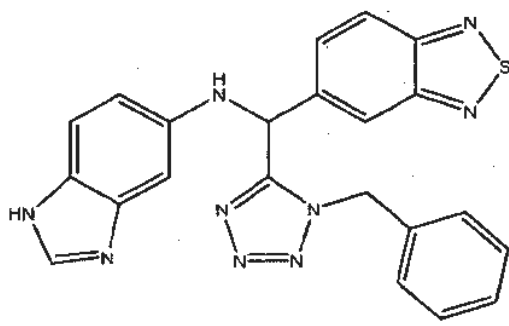
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
140	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(4-metilsulfanil-fenil)-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	422,21	422,2	444,19	0	6,7	
141	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3-propoxi-fenil)-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	434,27	434,25	456,25	0	4	

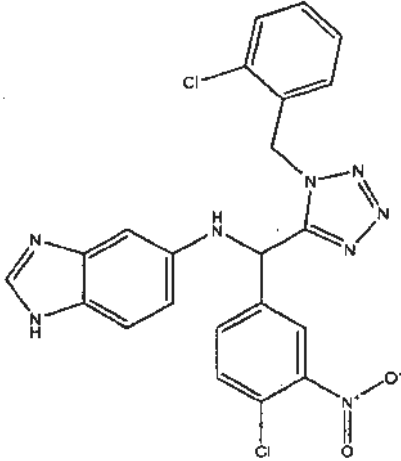
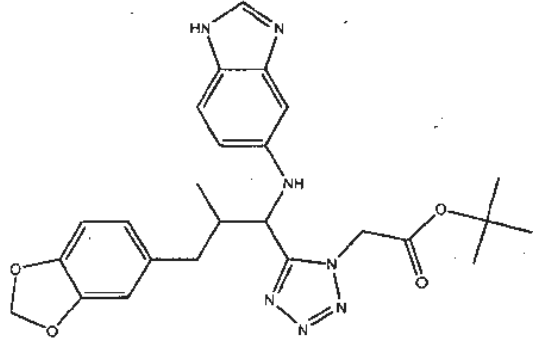
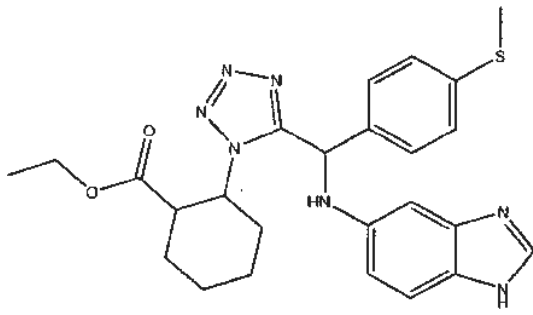
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
142	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(3-bromo-4-metoxi- fenil)-(1-piridin-3-ilmetil- 1H-tetrazol-5-il)-metil]- amina	491,12	491,12	513,1	0	0,4	
143	(5-((1H-Benzoimidazol- 5-ilamino)-[1-(2- benciloxi-fenil)-1H- tetrazol-5-il]-metil)- furan-2-il)-metanol	494,23	494,22	516,21	0	4,9	
144	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(6-fluoro-1H-indol-3-il)- [1-(tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil}-amina	433,22	433,21	455,2	0	5,8	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
145	Éster etílico del ácido 2-{5-[benzo[b]tiofen-3-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	502,24	502,24	524,22	524,21	1,3	
146	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-cloro-3-nitro-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-amina	455,16	455,16	477,14	0	3,1	
147	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina	440,16	440,17	462,14	0	1,3	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
148	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-3-nitro-fenil)-metil]-amina	495,1	495,12	517,08	0	1,3	
149	Éster terc-butílico del ácido {5-[3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-2-metil-propil]-tetrazol-1-il}-acético	492,28	492,27	514,26	514,26	4,9	
150	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-metilsulfanil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	492,26	492,26	514,25	514,24	4	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
151	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metil]- amina	412,22	412,2	434,2	0	5,8	
152	3-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-fenol	392,21	392,21	414,2	0	9,4	
153	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metil]-amina	446,18	446,19	468,16	0	3,1	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
154	Éster metílico del ácido 3-{(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-benzoico	434,23	434,23	456,21	456,23	5,8	
155	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3,4-dimetilfenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	474,31	474,3	496,29	496,29	4,9	
156	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-3-il-metil}-amina	457,24	457,24	479,23	0	4,9	

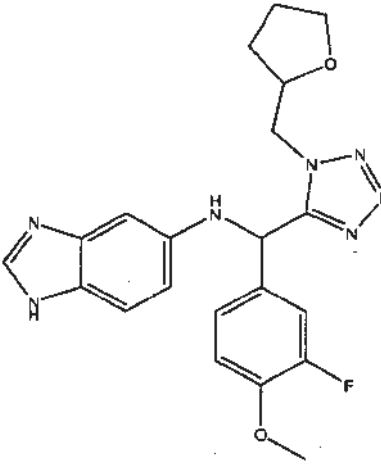
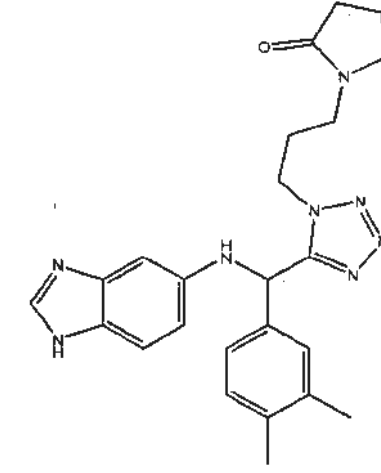
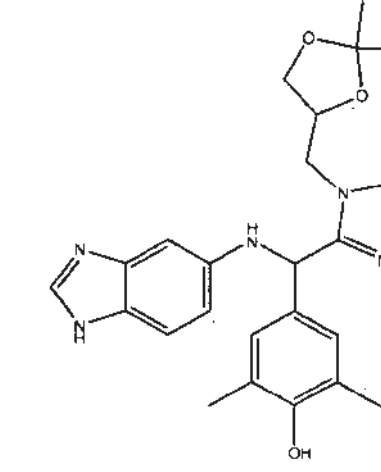
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
157	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dimetilfenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	474,31	474,3	496,29	496,27	5,8	
158	[(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-ilmetil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	459,23	459,24	481,22	0	9,4	
159	3-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-cromen-4-ona	444,21	444,21	466,19	0	9,4	

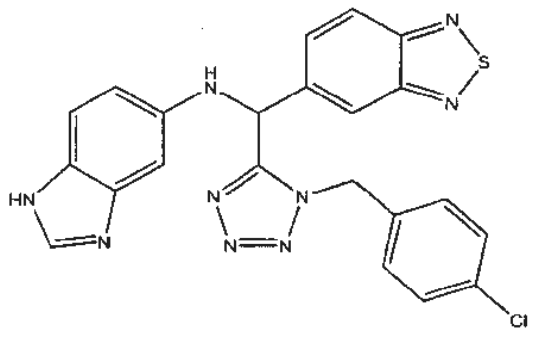
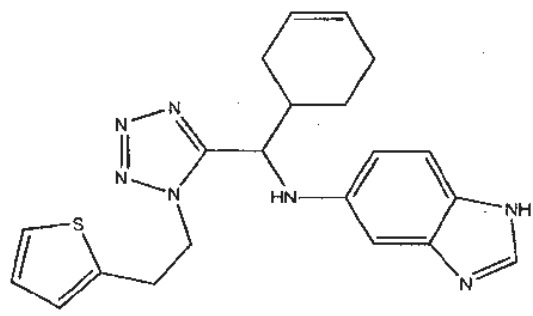
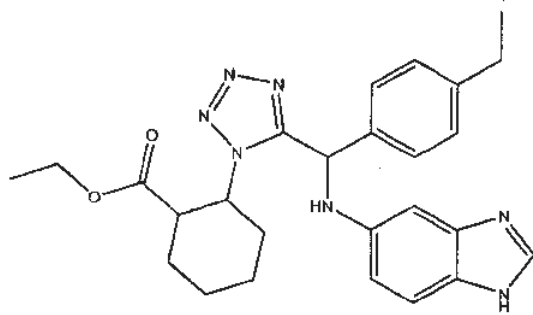
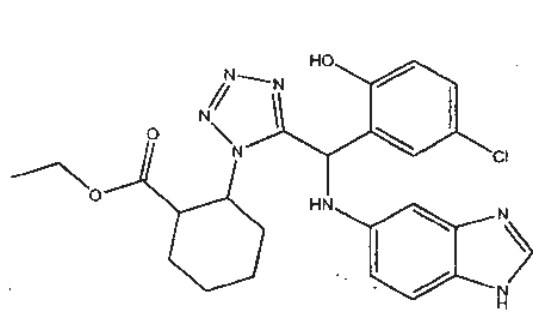
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
160	{Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	460,15	460,17	482,13	0	0,4	
161	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(2E,4E)-1-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-hexa-2,4-dienil}-amina	392,2	392,19	414,18	0	5,8	
162	Éster etílico del ácido 2-{5-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	490,26	490,26	512,24	0	5,8	

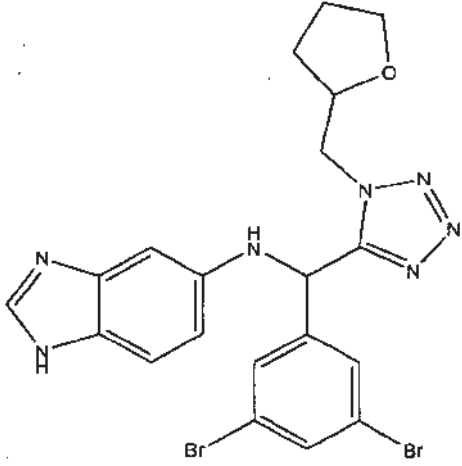
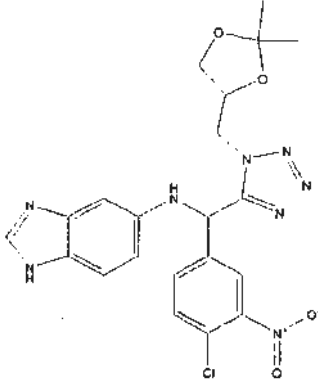
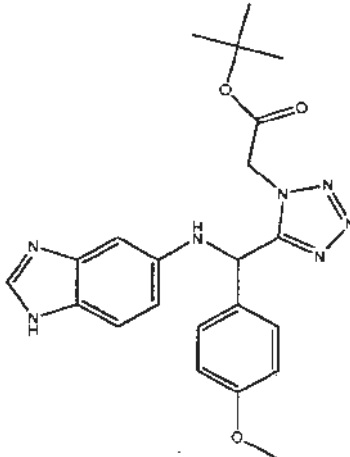
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
163	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3-fluoro-4-metoxi- furan-2-ilmetil)-1H- tetrazol-5-il}-metil]- amina	424,22	424,22	446,2	446,26	8,5	
164	1-(3-{5-[(1H- Benzoimidazol-5- ilamino)-(3,4-dimetil- fenil)-metil]-tetrazol-1-il}- propil)-pirrolidin-2-ona	445,29	445,28	467,27	467,26	4,9	
165	4-[(1H-Benzoimidazol- 5-ilamino)-[1-(2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil]-2,6-dimetil-fenol	450,27	450,26	472,25	0	5,8	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
166	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {benzo[c][1,2,5]tiadiazol- 5-il-[1-(4-cloro-bencil)- 1H-tetrazol-5-il]-metil]- amina	474,12	474,14	496,1	0	0,4	
167	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {ciclohex-3-enil-[1-(2- tiofen-2-il-etil)-1H- tetrazol-5-il]-metil]- amina	406,22	406,21	428,2	0	8,5	
168	Éster etílico del ácido 2- {5-[(1H-benzoimidazol- 5-ilamino)-(4-etil-fenil)- metil]-tetrazol-1-il]- ciclohexanocarboxílico	474,31	474,3	496,29	496,27	5,8	
169	Éster etílico del ácido 2- {5-[(1H-benzoimidazol- 5-ilamino)-(5-cloro-2- hidroxi-fenil)-metil]- tetrazol-1-il]- ciclohexanocarboxílico	496,23	496,21	518,21	0	7,6	

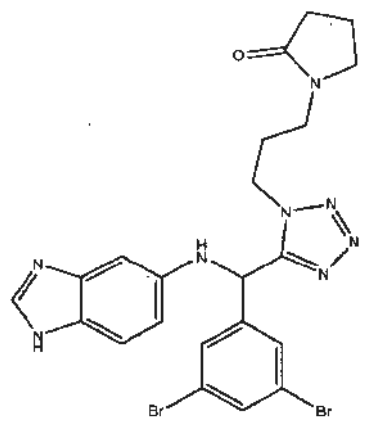
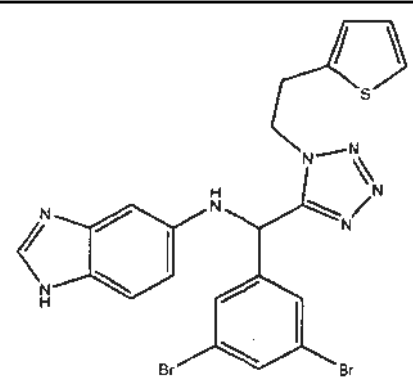
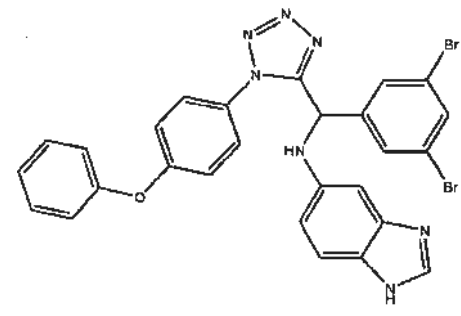
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
170	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3,5-dibromo-fenil)-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- metil]-amina	532,04	532,04	554,04	0	4,9	
171	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(4-cloro-3-nitro-fenil)-[1- (2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-ilmetil)- 1H-tetrazol-5-il]-metil]- amina	485,17	485,18	507,16	0	8,5	
172	Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H- benzoimidazol-5- ilamino)-(4-metoxi-fenil)- metil]-tetrazol-1-il}- acético	436,25	436,25	458,23	0	4	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
173	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(2E,4E)-1-(1-piridin-3- ilmetil-1H-tetrazol-5-il)- hexa-2,4-dienil]-amina	373,22	373,17	395,2	0	8,5	
174	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(2E,4E)-1-[1- (tetrahidro-furan-2- ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]- hexa-2,4-dienil}-amina	366,24	366,23	388,22	0	8,5	
175	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(1-ciclohexil-1H- tetrazol-5-il)-(3,5- dibromo-fenil)-metil]- amina	530,06	530,07	552,04	0	3,1	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
176	1-(3-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-propil)-pirrolidin-2-ona	573,07	5730,8	595,05	0	5,8	
177	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	557,99	558,01	579,97	0	2,2	
178	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(4-fenoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	616,03	616,06	638,01	0	5,8	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
179	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3,5-dibromo-fenil)-[1- (2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)- 1H-tetrazol-5-il]-metil}- amina	582,01	582,1	603,99	0	4	
180	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [[1-(2-benciloxi-fenil)- 1H-tetrazol-5-il]- (3,5- dibromo-fenil)-metil]- amina	630,05	630,08	652,03	0	4,9	
181	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {benzo[c][1,2,5]tiadiazol- 5-il-[1-(2-tiofen-2-il-etil)- 1H-tetrazol-5-il]-metil}- amina	460,13	460,15	482,11	0	0,4	
182	(1H-Benzoimidazol-5-il)- {(3,4-dihidro-2H-piran-2- il)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)- 1H-tetrazol-5-il]-metil}- amina	408,19	408,19	430,17	430,17	5,8	

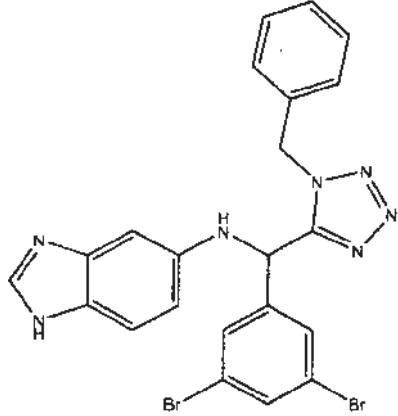
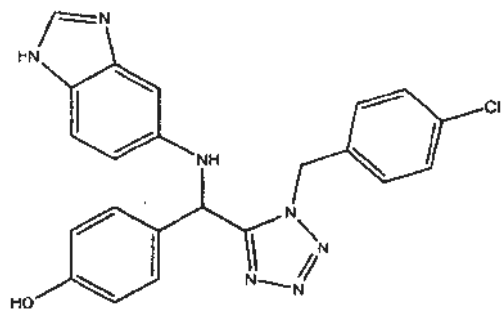
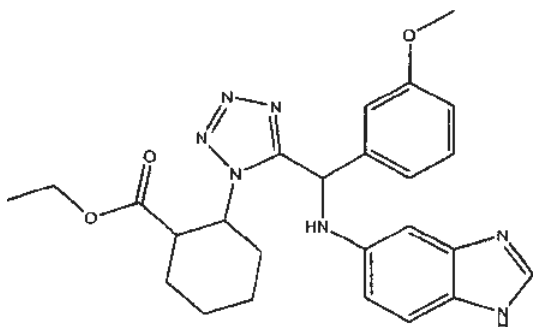
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
183	Éster etílico del ácido 2-{5-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(2-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	476,29	476,28	498,27	498,24	8,5	
184	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	476,29	476,28	498,27	498,27	5,8	
185	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina	441,15	441,17	463,14	0	6,7	
186	[(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]- (1H-benzoimidazol-5-il)-amina	614,06	614,07	636,04	0	5,8	

(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
187	2-{5-[(1H-Benzimidazol-5-ilamino)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-acetamida	648,08	648,1	670,06	0	1,3	
188	(1H-Benzimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(3,3-difenil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	642,1	642,12	664,08	0	4	
189	(1H-Benzimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(4-fenil-butil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	580,08	580,09	602,06	0	3,1	

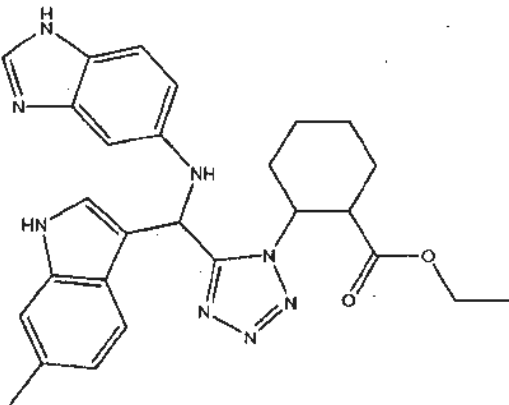
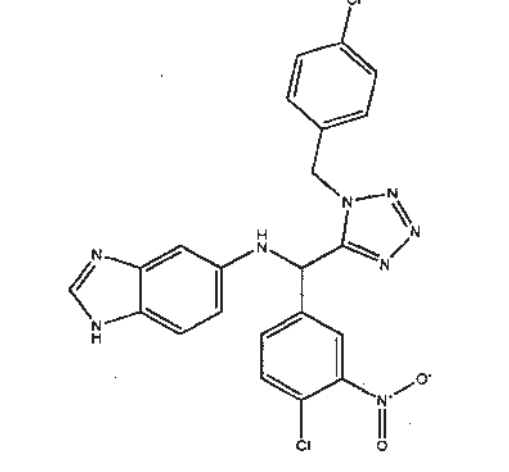
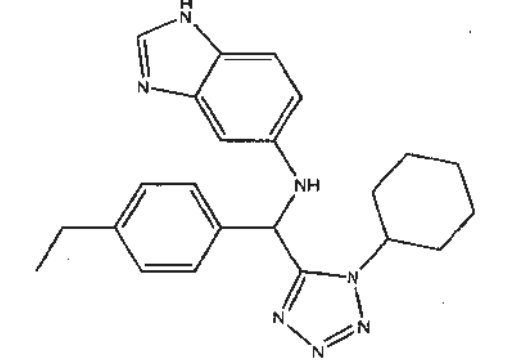
(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
190	(1H-Benzoimidazol-5-il)- [(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)- (3,5-dibromo-fenil)- metil]-amina	538,02	538,04	560	0	1,3	
191	4-[(1H-benzimidazol-5-ilamino)-[1-(4-clorobencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-fenol	432,16	432,17	454,14	0	3,1	
192	Éster etílico del ácido 2- {5-[(1H-benzimidazol-5-ilamino)-(3-metoxi- fenil)-metil]-tetrazol-1-il}- ciclohexanocarboxílico	476,29	476,28	498,27	498,27	8,5	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
193	2-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-4-cloro-fenol	424,2	424,22	446,18	0	5,8	
194	1-(3-[5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il]-propil)-pirrolidin-2-ona	495,16	495,17	517,14	0	8,5	
195	Éster metílico del ácido 3-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-benzoico	504,28	504,28	526,26	526,27	5,8	

(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
196	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(6-metil-1H-indol-3-il)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	499,3	499,3	521,29	0	8,5	
197	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-3-nitro-fenil)-metil]-amina	495,1	495,12	517,08	0	2,2	
198	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(4-etil-fenil)-metil]-amina	402,28	402,28	424,27	424,26	4,9	

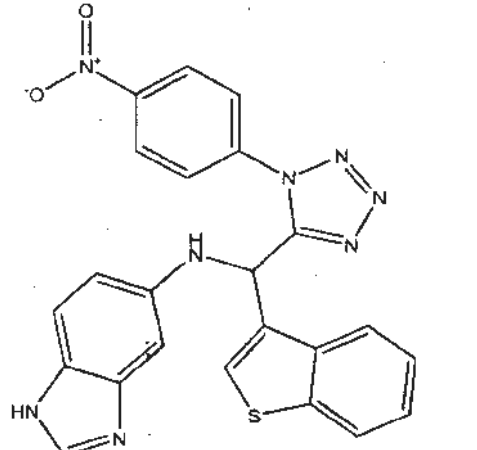
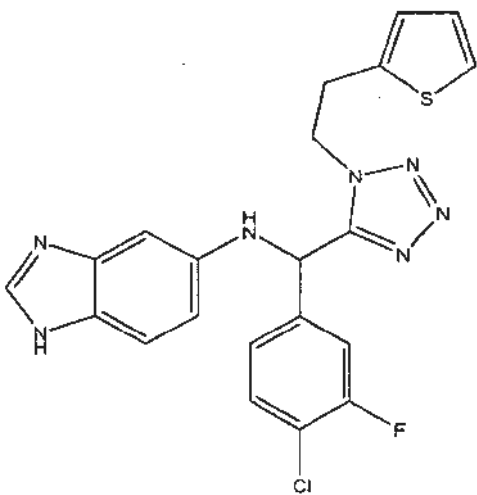
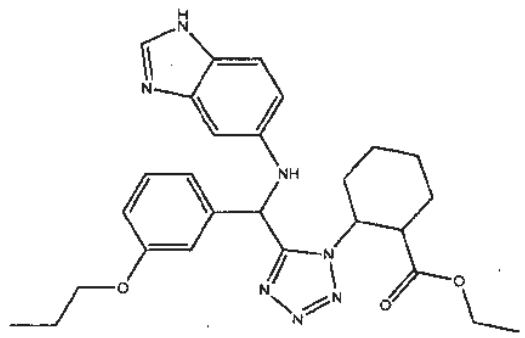
(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
199	2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona	543,16	543,16	565,14	0	2,2	
200	2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-acetamida	570,17	570,18	592,15	592,23	2,2	
201	(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(4-bromo-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-amina	461,11	461,12	483,09	0	4	

(continuación)

Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
202	Éster etílico del ácido 2-{5-[1-(1H-benzimidazol-5-ilamino)-3-(5-metilfuran-2-il)-butil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	492,33	492,31	514,31	0	6,7	
203	(1H-Benzimidazol-5-il)-[[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-4-bromo-fenil]-metil]-amina	552,14	552,16	574,13	574,12	2,2	
204	(1H-Benzimidazol-5-il)-{1-[1-(4-fenoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-3-fenil-butil]-amina	502,28	502,28	524,26	524,24	6,7	
205	(1H-Benzimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-amina	474,12	474,14	496,1	0	2,2	

(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
206	{Benzo[b]tiofen-3-il-[1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina	469,14	469,14	491,12	0	8,5	
207	(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-cloro-3-fluoro-fenil)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina	454,12	454,14	476,1	0	4	
208	Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3-propoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico	504,33	504,32	526,31	526,3	2,2	

(continuación)

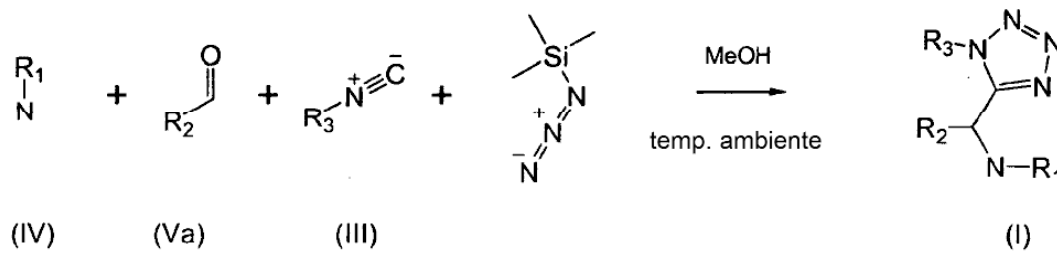
Ej. nº	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
209	2-{5-[(1H-Benzimidazol-5-ilamino)-(4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanon	495,26	495,29	517,25	517,26	4	
210	(1H-Benzimidazol-5-il)-[[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]- (4-metoxi-fenil)-metil]-amina	504,25	504,26	526,23	0	2,2	
211	(1H-Benzimidazol-5-il)-{(4-piridin-2-il-fenil)-(1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina	479,21	479,22	501,19	0	2,2	

(continuación)

Ej. n°	Nombre de la IUPAC	Calc. [M + H]	Det. [M + H]	Calc. [M + Na]	Det. [M + Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
212	Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-piridin-2-il-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético	483,26	483,27	505,25	0	2,2	

Síntesis de los ejemplos**Esquema 1 de síntesis:**

- 5 Los compuestos se sintetizaron según el Esquema 1 de síntesis general y su identidad se confirmó por espectrometría de masas.

Esquema 1

- 10 La amina (IV), 50 μ l 0,2 M, en metanol (seco) se dispensó sobre placas de 96 pocillos. Entonces se añadió aldehído (Va), 50 μ l 0,2 M en metanol (seco). Las placas de pocillos se apilaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió isocianuro (III), 50 μ l 0,2 M, en metanol (seco) y 50 μ l de trimetilsilazida 1 M. Las placas de pocillos se taparon y se apilaron durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de completarse, el disolvente se evaporó.

- 15 Todos los compuestos se probaron inmediatamente con respecto a su actividad como inhibidores de QCh. Se encontró que los valores de Cl₅₀ estaban en el intervalo de 0,01 a 10 uM cuando se probaron directamente tras la síntesis (es decir, sin purificación).

Descripción detallada de la síntesis

Ciertos compuestos de la invención se prepararon por síntesis preparativa siguiendo esencialmente la ruta usada para la síntesis paralela.

Procesamiento general

- 20 La amina (IV) (1 mmol) apropiada y el aldehído (Va) (1 mmol) se combinaron en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadió trimetilsilazida (5 mmoles) y el isocianuro (III) apropiado (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de evaporarse el disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

La pureza de los compuestos se determinó por HPLC-EM. El valor de Cl₅₀ contra QCh se midió usando el ensayo fluorescente.

Purificación y caracterización

Los productos de reacción en bruto resultantes se purificaron en un procedimiento automático usando una HPLC semipreparativa-EM con muestreo desencadenado por la masa del pico deseado:

Purificación mediante HPLC semipreparativa-EM

5 Instrumentación:

2 x Varian PrepStar SD-1

1x Dionex P580 Pump 1 Channel (MakeUP I)

1x Dionex AXP-MS (MakeUP II)

1x Dionex MSQ

10 1 x Dionex UVD 340V – Celda de flujo prep

Manipulador de líquidos Gilson 215

Columna:

SunFire Prep C18 OBD 5 um 19 x 50 mm

Procedimiento:

15 Flujo de columna: 30 ml/min

Disolvente A: metanol, 0,3 % de ácido acético

Disolvente B: agua, 0,3 % de ácido acético

Tabla de tiempos para gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A	Disolvente B
0,0	30,00	70,00
10,0	100,00	0,00
14,0	100,00	0,00
14,4	30,00	70,00
16,4	30,00	70,00

20 Detección:

UV 254 nm, espectrómetro de masas-detector (API-ES, positivo)

Verificación de compuestos

La verificación de compuestos mediante HPLC analítica-EM se hizo después de la purificación usando la siguiente instrumentación, columna y procedimiento:

25 *Procedimiento analítico para la pureza de compuestos*

Instrumentación:

Agilent MSD 1100

Columna:

YMC ODS-A 2,1 x 50, 3 um

Procedimiento:

Flujo de columna: 0,600 ml/min

Disolvente A: acetonitrilo, 0,5 % de ácido acético

Disolvente B: 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo, 0,5 % de ácido acético

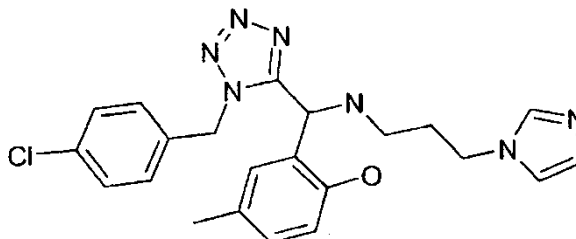
5 Tabla de tiempos para gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A	Disolvente B
0,0	0,00	100,00
2,5	90,00	10,00
4,0	90,00	10,00
4,5	0,00	100,00
6,0	0,00	100,00

Detección:

UV 254 nm, espectrómetro de masas-detector (API-ES, positivo)

Compuesto 3: 2-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol



10

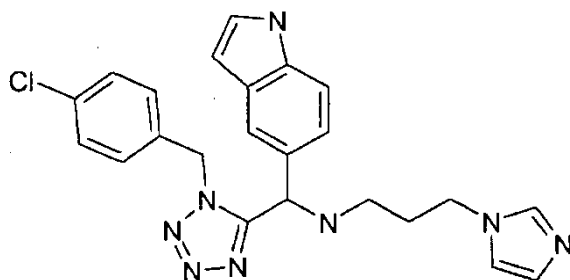
Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2-hidroxi-5-metil-benzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadieron trimetilsililazida (5 mmoles) y 1-cloro-4-isocianometil-benceno (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

15 Peso molecular (g/mol): 437,94

RT – UV 254 nm (min): 2,84

Cl₅₀ QCh (nM): 584

Compuesto 6: [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina



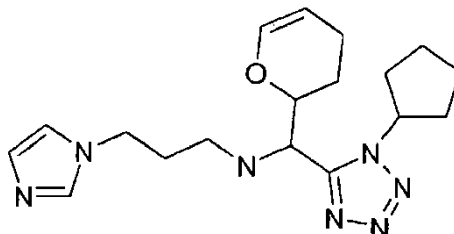
20 Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 1H-indol-5-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadieron trimetilsililazida (5 mmoles) y 1-cloro-4-isocianometil-benceno (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 446,95

RT - UV 254 nm (min): 2,70

Cl₅₀ QCh (nM): 450

Compuesto 28: [(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina



5

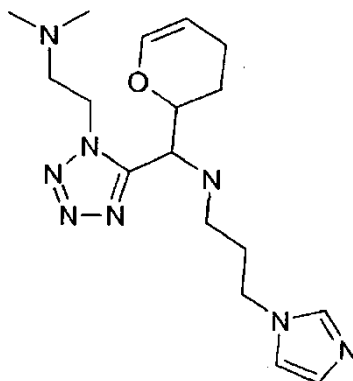
Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadieron trimetilsililazida (5 mmoles) e isociano-ciclopentano (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

10 Peso molecular (g/mol): 357,46.

RT - UV 254 nm (min): 2,66

Cl₅₀ QCh (nM): 3468

Compuesto 38: {(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina



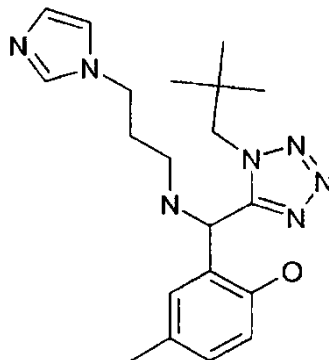
15

Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadió trimetilsililazida (5 mmoles) y (2-isociano-etil)-dimetil-amina (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

20 Peso molecular (g/mol): 360,47

RT - UV 254 nm (min): 0,33

Cl₅₀ QCh (nM): 2880

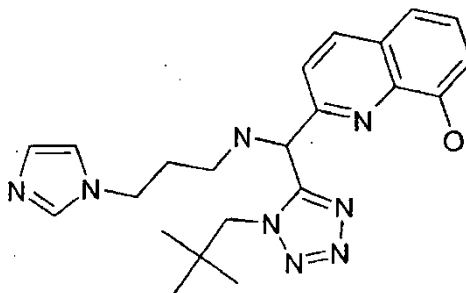
Compuesto 63: 2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol

Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2-hidroxi-5-metil-benzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadió trimetilsililazida (5 mmoles) y 1-isociano-2,2-dimetil-propano (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 383,50

RT - UV 254 nm (min): 2,63

Cl₅₀ QCh (nM): 2368

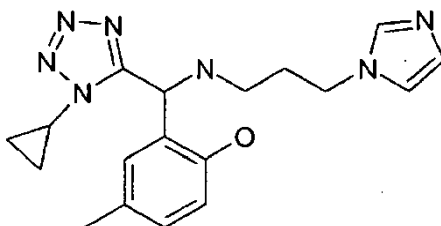
10 Compuesto 64: 2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol

Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1, mmoles) y 8-hidroxi-quinolin-2-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadió trimetilsililazida (5 mmoles) y 1-isociano-2,2-dimetil-propano (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 420,52

RT - UV 254 nm (min): 2,93

Cl₅₀ QCh (nM): 1030

Compuesto 68: 2-[(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol

Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2-hidroxi-5-metil-benzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas se añadió trimetilsililazida (5 mmoles) e isociano-ciclopropano (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 353,43

RT - UV 254 nm (min): 1,10

Cl₅₀ QCh (nM): 668

Ejemplos de la invención

5 *Ejemplo 1: Ensayos para actividad de glutaminil ciclasa*

Ensayos fluorométricos

10 Todas las mediciones se realizaron con a BioAssay Reader HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30 °C. La actividad de QC se evaluó fluorométricamente usando H-Gln-βNA. Las muestras consistieron en sustrato fluorogénico 0,2 mM, 0,25 U de piroglutamil aminopeptidasa (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) en Tris 0,2 M/HCl, pH 8,0 que contenía EDTA 20 mM y un alícuota apropiadamente diluida de QC en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron 320/410 nm. Las reacciones de ensayo se iniciaron mediante la adición de glutaminil ciclasa. La actividad de QC se determinó a partir de una curva patrón de β-naftilamina bajo condiciones de ensayo. Una unidad se define como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1 μmol de pGlu-βNA a partir de H-Gln-βNA por minuto bajo las condiciones descritas.

15 En un segundo ensayo fluorométrico, la actividad de QC se determinó usando H-Gln-AMC como sustrato. Las reacciones se llevaron a cabo a 30 °C utilizando el lector NOVOSTar para microplacas (BMG labtechnologies). Las muestras consistieron en concentraciones variables del sustrato fluorogénico, 0,1 U de piroglutamil aminopeptidasa (Qiagen) en Tris 0,05 M/HCl, pH 8,0 que contenía EDTA 5 mM y una alícuota apropiadamente diluida de QC en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron 380/460 nm. Las reacciones de ensayo se iniciaron mediante la adición de glutaminil ciclasa. La actividad de QC se determinó a partir de una curva patrón de 7-amino-4-metilcumarina bajo condiciones de ensayo. Los datos cinéticos se evaluaron usando el software GraFit.

Ensayo espectrofotométrico de QC

25 Este ensayo novedoso se usó para determinar los parámetros cinéticos para la mayoría de los sustratos de QC. La actividad de QC se analizó espectrofotométricamente usando un procedimiento continuo, que se derivó adaptando un ensayo discontinuo previo (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) utilizando glutamato deshidrogenasa como enzima auxiliar. Las muestras consistieron en el sustrato de QC respectivo, NADH 0,3 mM, ácido α-cetoglutarico 14 mM y 30 U/ml de glutamato deshidrogenasa en un volumen final de 250 μl. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de QC y se siguieron monitorizando la disminución en la absorbancia a 340 nm durante 8-15 min.

30 Se evaluaron las velocidades iniciales y la actividad enzimática se determinó a partir de una curva patrón de amoniaco bajo condiciones de ensayo. Todas las muestras se midieron a 30 °C usando tanto el lector SPECTRAFluor Plus como Sunrise (ambos de TECAN) para microplacas. Los datos cinéticos se evaluaron usando el software GraFit.

Ensayo de inhibidor

35 Para el ensayo de inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, excepto que se añadió el compuesto inhibidor putativo. Para una prueba rápida de inhibición de QC, las muestras contuvieron 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1 K_M. Para investigaciones detalladas de la inhibición y determinación de valores de K_i, primero se investigó la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En cada caso no hubo influencia sobre ninguna enzima detectada, permitiendo así la determinación fidedigna de la inhibición de QC. La constante inhibidora se evaluó ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para la inhibición competitiva usando el software GraFit.

40 *Ejemplo 2: Espectrometría de masas MALDI-TOF*

45 La espectrometría de masas por desorción/ionización láser asistida por matriz se llevó a cabo usando el sistema Hewlett-Packard G2025 LD-TOF con un analizador de tiempo de vuelo lineal. El instrumento se equipó con un láser de nitrógeno de 337 nm, una fuente de aceleración de potencial (5 kV) y un tubo de vuelo de 1,0 m. La operación del detector fue en el modo positivo y las señales se registran y se filtran usando el osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M conectado a un ordenador personal. Se mezclaron muestras (5 μl) con volúmenes iguales de la disolución de matriz. Para la disolución de matriz se usó DHAP/DAHC, preparado disolviendo 30 mg de 2',6'-dihidroxiacetofenona (Aldrich) y 44 mg de hidrogenocitrato de diamonio (Fluka) en 1 ml de acetonitrilo/0,1 % de TFA en agua (1/1, v/v). Un pequeño volumen (= 1 μl) de la mezcla de matriz-analito se transfirió a una punta de la sonda y se evaporó inmediatamente en una cámara de vacío (accesorio prep de muestras Hewlett-Packard G2024A) para garantizar la rápida y homogénea cristalización de muestras.

50 Para la prueba a largo plazo de ciclación de Glu¹, péptidos derivados de Aβ se incubaron en 100 ul de tampón acetato

5 sódico 0,1 M, pH 5,2 o tampón bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Los péptidos se aplicaron en concentraciones de [Aβ(3-11)a] 0,5 mM o [Aβ(3-21)a] 0,15 mM y se añadieron 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de Aβ(3-21)a, los ensayos contuvieron 1 % de DMSO. A diferentes tiempos, las muestras se sacan del tubo de ensayo, los péptidos se extraen usando ZipTips (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con disolución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos tanto no contienen QC como enzima desactivada por calor. Para los estudios de inhibidores, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, con excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de fórmula (I)).

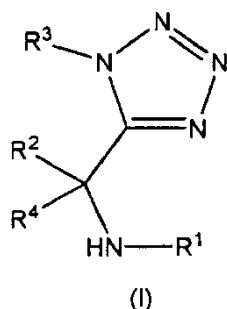
10 Los primeros inhibidores de QC se desvelaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No hay otros potentes inhibidores de QC conocidos en la técnica. Lo mismo es cierto para combinaciones y composiciones para el tratamiento de enfermedades neuronales que comprenden inhibidores de QC. Los compuestos y combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejor formulación y propiedades de estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, están más biodisponibles, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

15 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera de otro modo, la palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implica la inclusión de un número entero establecido, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

20 La invención engloba todas las combinaciones de grupos preferidos y más preferidos y realizaciones de grupos citados anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 representa heteroarilo, -carbociclil-heteroarilo, -alquenilheteroarilo o 3-imidazol-1-il-propilo;

R^2 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, -alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)O-alquilo y -C(O)OH; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, haloalquilo, amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)O-alquilo y -C(O)OH; alqueniilo; alquinilo; -alquil-arilo; -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -aril-arilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; o R^2 junto con R^4 pueden formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;

10

R^3 representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; alqueniilo; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂, -alquil(heteroarilo)₂, -alquil(aril)(heteroarilo), -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -aril-arilo; -aril-O-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; -aril-alquil-arilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden estar opcionalmente condensados con fenilo opcionalmente sustituido;

15

20

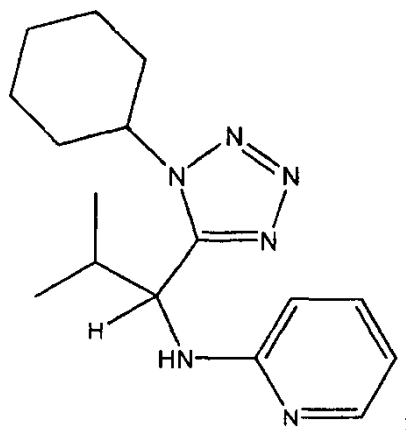
R^4 representa H o alquilo;

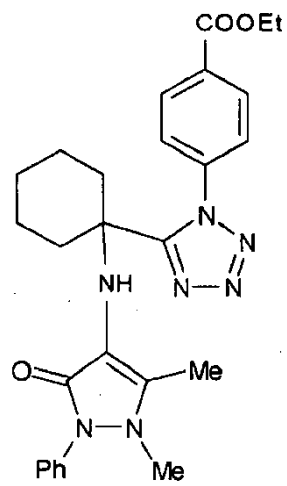
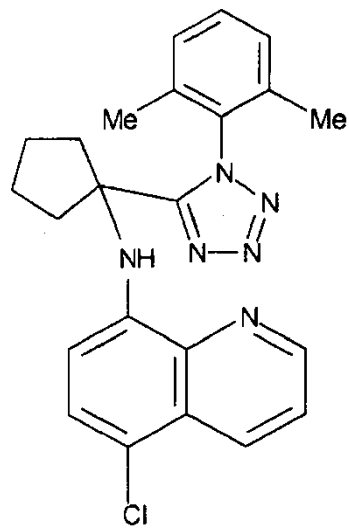
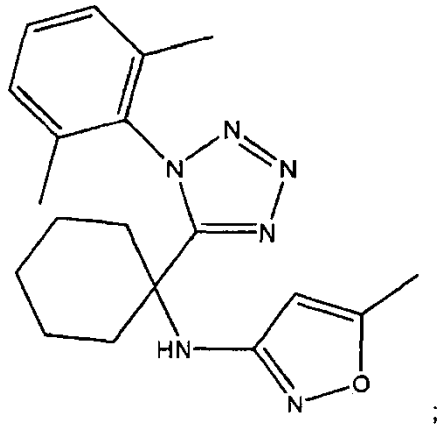
en la que dichos grupos arilo, heteroarilo y imidazol-1-ilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, -tioalquilo, -SO₂-alquilo, alcoxi-, cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo, alqueniloxi-, alquiniloxi-, -C(O)-alquilo, alcoxialquil-, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo, -N(alquilo)₂, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo);

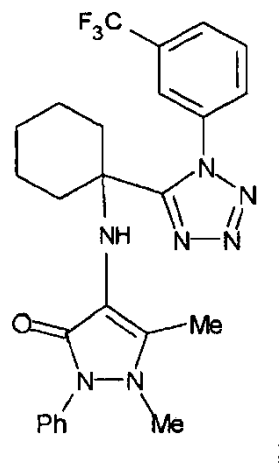
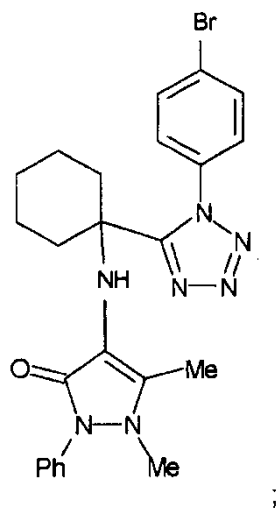
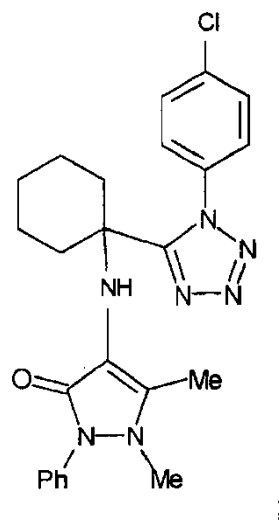
25

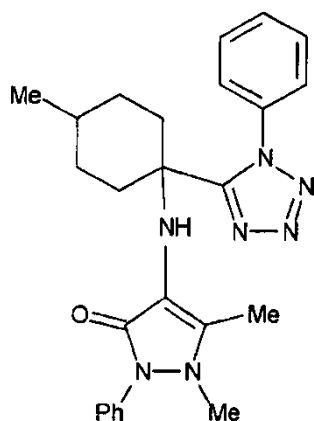
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos; y

con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan del alcance de la fórmula (I)

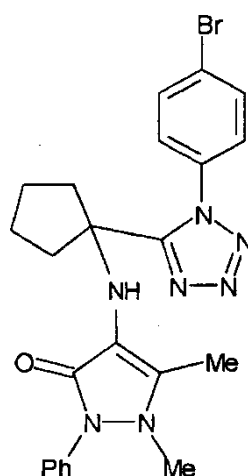








y



2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa -heteroarilo.
3. El compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹ representa heteroarilo bicíclico.
- 5 4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa 1H-benzoimidazol-5-ilo.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -tioalquilo y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo, -tioalquilo y -C(O)O-alquilo; alquenoilo; -alquil-arilo; -alquil-heteroarilo; -aril heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; o R² junto con R⁴ representa carbociclilo.
- 10 6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que R² representa -aril-heteroarilo, arilo o heteroarilo; o R² junto con R⁴ representa cicloalquilo.
7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R² representa arilo,
8. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R² representa heteroarilo.
- 15 9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R² junto con R⁴ representa cicloalquilo.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁴ representa H.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R³ representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi-, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -alcoxi, -tioalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo; alquenoilo; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂, -alquil(heteroarilo)₂, -alquil(aril)(heteroarilo), -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo cuyo grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, hidroxilo y oxo; -alquil-carbociclilo; -aril-heteroarilo; -heteroaril-arilo; -aril-arilo; -heteroaril-heteroarilo; -arilo; heteroarilo; heterociclilo; -aril-alquil-arilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-
- 20

alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-(N-piperidinilo) o -alquil-C(O)-(N-pirrolidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden estar opcionalmente condensados con fenilo opcionalmente sustituido.

- 5 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R³ representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de amino, alcoxi- y -C(O)O-alquilo; carbociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, alcoxi- y -C(O)O-alquilo; alqueno; -alquil-arilo; -alquil(arilo)₂; -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo; -arilo; heteroarilo (monocíclico o bicíclico); -aril-O-alquil-arilo; -alquil-C(O)-NH-alquil-heteroarilo; -alquil-C(O)NH-(N-piperidinilo) en el que piperidinilo o pirrolidinilo pueden estar condensados con fenilo opcionalmente sustituido.
- 10 13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que R³ representa alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con -C(O)O-alquilo o -alcoxi; cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o -C(O)O-alquilo; -aril-O-alquil-arilo; -alquil-arilo; -alquil-heteroarilo; -alquil-heterociclilo; -alquil-C(O)-N-alquil-arilo.
14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ representa alquilo sin sustituir.
15. El compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ representa alquilo sustituido con -C(O)O-alquilo.
16. El compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ representa -alquil-arilo.
- 15 17. El compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ representa -alquil-heteroarilo.
18. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de
- [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(2,4-dimetil-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- 2-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
- 20 2-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
- 5-[[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo,
- [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- {[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-((S)-2-metil-ciclohex-2-enil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina;
- 25 {(S)-[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- ((3,4-Dicloro-fenil)-[1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- 2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-{1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil]-4-metil-fenol,
- 2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-{1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil]-quinolin-8-ol,
- (3-Imidazol-1-il-propil)-((1H-indol-5-il)-{1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil)-amina
- 30 (3-Imidazol-1-il-propil)-(quinolin-2-il-{1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil)-amina,
- (Benzofuran-2-il-{1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- (3-Imidazol-1-il-propil)-((6-metil-1H-indol-3-il)-{1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-metil)-amina,
- (3-Imidazol-1-il-propil)-[[1-((S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il)-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-amina,
- [[1-Butil-1H-tetrazol-5-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- 35 2-[[1-Butil-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
- 2-[[1-Butil-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
- [[1-Butil-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina
- [[1-Butil-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
- [Benzofuran-2-il-(1-butil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,

- [(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 2-[(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 [(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 [(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-((S)-2-metil-ciclohex-2-enil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 5 [(S)-(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-quinolin-8-ol,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-[(1H-indol-5-il)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-amina,
 {(3,4-Dicloro-fenil)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 10 2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-4-metil-fenol,
 2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-quinolin-8-ol,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-{(1H-indol-5-il)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-{[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil}-amina,
 2-[[1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 15 {(S)-3,4-Dihidro-2H-piran-2-il-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-4-metil-fenol,
 2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-quinolin-8-ol,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-{(1H-indol-5-il)-[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-{[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil}-amina,
 20 (3-Imidazol-1-il-propil)-[[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-amina,
 2-[(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 2-[(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 [(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 [(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 25 [(1-Alil-1H-tetrazol-5-il)-(2,4,5-trimetil-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina
 Éster metílico del ácido {5-[1-(3-imidazol-1-il-propilamino)-ciclobutil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(3,4-dicloro-fenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(2-hidroxi-5-metil-fenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(8-hidroxi-quinolin-2-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 30 Éster metílico del ácido {5-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-(1H-indol-5-il)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-quinolin-2-il-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(S)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[ciclopropil-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 35 Éster metílico del ácido {5-[(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,

- 2-[(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 2-[(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 [(S)-(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 [(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 5 2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 [[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 {[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 {(S)-3,4-Dihidro-2H-piran-2-il-[1-(2,2-dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 10 2-[(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 [(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 [(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 [(S)-(1-Ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(4-metoxi-fenil)-metil]-amina,
 15 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[2-fenil-1-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(3-propoxi-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-metoxi-2-metil-fenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-piridin-2-il-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-metoxi-2-metilfenil)-metil]-amina,
 20 {Benzo[b]tiofen-3-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 [Benzofuran-2-il-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(6-metil-1H-indol-3-il)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(4-etil-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 25 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,4-dimetil-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 Éster etílico del ácido 2-[5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-metil]-tetrazol-1-il]-
 ciclohexanocarboxílico,
 Éster metílico del ácido 3-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-benzoico,
 3-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-6-metil-cromen-4-ona,
 30 Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-metoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3-metoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 {Benzofuran-2-il-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 35 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(2E,4E)-1-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-hexa-2,4-dienil}-amina,
 {3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-1-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-propil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-

amina,

Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-cloro-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,

[1-(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-3-metilsulfanil-propil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-3-(5-metil-furan-2-il)-butil]-amina,

5 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{3-fenil-1-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-butil}-amina,

2-{5-[1-(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-2-metil-pentil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-terc-butil-1H-tetrazol-5-il)-(4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-metil]-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-{2-fenil-1-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-propil}-amina,

{Benzofuran-2-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

10 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{quinolin-3-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,

Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,

Éster etílico del ácido 2-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-ciclopropanocarboxílico,

15 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(1-terc-butil-1H-tetrazol-5-il)-3-fenil-butil]-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-dimetilamino-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3-bromo-4-metoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,

20 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-butil]-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-{3-(5-metil-furan-2-il)-1-(1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il)-butil}-amina,

[(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-benzo[c][1,2,5]tia-diazol-5-il-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

{3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-2-metil-propil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-metil]-amina,

25 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(4-dimetilamino-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,

[3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-2-metil-propil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(4-terc-butil-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,

{Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

Éster terc-butílico del ácido {5-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,

30 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-tiofen-2-il-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-etanona,

(5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-furan-2-il)-metanol,

3-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-cromen-4-ona,

[Benzo[b]tiofen-3-il-(1-terc-butil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-(3,5-dimetil-fenil)-metil]-amina,

35 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-[3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metil]-amina,

[(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-quinolin-3-il-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,

- (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-fenil)-metil]-amina,
 Éster metílico del ácido 3-((1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-terc-butil-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-benzoico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(5-etil-tiofen-2-il)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-metilsulfanil-fenil)-metil]-amina,
 5 4-((1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-2,6-dimetil-fenol,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(bencil-1H-tetrazol-5-il)-(5-etil-tiofen-2-il)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 10 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-piridin-3-il-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-fenil)-metil]-amina,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dimetil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona,
 {Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 {Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(4-fenoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 15 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-metilsulfanil-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3-propoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3-bromo-4-metoxi-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il}-metil]-amina,
 5-{(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-furan-2-il)-metanol,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(6-fluoro-1H-indol-3-il)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 20 Éster etílico del ácido 2-{5-[benzo[b]tiofen-3-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-cloro-3-nitro-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-3-nitro-fenil)-metil]-amina
 25 Éster terc-butílico del ácido {5-[3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-2-metil-propil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-metilsulfanil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(bencil-1H-tetrazol-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metil]-amina,
 30 3-((1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-fenol,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(2-metoxi-fenil)-metil]-amina,
 Éster metílico del ácido 3-((1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil)-benzoico,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3,4-dimetil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 35 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-3-il-metil]-amina,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dimetil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,

- [(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 3-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-cromen-4-ona,
 {Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(2E,4E)-1-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-hexa-2,4-dienil}-amina,
 5 Éster etílico del ácido 2-{5-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 1-(3-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(3,4-dimetil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-propil)-pirrolidin-2-ona,
 4-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-2,6-dimetil-fenol,
 10 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{ciclohex-3-enil-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-etil-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 15 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-cloro-3-nitro-fenil)-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(2E,4E)-1-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-hexa-2,4-dienil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(2E,4E)-1-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-hexa-2,4-dienil}-amina,
 20 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-amina,
 1-(3-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-propil)-pirrolidin-2-ona,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(4-fenoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 25 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-{(3,5-dibromo-fenil)-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 Éster etílico del ácido 2-{5-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(2-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 30 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 [(1-Benzhidril-1H-tetrazol-5-il)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-acetamida,
 35 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(3,3-difenil-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(4-fenil-butyl)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[1-bencil-1H-tetrazol-5-il]-{(3,5-dibromo-fenil)-metil}-amina,

- 4-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-fenol,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 2-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-4-cloro-fenol,
- 5 1-(3-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-propil)-pirrolidin-2-ona,
 Éster metílico del ácido 3-{(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-benzoico,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(6-metil-1H-indol-3-il)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
- 10 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-cloro-3-nitro-fenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(4-etil-fenil)-metil]-amina,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-acetamida,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(4-bromo-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
- 15 Éster etílico del ácido 2-{5-[1-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-3-(5-metil-furan-2-il)-butil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-bromo-fenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{1-[1-(4-fenoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-3-fenil-butil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
- 20 {Benzo[b]tiofen-3-il-[1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-cloro-3-fluoro-fenil)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3-propoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-ciclohexanocarboxílico,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-metoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona,
- 25 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-metoxi-fenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-piridin-2-il-fenil)-(1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il)-metil}-amina,
 Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-piridin-2-il-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.
19. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de
- 30 [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 [[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-(1H-indol-5-il)-metil]-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 {[1-(4-Cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-quinolin-2-il-metil}-(3-imidazol-1-il-propil)-amina,
 2-((3-Imidazol-1-il-propilamino)-{1-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}-metil)-quinolin-8-ol,
 (3-Imidazol-1-il-propil)-(quinolin-2-il-{1-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1H-tetrazol-5-il}-metil)-amina,
- 35 2-[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 2-[(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 2-[(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,

- 2-[(3-Imidazol-1-il-propilamino)-[1-(3-metoxi-propil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-quinolin-8-ol,
 Éster metílico del ácido {5-[1-(3-Imidazol-1-il-propilamino)-ciclobutil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(2-hidroxi-5-metil-fenil)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 Éster metílico del ácido {5-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-quinolin-2-il-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 5 2-[(1-terc-Butil-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-4-metil-fenol,
 2-[[1-(2,2-Dimetil-propil)-1H-tetrazol-5-il)-(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-quinolin-8-ol,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-(4-metoxi-fenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(3-propoxi-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 10 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il)-(4-metoxi-2-metilfenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il)-(4-metoxi-2-metilfenil)-metil]-amina,
 {Benzo[b]tiofen-3-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 Éster metílico del ácido 3-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-benzoico,
 Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 15 {Benzofuran-2-il-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{quinolin-3-il-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3-bromo-4-metoxi-fenil)-(1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-tetrazol-5-il)-metil}-amina,
 Éster terc-butílico del ácido {5-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-acético,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(3-bromo-4-metoxi-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 20 Éster etílico del ácido 2-{5-[benzo[b]tiofen-3-il-(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-metil]-tetrazol-1-il}-
 ciclohexanocarboxílico,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il)-(4-cloro-3-nitrofenil)-metil]-amina
 {Benzo[1,3]dioxol-5-il-(1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il)-metil}-(1H-benzoimidazol-5-il)-amina,
 25 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{(3,5-dibromo-fenil)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-acetamida,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-(3,5-dibromo-fenil)-metil]-amina,
 30 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(4-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il)-(4-cloro-3-nitrofenil)-metil]-amina,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona,
 2-{5-[(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-(4-bromo-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-acetamida,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-(4-bromo-fenil)-metil]-amina,
 (1H-Benzoimidazol-5-il)-{benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-[1-(2-cloro-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil}-amina,
 35 Éster etílico del ácido 2-{5-[(1H-benzoimidazol-5-ilamino)-(3-propoxi-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-
 ciclohexanocarboxílico,

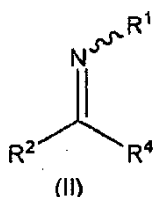
(1H-Benzoimidazol-5-il)-[[1-(2-benciloxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-(4-metoxi-fenil)-metil]-amina,

(1H-Benzoimidazol-5-il)-{(4-piridin-2-il-fenil)-[1-(2-tiofen-2-il-etil)-1H-tetrazol-5-il]-metil]-amina, y

Éster terc-butílico del ácido {5-[(1H-benzoimidazol-5-il-amino)-(4-piridin-2-il-fenil)-metil]-tetrazol-1-il}-acético;

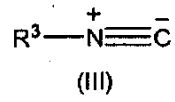
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

- 5 20. Un compuesto de fórmula (I) sin la condición según la reivindicación 1 a 19 para su uso como un medicamento.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) sin la condición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.
- 10 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores del depósito de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos anti-esclerosis múltiple.
- 15 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 ó 22, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidor de PEP, LiCl, inhibidores de dipeptidil aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas de receptores muscarínicos M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunodepresores,
- 20 anticuerpos para beta-amiloide, inhibidores de cisteína proteasas, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.EM (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
- 25 24. Un compuesto de fórmula (I) sin la condición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia,
- 30 respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- 35 25. Un compuesto de fórmula (I) sin la condición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down y enfermedad de Huntington.
- 40 26. Un compuesto de fórmula (I) sin la condición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis o reestenosis.
27. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un derivado protegido de los mismos comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



- 45 o un derivado protegido del mismo, en la que R¹ y R² son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 19,

con una azida adecuada tal como trimetilsililazida y un compuesto de fórmula (III)



o un derivado protegido del mismo, en la que R³ es como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 19.