

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 570**

21 Número de solicitud: 201430411

51 Int. Cl.:

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.07.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.01.2015

62 Número y fecha presentación solicitud principal:

P 201331143 25.07.2013

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA
PAZ (FIBHULP) (55.0%)
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid ES y
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (45.0%)**

72 Inventor/es:

**SELGAS GUTIÉRREZ, Rafael;
BELLÓN HEREDIA, Teresa;
RODRÍGUEZ SANZ, Aranzazu Isabel;
VAQUERO LÓPEZ, Juan José;
ALAJARÍN FERRÁNDEZ, Ramón;
ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ, Julio y
SÁNCHEZ ALONSO, Patricia**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **USO DE COMPUESTOS DERIVADOS DE SALES DE PIRIDAZINO[3,2-B]BENZIMIDAZOLIO
COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS**

57 Resumen:

Uso de compuestos derivados de sales de piridazino[3,2-b]benzimidazolio como agentes antiinflamatorios.

La presente invención está relacionada con compuestos de las familias de sales de piridazinobenzimidazolio, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con el uso de los mismos como agentes antiinflamatorios a través de la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α -) por monocitos y macrófagos proinflamatorios en mamíferos y en todas las enfermedades y condiciones en las que este mediador presenta niveles elevados, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica, psoriasis, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, dermatitis y cualquier otro estado

ES 2 527 570 A1

Uso de compuestos derivados de sales de piridazino[3,2-b]benzimidazolio como
agentes antiinflamatorios

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere al uso de compuestos inhibidores de la producción de TNF-alfa y por tanto útiles como agentes antiinflamatorios. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la biomedicina.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La inflamación es un proceso fisiológico complejo y dinámico que se produce en respuesta a un daño celular o tisular en un intento de defender al organismo frente a una agresión externa. No obstante, la inflamación crónica puede estar asociada a diversos procesos patológicos pudiendo ser el origen de los mismos o contribuir a un agravamiento del cuadro clínico.

Aunque diversos tipos celulares participan en los procesos inflamatorios, los macrófagos son los principales organizadores del proceso, contribuyendo en gran medida a la producción de diversas citoquinas proinflamatorias.

El TNF- α es una citoquina inflamatoria producida por macrófagos, células de linaje de macrófagos (células Kupffer), neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos, células NK, células LAK, células cebadas, células de la médula ósea, fibroblastos, astrocitos, queratinocitos y otros tipos celulares. Sin embargo, los macrófagos son los principales productores de TNF- α . Esta citoquina induce apoptosis en varias líneas tumorales y en combinación con otras citoquinas proinflamatorias es responsable de alteraciones en células endoteliales que originan diversas patologías que afectan a la microvasculatura. Además TNF- α promueve angiogénesis *in vivo*. En macrófagos estimula funciones microbicidas y la biosíntesis de otras citoquinas. Aunque TNF- α se requiere para una respuesta inmune normal, su sobre-expresión puede tener consecuencias patológicas. Es el principal mediador de caquexia en pacientes con tumores y es el principal responsable de algunos efectos graves durante sepsis por bacterias Gram negativas. Además se ha demostrado que desempeña un papel clave

en el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes y/o asociadas a inflamación crónica (artritis reumatoide, esclerosis múltiple).

La síntesis de TNF- α se induce por diferentes estímulos, incluido el IFN- γ ; pero el estímulo más potente en macrófagos es el LPS presente en la pared de las bacterias Gram negativas. Recientemente se ha descrito además que moléculas que se liberan por las células del organismo cuando sufren un daño o agresión son también capaces de inducir la producción de TNF- α .

Actualmente, los agentes antiinflamatorios esteroideos (hormonas) y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan para el tratamiento de diversas patologías. Sin embargo, estos agentes tienen diversos puntos de acción y no tienen una acción inhibitoria específica para TNF- α . Así, es probable que provoquen efectos secundarios perjudiciales, particularmente, los efectos secundarios de los antiinflamatorios esteroideos (corticoides) se han convertido en un problema médico.

Anti-TNF-alfa son los fármacos biológicos de más éxito hoy en día y están indicados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide crónica, artritis psoriásica, artritis idiopática autoinmune, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad Crohn y colitis ulcerosa, en las que han demostrado buenos resultados clínicos; pero tienen efectos secundarios como reacciones de hipersensibilidad, predisposición a infecciones que pueden ser graves como tuberculosis y sepsis, aumento del riesgo de desarrollo de tumores y el deterioro neuronal ocasionado por un efecto desmielinizante.

Durante los últimos años, varias estrategias encaminadas a inhibir selectivamente diversas citoquinas proinflamatorias han aportado terapias basadas en proteínas para enfermedades inflamatorias, validando la hipótesis terapéutica de que la intervención en la señalización a través de citoquinas puede aportar un beneficio terapéutico. Sin embargo, además de su elevadísimo coste estos productos proteicos presentan el inconveniente de su administración por vía intravenosa.

Por todo ello, se ha vuelto a prestar atención a nuevas estrategias encaminadas a desarrollar una nueva generación de inhibidores de TNF- α que permitan por ejemplo

su administración por vía oral y que presenten pocos efectos secundarios. Además de interferir con la producción o señalización de citoquinas proinflamatorias con fármacos activos de administración oral combinarían la comodidad de los fármacos convencionales con la eficacia probada de las terapias biológicas.

5

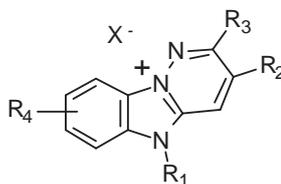
La preparación de sales de piridazino[1',6':1,2]pirido[3,4-b]indolinio y piridazino[3,2-b]benzimidazolio se ha descrito anteriormente a través de una secuencia de dos reacciones a partir de azinas y azoles que presentan un grupo metilo en la posición α al átomo de nitrógeno. La primera reacción consiste en una N-aminación con un agente aminante como HOSA (ácido O-hidroxilaminosulfónico) o MSH (mesitilensulfonato de hidroxilamina). Esta sal de N-amino azinio o azolio se hace reaccionar posteriormente con una 1,2-dicetona en presencia de una base para dar una doble condensación que conduce a la sal final.

15 DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos inhibidores de TNF- α , y por tanto, útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias en mamíferos, preferiblemente en humanos.

20

Por tanto, el primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I):



25

(I)

donde:

R_1 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo (C_1 - C_{10}), alquenilo (C_2 - C_{10}), alquinilo (C_2 - C_{10}), $-(CH_2)_nCO_2R_1'$, $-(CH_2)_mR_1''$, $-(CH_2)_pCONHR_1'''$ y donde n, m o p tienen un valor de entre 0 y 10 y R_1' se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C_1 - C_{10}), R_1'' se selecciona entre halógeno y el grupo $-^+NR_aR_b-(CH_2)_q-R_c$, donde R_a y R_b son iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), R_c se selecciona

30

- de entre hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y el grupo -NR'_aR'_b, donde R'_a y R'_b son iguales o diferentes, y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), q tiene un valor de entre 0 y 10, y R₁' se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄); R₂ y R₃, son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo y heteroarilo; donde R₂ y R₃ pueden estar enlazados entre si formando parte de un anillo, saturado o aromático;
- R₄ se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), halógeno, nitro, amino, hidroxilo, O-R₄', donde R₄' se selecciona entre un alquilo (C₁-C₁₂), arilo, aralquilo o heteroarilo; y
- X⁻ es un anión biológica o farmacéuticamente aceptable, o cualquiera de sus sales para la elaboración de un medicamento para la inhibición de la producción de TNF-α.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R₁ es -(CH₂)_nCO₂R₁', más preferible R₁' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y n es un número entre 1 y 5, aún más preferiblemente R₁' es hidrógeno o etilo.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R₁ es -(CH₂)_mR₁'', más preferiblemente R₁'' es halógeno o el grupo -⁺NR_aR_b-(CH₂)_q-R_c, donde R_a y R_b son iguales y se seleccionan entre hidrógeno o metilo, R_c es el grupo -NR'_aR'_b, donde R'_a y R'_b son iguales y se seleccionan entre hidrógeno, o metilo, y q tiene un valor de entre 1 y 3, más preferiblemente R₁'' es bromo o 4-amonio-7-aza-3,4,8-trimetiloctilo.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R₂ y R₃, son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre alquilo (C₁-C₄), heteroarilo o están enlazados entre si formando parte de un anillo, más preferiblemente se seleccionan de entre metilo, etilo, 2-furilo o 1,8-naftodiilo y aún más preferiblemente son iguales o son 1,8-naftodiilo.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R₄ es hidrógeno.

En una realización más preferida de los compuestos de fórmula (I), X⁻ es haluro, preferiblemente bromuro, o mesitilensulfonato, aún más preferiblemente X⁻ es bromuro.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden seleccionar de entre:

bromuro de 9-carboximetilacenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 36),

5 bromuro de 9-(3-carboxipropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 40) y

dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azoniononil) acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 43).

10 Cualquiera de los compuestos descritos en la presente invención, de fórmula general (I), se pueden utilizar como agentes antiinflamatorios que cursan a través de la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de

15 enfermedades inflamatorias, siendo estas enfermedades inflamatorias conocidas por un experto en la materia y más preferiblemente se pueden seleccionar de la lista que comprende artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática autoinmune, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveitis, asma, bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica, psoriasis, rinitis alérgica,

20 espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, dermatitis y cualquier otro estado inflamatorio con niveles altos de producción de TNF- α , incluyendo todo estado inflamatorio que suceda asociado a una enfermedad renal.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos seleccionados de la lista que comprende:

25 bromuro de 9-carboximetilacenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 36),

bromuro de 9-(3-carboxipropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 40) y

30 dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azoniononil) acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 43).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de entre bromuro de 9-

carboximetilacenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 36), bromuro de 9-(3-carboxipropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 40) y dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azoniononil) acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io (compuesto 43), además de un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente esta composición farmacéutica también comprende otro principio activo, preferiblemente se puede seleccionar de entre un agente antiinflamatorio o un inhibidor de la producción de TNF- α .

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas
10 composiciones son los vehículos conocidos por un experto en la materia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto seleccionado de entre bromuro de 9-carboximetilacenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (compuesto 36), bromuro de 9-(3-carboxipropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-
15 a]benzimidazol-14-io (compuesto 40) y dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azoniononil) acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io (compuesto 43), para la elaboración de un medicamento.

Las composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente invención
20 se pueden administrar mediante cualquier preparación farmacéutica apropiada y conocida por cualquier experto en la materia, como ejemplos de preparaciones farmacéuticas se incluye cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (geles, soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, nasal, tópica o parenteral. Preferiblemente la administración será
25 vía oral o parenteral (inyectable).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para inhibición de la producción de TNF- α o para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, más particularmente de las descritas anteriormente, en un mamífero,
30 preferiblemente un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, la administración de la composición se puede realizar por vía oral, o parenteral (inyectable).

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de la composición calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de la composición, la edad, estado y antecedentes del paciente, la severidad
5 de la enfermedad, y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos descritos en la presente invención, de fórmula (I), se forman como sales biológica y farmacéuticamente aceptables. Las formas de sales útiles son los haluros, particularmente el yoduro, bromuro y el cloruro, tosilatos, metanosulfonatos, brosilatos, fumaratos, maleatos, succinatos, acetatos, sales de mesitilensulfonato, y
10 similares. Otras sales relacionadas se pueden formar utilizando de forma similar aniones no tóxicos que son biológica y farmacéuticamente aceptables.

El término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 10, y más preferiblemente entre 1 y 4, átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico arilo, hidroxilo, amino, amido,
20 éster, éter, tiol, acilamino o carboxamido, que a su vez pueden opcionalmente estar sustituidos. Preferiblemente el grupo alquilo no está sustituido.

El término "alquenilo" se refiere en la presente invención a un radical alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, y que tiene en su cadena al menos un doble enlace carbono-carbono.
25

El término "alquinilo" se refiere en la presente invención a un radical alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, y que tiene en su cadena al menos un triple enlace carbono-carbono.
30

El término "cicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a un radical de cadena carbocíclica saturada y que consiste en átomos de carbono, entre 3 y 6, más preferiblemente 5 o 6. Puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes del grupo formado por alquilo, hidroxilo, nitro, amino, halógeno, arilo o aralquilo.
35

El término "arilo" se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 5 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un grupo fenilo, naftilo, indenilo, furilo etc. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado de entre un hidroxilo, éster, carboxilo, alquilo o halógeno.

El término "aralquilo" se refiere, en la presente invención, a una cadena alifática de entre 1 y 5 átomos de carbono en la que al menos uno de los hidrógenos se ha sustituido por un grupo arilo, con las acepciones anteriores, como por ejemplo, pero sin limitarse, un grupo bencilo o fenetilo. Estos grupos aralquilo pueden, a su vez, estar opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo, hidroxilo, nitro, amino o halógeno. Preferiblemente es un grupo bencilo, opcionalmente sustituido, y más preferiblemente es un grupo bencilo que no está sustituido.

El término "heteroarilo" se refiere, en la presente invención, a un radical de cadena carbocíclica (mono- o bicíclicos) y que consiste en átomos de carbono, entre 3 y 6, más preferiblemente 5 o 6, donde al menos un átomo de carbono es sustituido por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta cadena carbocíclica puede estar insaturada o parcialmente saturada. Puede estar opcionalmente sustituida por 1 o más sustituyentes del grupo formado por alquilo, hidroxilo, nitro, amino, halógeno, arilo o aralquilo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Viabilidad celular de la línea promonocítica humana THP-1 preincubada durante 24 horas con concentraciones crecientes de un compuesto de Fórmula (I) en presencia o ausencia de 100 ng/ml de LPS.

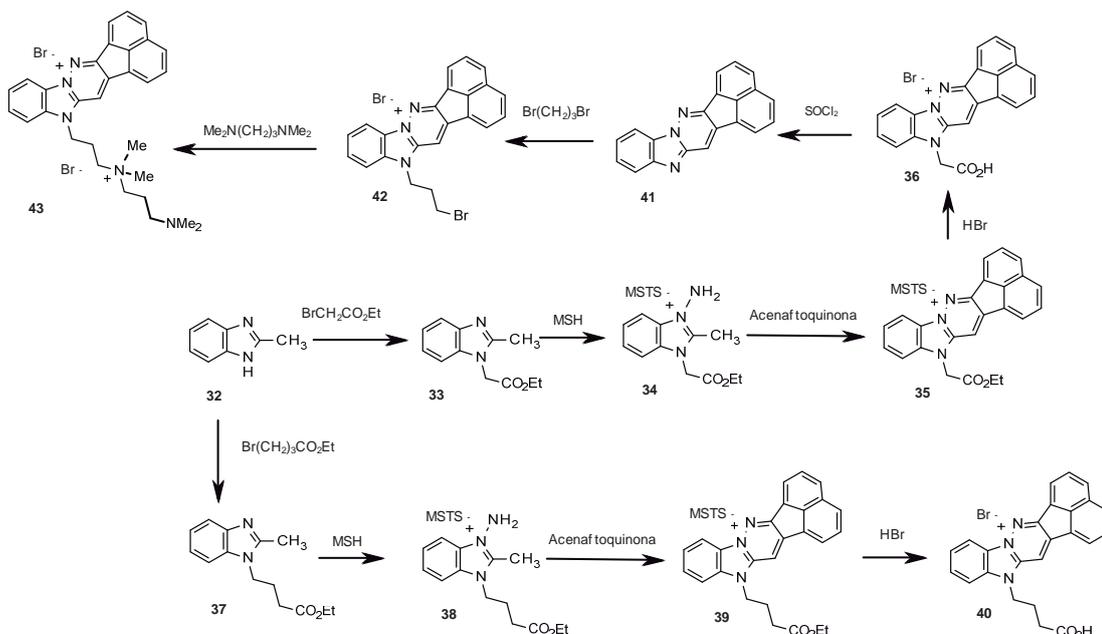
Fig. 2. Efecto de un compuesto de Fórmula (I) en la producción de TNF- α inducida por LPS (100 ng/ml) en la línea celular promonocítica humana THP-1.

EJEMPLOS

5

Los compuestos de esta invención que han sido publicados, se han preparado según los procedimientos descritos anteriormente para ellos (Fontana, A.; Benito, E. J.; Martín, M. J.; Sánchez, N.; Alajarín, R.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J.; Lambel-Giraudet, S.; Leonce, S.; Pierré, A.; Caignard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *11*, 2611-2614; Pastor, J.; Siro, J. G.; García-Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Rodrigo, M. M.; Ballesteros, M.; Álvarez-Builla, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3043-3048; Siro, J. G.; Pastor, J.; García-Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J.; Gago, F.; de Pascual-Teresa, B.; Pastor, M.; Rodrigo, M. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5476-5483; Siro, J. G.; Pastor, J.; García-Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 19229-1936; Enrique J. Benito Molinero, Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá, 2004). Para otros compuestos, se han aplicado procedimientos similares a los descritos en esta invención.

20 Esquema 1.- Proceso de síntesis de los compuestos 33 a 43.



Procedimiento general para la alquilación de 2-metilbencimidazol

Una mezcla de 2-metilbencimidazol (1,32 g; 10,0 mmol), y el correspondiente haluro de alquilo (10,0 mmol); BBDE-Cl (0,22 g; 0,5 mmol), hidróxido potásico pulverizado (0,56 g; 10,0 mmol), carbonato potásico anhidro (1,38 g; 10,0 mmol) y acetonitrilo seco (100 mL), se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 50 horas. La suspensión resultante se filtra y el residuo insoluble se lava con acetonitrilo caliente (2 x 50 mL). Los filtrados se concentran hasta sequedad, obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel, utilizando acetato de etilo como eluyente.

10 **Ejemplo 1. Preparación de (2-metilbencimidazol-1-il)acetato de etilo (Compuesto 33, Esquema 1)**

El producto se obtiene como un sólido blanco (1,98 g; 91%). P. f. = 105-106 °C. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 7,36-7,52 (m, 2H); 7,05-7,16 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,14 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz); 2,44 (s, 3H); 1,20 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz) ppm. IR (ν_{max}, KBr): 2981; 1734; 1517; 1465; 1407; 1377; 1351; 1216; 1026; 737 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₁₂H₁₄N₂O₂; C: 66,04; H: 6,47; N: 12,84; encontrado: C: 65,93; H: 6,64; N: 12,70.

20 **Ejemplo 2. Preparación de (2-metilbencimidazol-1-il)butanoato de etilo (Compuesto 37, Esquema 1)**

Se obtiene el producto como un sólido blanco (2,27 g; 98%). P. f. = 101-102 °C. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 7,49-7,46 (m, 2H); 7,15-7,10 (m, 2H); 4,40 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz); 3,98 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz); 2,81 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz); 2,53 (s, 3H); 1,07 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz) ppm. IR (ν_{max}, KBr): 3979; 1720; 1511; 1458; 1401; 1364; 1340; 1209; 1014; 728 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₂; C: 67,22; H: 6,94; N: 12,06; encontrado: C: 67,13; H: 6,84; N: 12,07.

Procedimiento general para la aminación de benzimidazoles. A una disolución de O-(mesitilenesulfonil)hidroxilamina (MSH) (2,15 g, 10 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió el correspondiente benzimidazol (10 mmol) en el mismo disolvente (20 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió éter dietílico (30 mL) para precipitar las sales de *N*-aminobenzimidazolío que se trituraron con éter (3 x 5 mL) y se recrystalizaron en etanol absoluto.

Ejemplo 3. Preparación de mesitilensulfonato de 1-amino-3-(etoxicarbonilmetil)-2-metilbenzimidazol-1-io (Compuesto 34, Esquema 1)

Rto = 89%. P.f. = 210-212 °C (sólido blanco). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 7.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz); 7.85 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz); 7.65-7.60 (m, 2H); 6.77 (s, 2H, NH₂); 5.57 (s, 2H); 4.19 (q, 2H; *J* = 7.3 Hz); 2.81 (s, 3H); 1.22 (t, 3H; *J* = 7.1 Hz). Análisis Elemental para C₂₁H₂₇N₃O₅S: C, 58.18; H, 6.28; N, 9.70. Encontrado: C, 58.10; H, 6.15; N, 9.81.

Ejemplo 4. Preparación de mesitilensulfonato de 1-amino-3-(3-etoxicarbonilpropil)-2-metilbenzimidazol-1-io (Compuesto 38, Esquema 1)

Rto = 79%. P. f. = 106-107 °C (Sólido blanco). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 8.0-7.95 (m, 1H); 7.85-7.8 (m, 1H); 7.65-7.6 (m, 2H); 6.62 (s, 2 H, -NH₂); 4.46 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz); 3.99 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz); 2.84 (s, 3H); 2.46 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz); 2.06 (m, 2H); 1.12 (t, 3H; *J* = 7.1 Hz). Análisis Elemental para C₂₃H₃₁N₃O₅S·1/2H₂O: C, 58.70; H, 6.85; N, 8.93. Encontrado: C, 58.74; H, 7.06; N, 9.26.

15

Procedimiento general para la condensación de benzimidazoles con 1,2-dicetonas. Se suspendieron cantidades equivalentes (10 mmol) de las sales de N-amino benzimidazolio, la 1,2-dicetona, y acetato de sodio anhidro (0,82 g, 10 mmol) en acetona seca (10 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. El precipitado formado se filtró y el sólido se lavó con agua fría (10 mL), Et₂O (éter dietílico) (2 X10 mL), se secó a vacío y se recristalizó.

20

Ejemplo 5. Preparación de mesitilensulfonato de 9-(etoxicarbonilmetil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (Compuesto 35, Esquema 1)

25

Rto = 93%. P. f. = 240-241 °C (metanol, sólido amarillo). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 9.64 (s, 1H); 8.55-8.5 (m, 3H); 8.4-8.35 (m, 2H); 8.28 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 8.0-7.85 (m, 4H); 5.96 (s, 2H); 4.27 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz); 1.28 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz). Análisis Elemental para C₃₃H₂₉N₃O₅S: C, 68.37; H, 5.04; N, 7.25. Encontrado: C, 68.15; H, 5.26; N, 7.15.

30

Ejemplo 6. Preparación de mesitilensulfonato de 9-(3-etoxicarbonilpropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io (Compuesto 39, Esquema 1)

Rto = 82%. P. f. = 236-237 °C (metanol, sólido amarillo). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 9.63 (s, 1H); 8.61 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz); 8.57 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz); 8.54 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 8.44 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 8.41 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 8.31 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 8.44 (at, 2H, *J* = 7.7 Hz); 7.97 (at, 1H, *J* = 7.7 Hz); 7.86 (at, 1H, *J* = 7.8 Hz); 4.90 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz); 3.97 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz); 2.56 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz); 2.3-2.25 (m, 2H); 1.09 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz).
 5 Análisis Elemental para C₃₅H₃₃N₃O₅S·1/2H₂O: C, 68.16; H, 5.56; N, 6.81. encontrado: C, 67.94; H, 5.67; N, 7.08.

Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres. Una mezcla del éster (1 mmol) y ácido bromhídrico (48%) (5 mL), se calienta a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar la reacción, se filtra y el producto se lava con acetona (2 x 10 mL). Finalmente, se seca a vacío a temperatura ambiente.
 10

Ejemplo 7. Preparación de bromuro de 9-carboximetil-acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io (Compuesto 36, Esquema 1)
 15

Se obtiene un sólido amarillo (0,402 g; 93%). P. f. = 298-300 °C. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 9,73 (s, 1H); 8,56-8,48 (m, 3H); 8,38-8,28 (m, 3H); 8,04-7,94 (m, 3H); 7,86 (t_{ap}, 1H, *J* = 7,6 Hz); 5,85 (s, 2H) ppm. IR (ν_{max}, KBr): 3378; 3016; 2907; 2766; 2548; 1752-1729; 1611; 1528; 1467; 1413; 1374; 1338; 1286; 1215; 1099; 825; 773; 751 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₁₄N₃O₂Br·1/2H₂O; C: 61,12; H: 3,26; N: 9,72; encontrado: C: 59,87; H: 3,42; N: 9,52.
 20

Ejemplo 8. Preparación de bromuro de 9-(3-carboxipropil)-acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io (Compuesto 40, Esquema 1)
 25

Se obtiene un sólido amarillo (0,432 g; 94%). P. f. = 299-300 °C. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 9,74 (s, 1H); 8,62 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz); 8,56 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 8,32 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 8,06-8,00 (m, 2H); 7,97 (t_{ap}, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,86 (t_{ap}, 1H, *J* = 7,5 Hz); 4,90 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz); 2,51 (t, 2H, *J* = 7, 3 Hz); 2,28-2,20 (m, 2H) ppm. IR (ν_{max}, KBr): 3380; 2960; 1722; 1629; 1607; 1528; 1419; 1401; 1299; 1205; 1180; 1100; 830; 762 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₂₄H₁₈N₃O₂Br·3/2H₂O; C: 59,15; H: 4,34; N: 8,62; encontrado: C: 59,17; H: 4,35; N: 9,01.
 30

Ejemplo 9. Acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol (Compuesto 41, Esquema 1)

Una suspensión de **36** (0,43 g; 1 mmol) en cloruro de tionilo destilado (10 mL) se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, sin llegar a sequedad, y se adiciona acetonitrilo (10 mL). El precipitado obtenido se filtra, suspendiéndose con agitación vigorosa en una disolución de TEA (1 mL) en etanol (10 mL). El sólido se filtra y lava con etanol, recristalizándose en metanol. De esta forma, se obtiene el producto como un sólido amarillo (0,15 g; 52%).

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃): δ 8,88 (s, 1H); 8,41 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz); 8,35 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 8,25-8,20 (m, 2H); 8,17 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,93-7,85 (m, 3H); 7,52 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz) ppm.

Ejemplo 10. Bromuro de 9-(3-bromopropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io (Compuesto 42, Esquema 1)

Una suspensión de **41** (0,06 g; 0,2 mmol) en 1,3-dibromopropano (2,01 g; 10 mmol) se irradia en el microondas focalizado durante 10 minutos. El precipitado que se obtiene, se filtra en caliente, se lava y tritura con acetona. Finalmente se recristaliza en etanol obteniendo la sal condensada alquilada (0,07 g; 90 %).

P. f. = 231-233°C. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 9,70 (s, 1H); 8,66-8,57 (m, 3H); 8,44 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 8,33 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,10-8,03 (m, 2H); 7,97 (t_{ap}, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,3 Hz); 7,87 (t_{ap}, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,3 Hz); 4,97 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 3,67 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 2,55-2,50 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz; DMSO-*d*₆): δ 153,2; 140,3; 139,5; 136,8; 132,5; 132,0; 131,9; 130,6; 130,5; 130,4; 130,4; 129,8; 129,2; 128,9; 127,1; 126,1; 124,2; 114,0; 113,9; 112,0; 40,6; 32,7; 32,7; 31,3 ppm. IR (ν_{max}, KBr): 3416; 2941; 2892; 1628; 1610; 1529; 1480; 1425; 1245; 1165; 1098; 1034; 817; 778; 750; 636 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₂₃H₁₇N₃Br₂· 1H₂O: C: 53,82; H: 3,73; N: 8,18; encontrado: C: 53,90; H: 3,81; N: 8,26.

Ejemplo 11. Dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azoniononil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io (Compuesto 43, Esquema 1)

Método A: Una suspensión de **42** (0,19g; 0,4 mmol) y 1,1,2,2-tetrametilpropanodiamina (0,025 g; 0,2 mmol) en DMF (20 mL), se calienta a 90-100 °C durante 72 horas. Tras

concentrar a sequedad la mezcla, el residuo sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla metanol:diclorometano (10:1), aislando 0,05 g (46%) de un sólido amarillo pálido.

Método B: Una suspensión de **42** (0,19g; 0,4 mmol) y 1,1,2,2-tetrametilpropanodiamina (0,025 g; 0,2 mmol) en DMSO (10 mL), se irradia con microondas focalizado durante 10 minutos a una potencia de 290 watos. Tras filtrar el precipitado, éste se recristaliza en etanol, obteniéndose un sólido (0,04 g; 35%).

P. f. > 300 °C. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 10,28 (s, 1H); 8,78 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 8,58 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz); 8,47-8,41 (m, 3H); 8,06-7,96 (m, 3H); 7,88 (t_{ap}, 2H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,2 Hz); 5,04 (s_{ap}, 2H); 3,68-3,78 (m, 2H); 3,47-3,34 (m, 2H); 3,09 (s, 6H); 3,05 (s_{ap}, 2H); 2,79 (s, 6H); 2,79-2,68 (m, 2H); 2,28-2,16 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz; DMSO-*d*₆): δ 155,0; 144,8; 139,4; 138,1; 135,4; 131,1; 130,9; 130,7; 129,3; 129,2; 129,1; 129,0; 127,8; 127,6; 125,9; 125,1; 123,0; 114,0; 113,0; 112,7; 49,9; 46,2; 45,2; 41,3; 26,1; 21,7; 19,3; 19,1; 17,3 ppm. IR (ν_{max}, KBr): 3419; 3013; 1611; 1529; 1467; 1099; 1036; 828; 760 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₃₀H₃₅N₅Br₂·2H₂O; C: 54,47; H: 5,94; N: 10,59; encontrado: C: 54,73; H: 5,83; N: 10,70.

Ejemplo 12. Determinación de la viabilidad celular de la línea THP-1 preincubada durante 24 h con concentraciones crecientes del compuesto 40 (Fig. 1)

La línea pro-monocítica humana THP-1 se incubó durante 24 h en medio de cultivo RPMI-1640 (Lonza) suplementado con 5% de suero fetal bovino (FBS) y concentraciones crecientes del compuesto **40** (Fig. 1). Para determinar el efecto de la estimulación celular sobre la viabilidad, duplicados de los cultivos se estimularon con 100 ng/mL de lipopolisacárido bacteriano (LPS, SIGMA-Aldrich) durante las últimas 4 horas.

La viabilidad celular se determinó en cada caso por citometría de flujo mediante el porcentaje de exclusión de yoduro de propidio añadido a una concentración final de 0,5 µg/mL. El análisis mediante citometría de flujo se llevó a cabo en un citómetro FACSCalibur con el software CellQuest Pro (BD Bioscience, San José, CA, USA).

El compuesto **40** no afectó a la viabilidad celular en un rango de concentraciones de 10µM -100µM.

Ejemplo 13. Producción de TNF- α inducida por LPS (100 ng/ml) en la línea celular promonocítica humana THP-1 en presencia de concentraciones crecientes del compuesto 40 (Fig. 2)

Células THP-1 se cultivaron durante 24 h en RPMI/5% FCS en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de los diferentes compuestos elegidas dentro de los rangos que no mostraron citotoxicidad. Se estimularon con 100 ng/ml de LPS durante las últimas 4 horas de cultivo. La determinación de las concentraciones de la citoquina pro-inflamatoria TNF- α en el sobrenadante de los cultivos se realizó mediante Human TNF ELISA Set (BD Bioscience) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se realizó una recta patrón con concentraciones conocidas de la proteína recombinante humana. La absorbancia se midió a 450 nm en el lector de placas Synergy 4 analizando los resultados con el software Gen 5 (Biotek).

Se muestran los valores (pg/ml de TNF- α /10⁵ células) como media \pm SD de 6 experimentos realizados con el compuesto **40** (Fig. 2).

El compuesto 40 provocó una disminución de la producción de TNF- α inducida por LPS.

A continuación se muestra en la tabla 1 la inhibición de la producción de TNF- α del compuesto anterior y de algunos compuestos más:

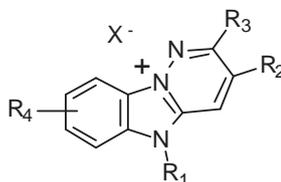
Tabla 1.- Inhibición (%) de la producción de TNF- α por compuestos de Fórmula (I).

Compuesto (ejemplo)	% Inhibición TNF- α en células THP-1							
	0,1 μ M	1 μ M	5 μ M	10 μ M	25 μ M	50 μ M	100 μ M	IC ₅₀ (μ M)
36 (7)	9	12	7	45	84			14,6
40 (8)				19	47	70	85	39,2
43 (11)			7	39	86			14,9

25

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (I):



5

(I)

donde:

R_1 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), alquenoilo (C_2-C_{10}), alquinoilo (C_2-C_{10}), $-(CH_2)_nCO_2R_1'$, $-(CH_2)_mR_1''$, $-(CH_2)_pCONHR_1'''$ y donde n , m o p tienen un valor de entre 0 y 10 y R_1' se selecciona de entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_{10}), R_1'' se selecciona de entre halógeno y el grupo $-NR_aR_b-(CH_2)_qR_c$, donde R_a y R_b son iguales o diferentes y se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), R_c se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y el grupo $-NR'_aR'_b$, donde R'_a y R'_b son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), q tiene un valor de entre 0 y 10, y R_1''' se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), alquenoilo (C_2-C_4) o alquinoilo (C_2-C_4);

15

R_2 y R_3 , son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo y heteroarilo; donde R_2 y R_3 pueden estar enlazados entre sí formando parte de un anillo, saturado o aromático;

20

R_4 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), halógeno, nitro, amino, hidroxilo, $O-R_4'$, donde R_4' se selecciona de entre un alquilo (C_1-C_{12}), arilo, aralquilo o heteroarilo; y

X^- es un anión biológica o farmacéuticamente aceptable,

o cualquiera de sus sales para la elaboración de un medicamento para la inhibición de la producción de $TNF-\alpha$.

25

2. Uso según la reivindicación 1, donde R_1 es $-(CH_2)_nCO_2R_1'$ o $-(CH_2)_mR_1''$.

3. Uso según la reivindicación anterior, donde R_1' es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y n es un número entre 1 y 5.

30

4. Uso según la reivindicación anterior, donde R_1' es hidrógeno o etilo.

5. Uso según la reivindicación 2, donde R_1'' es halógeno o el grupo $-NR_aR_b-(CH_2)_q-$ R_c , donde R_a y R_b son iguales y se seleccionan de entre hidrógeno o metilo, R_c es el grupo $-NR'_aR'_b$, donde R'_a y R'_b son iguales y se seleccionan entre hidrógeno, o metilo, y q tiene un valor de entre 1 y 3.
- 5
6. Uso según la reivindicación 5, donde R_1'' es bromo o 4-amonio-7-aza-3,4,8-trimetiloctilo.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_2 y R_3 , son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre alquilo (C_1-C_4), heteroarilo o están enlazados entre si formando parte de un anillo.
- 10
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R_2 y R_3 son 1,8-naftodiilo.
- 15
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R_4 es hidrógeno.
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde X^- es haluro o mesitilensulfonato.
- 20
11. Uso según la reivindicación anterior, donde el haluro es bromuro.
12. Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre:
 bromuro de 9-carboximetilacenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io,
 bromuro de 9-(3-carboxipropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io
 y
 dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azonionanil)
 acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io.
- 25
13. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según se describen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias.
- 30

14. Uso según la reivindicación anterior, donde las enfermedades inflamatorias se seleccionan de la lista que comprende artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática autoinmune, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveitis, asma, bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica, psoriasis, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, dermatitis y procesos inflamatorios asociados a una enfermedad renal.
15. Compuesto seleccionado de la lista que comprende:
bromuro de 9-carboximetilacenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io,
bromuro de 9-(3-carboxipropil)acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]benzimidazol-14-io
y
dibromuro de 9-(4,4,8-trimetil-8-aza-4-azoniononil)
acenafto[1',2':3,4]piridazino[1,6-a]bencimidazol-14-io .
16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la reivindicación 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Uso del compuesto según la reivindicación 15, para la elaboración de un medicamento.

20

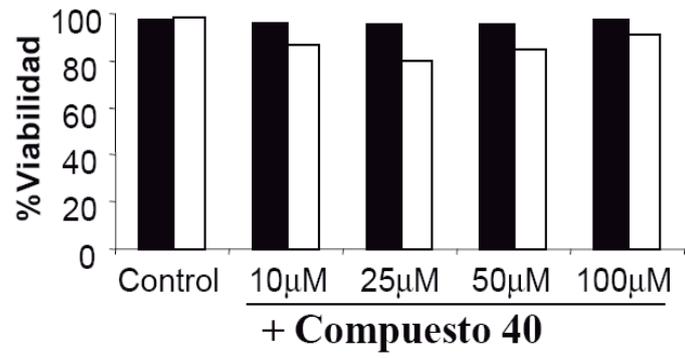


Fig. 1

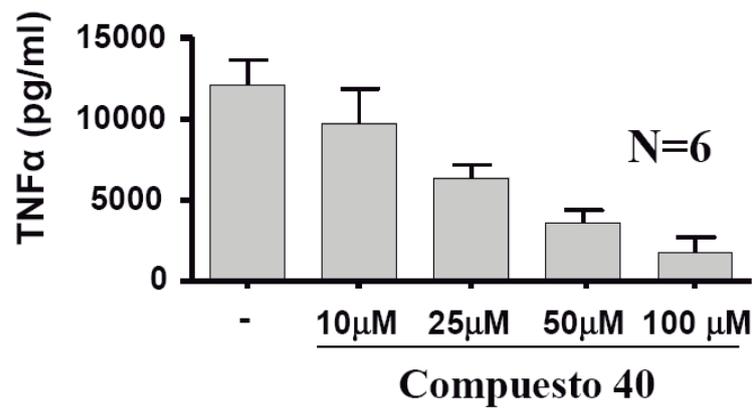


Fig. 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201430411

②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.07.2013

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/5025** (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Base de datos REGISTRY (recuperado el 25.11.2014). STN International, Columbus, Ohio (EE.UU). Compuestos con CAS Registry 1301707-18-5 y 1301674-86-1. Fecha de entrada en Registry 27.05.2011.	15
A	US 2004142932 A1 (HEPPERLE MICHAEL ET AL.) 22/07/2004, reivindicaciones 1, 3, 54	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la
misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación
de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha
de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.11.2014

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.11.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Base de datos REGISTRY (recuperado el 25.11.2014). STN International, Columbus, Ohio (EE.UU). Compuestos con CAS Registry 1301707-18-5 y 1301674-86-1. Fecha de entrada en Registry 27.05.2011.	
D02	US 2004142932 A1 (HEPPERLE MICHAEL et al.)	22.07.2004

La presente solicitud se refiere al uso de compuestos derivados de sales de piridazino (3,2-b) benzimidazolio (compuestos de fórmula I) para la preparación de medicamentos para la inhibición de la producción de TNF-alfa. Se utiliza en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias tales como artritis, uveítis, dematitis, etc. Así mismo se reivindican 3 compuestos específicos y la composición farmacéutica que los contiene

En el documento D1 se cita una referencia a la base de datos de Registry y en él se divulgan dos compuestos pertenecientes a una librería química, por lo que aparecen caracterizados por su nombre y estructura química y cuyos RN son 1301707-18-5 y 130-1674-86-1, el primero corresponde al compuesto que tiene como sustituyente R1 de la fórmula 1 un carboxipropilo y el segundo es un carboxietilo. En ambos casos los compuestos citados en la reivindicación 15 de la presente solicitud son sales de bromuro y en el segundo caso el compuesto de la presente solicitud difiere en que dicho grupo R1 que es un carboximetilo. Por lo tanto, la reivindicación 15 tiene novedad. Al solo estar recogido en una librería y que no se describe ni procedimiento de preparación ni su posible aplicación terapéutica, hemos de reconocer que la reivindicación 15 tiene actividad inventiva.

En el documento D2 se citan compuestos derivados de piridazinona que según la reivindicación 3 y entre otros presenta en su estructura un radical benzimidazolio. Estos compuestos se usan para tratar los desórdenes relacionados con TNF (ver reivindicación 54). Sin embargo dichos compuesto difieren estructuralmente con los compuestos de la presente solicitud.

En consecuencia, a la vista de los documentos citados D1 y D2 la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-17 tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.