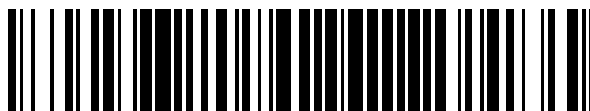


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 237**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09774497 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2315763**

54 Título: **Bencimidazoles y análogos relacionados como moduladores de sirtuina**

30 Prioridad:

03.07.2008 US 133938

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

02.09.2016

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centerville
Road, Suite 400
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**VU, CHI, B.;
DISCH, JEREMY, S.;
NG, PUI, YEE;
BLUM, CHARLES, A. y
PERNI, ROBERT, B.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 237 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

Bencimidazoles y análogos relacionados como moduladores de sirtuina

Antecedentes

5 La familia de genes reguladores de información silenciosos (SIR) representa un grupo de genes altamente conservados en los genomas de organismos que van de arqueobacterias a eucariotas superiores. Las proteínas SIR codificadas están implicadas en diversos procesos que van desde regulación de silenciamiento de genes hasta reparación de ADN. Las proteínas codificadas por miembros de la familia de genes SIR exhiben alta conservación de secuencias en un dominio de núcleo de 250 aminoácidos. Un gen bien caracterizado en esta familia es *S. cerevisiae* SIR2, implicado en la silenciación de los locus HM que contienen información que especifica el tipo sexual
10 de levadura, los efectos de la posición del telómero y el envejecimiento celular. La proteína Sir2 de la levadura pertenece a una familia de histona desacetilasas. El homólogo de Sir2, CobB, en *Salmonella typhimurium*, funciona como ADP-ribosil transferasa dependiente de NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina).

15 La proteína Sir2 es una desacetilasa clase III que usa NAD como un cosustrato. A diferencia de otras desacetilasas, muchas de las cuales están implicadas en la silenciación de genes, Sir2 es insensible a los inhibidores de histona desacetilasa de clases I y II como tricostatina A (TSA).

La desacetilación de acetil-lisina por Sir2 está firmemente acoplada a la hidrólisis de NAD, produciendo nicotinamida y un nuevo compuesto de acetyl-ADP ribosa. La actividad de desacetilasa dependiente de NAD de Sir2 es esencial para sus funciones, que pueden conectar su papel biológico con el metabolismo celular en levaduras. Los homólogos de Sir2 de mamíferos tienen actividad de histona desacetilasa dependiente de NAD.

20 Los estudios bioquímicos han mostrado que Sir2 puede desacetilar fácilmente los extremos amino terminales de las histonas H3 y H4, dando como resultado la formación de 1-O-acetyl-ADP-ribosa y nicotinamida. Las cepas con copias adicionales de SIR2 exhiben mayor silenciación de ADN_r y una vida un 30% más larga. Se ha mostrado recientemente que las copias adicionales del homólogo de SIR2 *C. elegans*, sir-2.1 y el gen *D. melanogaster* dSir2 extienden en gran medida la vida en esos organismos. Esto implica que la ruta reguladora dependiente de SIR2 para
25 el envejecimiento surgió temprano en la evolución y se ha conservado bien. Hoy en día, se cree que los genes Sir2 han evolucionado para potenciar la salud y la resistencia al estrés de un organismo para aumentar sus probabilidades de sobrevivir a la adversidad.

30 En seres humanos, hay siete genes tipo Sir2 (SIRT1-SIRT5) que comparten el dominio catalítico conservado de Sir2. SIRT1 es una proteína nuclear con el mayor grado de similitud de secuencia con Sir2. SIRT1 regula múltiples blancos celulares mediante desacetilación que incluyen el supresor tumoral p53, el factor de señalización celular NF- κ B, y el factor de transcripción FOXO.

35 SIRT3 es un homólogo de SIRT1 que se conserva en procariontes y eucariotas. La proteína SIRT3 está dirigida a las crestas mitocondriales mediante un dominio único situado en el extremo N. SIRT3 posee actividad proteína desacetilasa dependiente de NAD⁺ y se expresa de manera ubicua, particularmente en los tejidos metabólicamente activos. Tras la transferencia a la mitocondria, SIRT3 se cree que se escinde en una forma activa más pequeña mediante una peptidasa de procesamiento de matriz mitocondrial. (MPP).

40 Se ha sabido desde hace más de 70 años que la restricción calórica mejora la salud y extiende la vida de los mamíferos. La vida de la levadura, al igual que la de los metazoarios, se extiende también por las intervenciones que se parecen a la restricción calórica, tal como glucosa baja. El descubrimiento de que tanto la levadura como las moscas que carecen del gen SIR2 no viven más cuando están calóricamente restringidas proporciona la evidencia de que los genes SIR2 median los efectos de salud beneficiosos de una dieta de calorías restringidas. Asimismo, las mutaciones que reducen la actividad de la vía (PKA) dependiente de cAMP (adenosina 3',5'-monofosfato) sensible a glucosa de levadura extienden la vida en células de tipo salvaje aunque no en cepas sir2 mutantes, demostrando que SIR2 probablemente sea un componente corriente abajo clave de la vía de restricción calórica.

45 El documento WO2006094209 describe derivados de bencimidazol que son inhibidores de sirtuina.

Compendio

Se proporcionan en la presente memoria nuevos compuestos moduladores de sirtuina.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos moduladores de sirtuina de fórmulas estructurales (I), (II) (p. ej., IIa, IIb y IIc), y (III), como se describe con detalle más adelante.

50 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden compuestos moduladores de sirtuina. En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para una variedad de aplicaciones terapéuticas que incluyen, por ejemplo, aumentar la vida de una célula, y tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o el estrés, diabetes, obesidad, enfermedades

neurodegenerativas, neuropatía inducida por sustancias quimioterapéuticas, neuropatía asociada con un episodio isquémico, enfermedades y/o trastornos oculares, enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación y/o sofocos, etc. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden usarse para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que se beneficiaría del aumento de la actividad mitocondrial, para potenciar el rendimiento muscular, para incrementar los niveles de ATP en los músculos o para tratar o prevenir el daño del tejido muscular asociado con hipoxia o isquemia. En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que disminuyen el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para una variedad de aplicaciones terapéuticas que incluyen, por ejemplo, aumentar la sensibilidad celular al estrés, aumentar la apoptosis, tratamiento del cáncer, estimulación del apetito y/o estimulación del aumento de peso, etc. Como se describe en más detalle a continuación, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador de sirtuina.

En ciertos aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina pueden administrarse solos o en combinación con otros compuestos, incluyendo otros compuestos moduladores de sirtuina u otros agentes terapéuticos.

15 Descripción detallada

1. Definiciones

Como se usan en la presente memoria, los siguientes términos y frases tendrán los significados expuestos a continuación. A menos que se defina otra cosa, todos los términos tecnológicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia.

20 El término "agente" se usa en la presente para indicar un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, una proteína o parte de la misma, por ejemplo, un péptido), o un extracto hecho a partir de materiales biológicos tales como bacterias, plantas, hongos o células o tejidos animales (particularmente de mamíferos). La actividad de dichos agentes puede volverlos adecuados como un "agente terapéutico", que es una(s) sustancia (o sustancias) biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúa local o sistémicamente en un sujeto.

25 El término "biodisponible" cuando se refiere a un compuesto se reconoce en la técnica y se refiere a una forma de un compuesto que le permite al mismo, o a una porción o cantidad del mismo, administrarse, ser absorbida por, incorporada a o estar fisiológicamente disponible para un sujeto o paciente al que se administra.

30 "Porción de una sirtuina biológicamente activa" se refiere a una porción de una proteína sirtuina que tiene una actividad biológica, tal como la capacidad de desacetilarse. Las porciones biológicamente activas de una sirtuina pueden comprender el dominio central de sirtuinas. Las porciones biológicamente activas de SIRT1 que tienen núm. de acceso en GenBank NP_036370 que abarcan el dominio de unión NAD⁺ y el dominio de unión al sustrato, por ejemplo, pueden incluir sin limitación, aminoácidos 62-293 de núm. de acceso en GenBank NP_036370, codificados por los nucleótidos 237 a 932 de núm. de acceso en GenBank NM_012238. En consecuencia, esta región algunas veces se denomina dominio central. Otras porciones biológicamente activas de SIRT1, también algunas veces denominadas dominios centrales, incluyen los aminoácidos 261 a 447 de núm. de acceso en GenBank NP_036370, codificados por los nucleótidos 834 a 1394 con núm. de acceso en GenBank NM_012238; los aminoácidos 242 a 493 con núm. de acceso en GenBank NP_036370, codificados por los nucleótidos 777 a 1532 con núm. de acceso en GenBank NM_012238; o los aminoácidos 254 a 495 con núm. de acceso en GenBank NP_036370, codificados por los nucleótidos 813 a 1538 con núm. de acceso en GenBank NM_012238.

40 El término "animales de compañía" se refiere a gatos y perros. Como se usa en esta memoria, el término "perro(s)" indica cualquier miembro de la especie *Canis familiaris*, de la cual existe un gran número de razas distintas. El término "gato(s)" se refiere a un animal felino, incluyendo gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género Felis.

45 "Diabetes" se refiere a hiperglucemia o cetoacidosis, como también a anomalías metabólicas generales y crónicas que surgen de un estado de hiperglucemia prolongado o de una reducción en la tolerancia a la glucosa. "Diabetes" abarca tanto las formas de tipo I como de tipo II (Diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM) de la enfermedad. Los factores de riesgo para la diabetes incluyen los siguientes factores: cintura de más de 101,60 cm (40 pulgadas) para los hombres o 88,90 cm (35 pulgadas) en las mujeres, presión arterial de 130/85 mmHg o mayor, triglicéridos por encima de 150 mg/dl, glucosa en sangre en ayunas superior a 100 mg/dl o lipoproteína de alta densidad de menos de 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.

55 El término "DE₅₀" se reconoce en la técnica. En ciertas realizaciones, DE₅₀ significa la dosis de un fármaco que produce el 50% de su respuesta o efecto máximo, o alternativamente, la dosis que produce una respuesta predeterminada en el 50% de los sujetos o preparados de ensayo. El término "DL₅₀" se reconoce en la técnica. En ciertas realizaciones, DL₅₀ significa la dosis de un fármaco que es mortal en el 50% de los sujetos de ensayo. El término "índice terapéutico" es un término reconocido en la técnica que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como DL₅₀/DE₅₀.

El término "hiperinsulinemia" se refiere a un estado en un individuo en el que el nivel de insulina en la sangre es mayor que el normal.

El término "resistencia a la insulina" se refiere a un estado en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica subnormal en relación a la respuesta biológica en un sujeto que no experimenta resistencia a la insulina.

Un "trastorno de resistencia a la insulina," como se trata en esta memoria, se refiere a cualquier enfermedad o afección que está causada por o contribuye a la resistencia a la insulina. Los ejemplos incluyen: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, resistencia a la insulina, alta presión sanguínea, hipertensión, colesterol en sangre elevado, dislipidemia, hiperlipidemia, enfermedad ateroesclerótica que incluye accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias o infarto de miocardio, hiperglucemia, hiperinsulinemia y/o hiperproinsulinemia, intolerancia a la glucosa, liberación demorada de insulina, complicaciones diabéticas que incluyen cardiopatías coronarias, angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular, funciones cognitivas en demencia, retinopatía, neuropatía periférica, nefropatía, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, algunos tipos de cáncer (tal como de endometrio, mama, próstata y colon), complicaciones del embarazo, mala salud reproductiva femenina (tal como irregularidades menstruales, esterilidad, ovulación irregular, síndrome del ovario poliquístico (PCOS)), lipodistrofia, trastornos relacionados con el colesterol, tal como cálculos biliares, colecistitis y colelitiasis, gota, apnea del sueño obstructiva y problemas respiratorios, artrosis y prevención y tratamiento de pérdida ósea, por ejemplo, osteoporosis.

El término "ganado" se refiere a cuadrúpedos domesticados, que incluye aquellos criados para carne y diversos subproductos, por ejemplo, un animal bovino, incluyendo vacas y otros miembros del género Bos, un animal porcino que incluye cerdos domésticos y otros miembros del género Sus, un animal ovino que incluye ovejas y otros miembros del género Ovis, cabras domésticas y otros miembros del género Capra; cuadrúpedos domesticados criados para tareas especializadas tales como uso como bestia de carga, por ejemplo, un equino, incluyendo caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género Equus.

El término "mamífero" se conoce en la técnica, y los ejemplos de mamíferos incluyen seres humanos, primates, ganado (incluidos bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, cánidos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

Individuos "obesos" o individuos que padecen obesidad son en general individuos que tienen un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 o más. La obesidad puede o no asociarse con la resistencia a la insulina.

Los términos "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" se reconocen en la técnica y se refieren a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye sin limitación la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Un "paciente", "sujeto", "individuo" u "hospedante" se refiere o bien a un ser humano o a un animal no humano.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulado, implicado en llevar o transportar cualquier composición o componente de la misma. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición en cuestión y sus componentes, y no debe ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y supositorios de cera; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

El término tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a la administración de un fármaco a un hospedante. Si se administra antes de la manifestación clínica del proceso indeseado (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal hospedante), entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al hospedante frente el desarrollo del proceso no deseado, mientras que si se administra después de la manifestación del proceso no deseado, el tratamiento es terapéutico (es decir, tiene como fin disminuir, mejorar o mantener el proceso indeseado existente o los efectos secundarios derivados de él).

El término "libre de pirógenos", con referencia a una composición, se refiere a una composición que no contiene un

pirógeno en una cantidad que conduciría a un efecto adverso (por ejemplo, irritación, fiebre, inflamación, diarrea, problemas respiratorios, choque endotóxico, etc.) en un sujeto al cual se le ha administrado la composición. Por ejemplo, el término pretende abarcar composiciones que están libres, o prácticamente libres, de una endotoxina tal como, por ejemplo, un lipopolisacárido (LPS).

5 "Vida replicativa" de una célula se refiere al número de células hijas producidas por una "célula madre" individual. "Edad cronológica" o "vida cronológica," por otra parte, se refiere a la longitud de tiempo que una población de células no divididas permanece viable cuando se le agotan los nutrientes. "Aumento de la vida de una célula" o "extensión de la vida de una célula," como se aplica a células u organismos, se refiere a aumentar el número de células hijas producidas por una célula; aumentar la capacidad de las células u organismos para enfrentarse al estrés y combatir el daño, por ejemplo, a ADN, proteínas; y/o aumentar la capacidad de las células u organismos de sobrevivir y existir en estado vivo durante más tiempo bajo una condición particular, por ejemplo, estrés (por ejemplo, choque térmico, estrés osmótico, radiación de alta energía, estrés inducido químicamente, daño al ADN, nivel de sal inadecuado, nivel de nitrógeno inadecuado o nivel de nutrientes inadecuado). La vida puede aumentarse en al menos aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o entre 20% y 70%, 30% y 60%, 40% y 60% o más, usando los métodos descritos en esta memoria.

"Compuesto activador de sirtuina" se refiere a un compuesto que aumenta el nivel de una proteína sirtuina y/o aumenta al menos una actividad de una proteína sirtuina. En una realización ilustrativa, un compuesto activador de sirtuina puede aumentar al menos una actividad biológica de una proteína sirtuina en al menos aproximadamente 10%, 25%, 50%, 75%, 100% o más. Las actividades biológicas ilustrativas de las proteínas sirtuina incluyen desacetilación, por ejemplo, de histonas y p53; extensión de la vida; aumento de la estabilidad genómica; silenciamiento de la transcripción; y control de la segregación de proteínas oxidadas entre células madre e hija.

"Proteína sirtuina" se refiere a un miembro de la familia de proteínas sirtuina desacetilasa, o preferiblemente a la familia sir2, que incluyen las proteínas Sir2 de levadura (Núm. de acceso en GenBank P53685), Sir-2.1 *C. elegans* (Núm. de acceso en GenBank NP_501912) y SIRT1 humana (Núm. de acceso en GenBank NM_012238 y NP_036370 (o AF083106)) y SIRT2 (Núm. de acceso en GenBank NM_012237, NM_030593, NP_036369, NP_085096 y AF083107). Otros miembros de la familia incluyen los cuatro genes adicionales de tipo Sir2 de levadura denominados "*genes HST*" (homólogos de Sir dos) HST1, HST2, HST3 y HST4, y los otros cinco homólogos humanos hSIRT3, hSIRT4, hSIRT5, hSIRT6 y hSIRT7 (Brachmann et al. (1995) *Genes Dev.* 9:2888 y Frye et al. (1999) *BBRC* 260:273). Las sirtuinas preferidas son aquellas con mayores similitudes con SIRT1, es decir, hSIRT1, y/o Sir2 que con SIRT2, tal como aquellos miembros que tienen por lo menos parte de la secuencia N-terminal presente en SIRT1 y ausente en SIRT2, tal como tiene SIRT3.

"Proteína SIRT1" se refiere a un miembro de la familia sir2 de sirtuina desacetilasas. En una realización, una proteína SIRT1 incluye Sir2 de levadura (número de acceso en GenBank P53685), Sir2.1 de *C. elegans* (número de acceso en GenBank NP_501912), SIRT1 humana (número de acceso en GenBank NM_012238 o NP_036370 (o AF083106)), y equivalentes y fragmentos de los mismos. En otra realización, una proteína SIRT1 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consiste en, o que consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en los números de acceso en GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685. Las proteínas SIRT1 incluyen polipéptidos que comprenden toda o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en los números de acceso en GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685; la secuencia de aminoácidos expuesta en los números de acceso en GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685 con 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservadoras; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a los números de acceso en GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685, y fragmentos funcionales de los mismos. Los polipéptidos también incluyen homólogos (por ejemplo, ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, de los números de acceso en GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685.

"Proteína SIRT3" se refiere a un miembro de la familia de proteínas sirtuina desacetilasa y/o a un homólogo de una proteína SIRT1. En una realización, una proteína SIRT3 incluye las proteínas SIRT3 humana (número de acceso en GenBank AAH01042, NP_036371 o NP_001017524) y SIRT3 de ratón (número de acceso en GenBank NP_071878), y equivalentes y fragmentos de los mismos. En otra realización, una proteína SIRT3 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consiste en, o que consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en los números de acceso en GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878. Las proteínas SIRT3 incluyen los polipéptidos que comprenden toda o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en los números de acceso en GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878; la secuencia de aminoácidos expuesta en los números de acceso en GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878 con 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservadoras; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a los números de acceso en GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878, y fragmentos funcionales de los mismos. Los polipéptidos también incluyen homólogos (por ejemplo, ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, de los números de acceso en GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878. En una realización, una proteína SIRT3 incluye un fragmento de la proteína SIRT3 que se produce por escisión con una peptidasa de procesamiento de matriz mitocondrial (MPP) y/o una peptidasa intermedia mitocondrial (MIP).

Las expresiones "administración sistémica," "administrado sistémicamente," "administración periférica" y "administrado periféricamente" se reconocen en la técnica y se refieren a la administración de una composición, sustancia terapéutica u otro material que no sea directamente al sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por ende, esté sujeto a metabolismo y otros procesos similares.

- 5 La expresión "agente terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a cualquier resto químico que es una sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúa local o sistémicamente en un sujeto. El término también significa cualquier sustancia prevista para el uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o en la mejoría del desarrollo físico o mental deseable y/o de procesos en un animal o ser humano.
- 10 La expresión "efecto terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente seres humanos, provocado por una sustancia farmacológicamente activa. La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de una sustancia tal que produce algún efecto deseado local o sistémico deseado con una relación razonable beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia variará dependiendo del sujeto y de la enfermedad que se trata, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el modo de administración y similares, que el experto en la técnica puede determinar fácilmente. Por ejemplo, ciertas composiciones descritas en esta memoria pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado con una relación razonable beneficio/riesgo aplicable a dicho tratamiento.

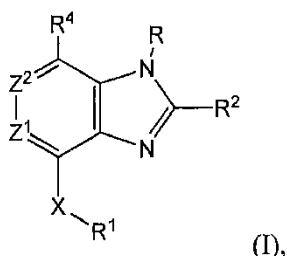
20 "Tratar" un proceso o enfermedad se refiere a curar además de aliviar por lo menos un síntoma del proceso o enfermedad.

25 El término "deterioro de la visión" se refiere a disminución de la visión, que con frecuencia es reversible solo parcialmente o es irreversible tras el tratamiento (por ejemplo, cirugía). El deterioro de la visión particularmente severo se denomina "ceguera" o "pérdida de visión", que se refiere a una pérdida completa de la visión, a la visión peor que 20/200 que no puede mejorarse con lentes correctoras, o a un campo visual de menos de 20 grados de diámetro (radio de 10 grados).

2. Moduladores de sirtuina

En un aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos moduladores de sirtuina para tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos, que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o el estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades y trastornos oculares, enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación, cáncer y/o sofocos, etc. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que se beneficiaría del aumento de la actividad mitocondrial, para mejorar el rendimiento muscular, para aumentar los niveles de ATP musculares o para tratar o prevenir el daño del tejido muscular asociado con hipoxia e isquemia. Otros compuestos descritos en esta memoria pueden ser adecuados para el uso en una composición farmacéutica y/o uno o más métodos descritos en esta memoria.

En una realización, los compuestos moduladores de sirtuina de la invención se representan por la fórmula estructural (I):



40 o una de sus sales, en donde:

uno de Z¹ y Z² es CR³, y el otro de Z¹ y Z² se selecciona de N y CR³, en donde

R³ se selecciona en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, -S-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo(C₁-C₄), -S-alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇;

45 R se selecciona de hidrógeno, -alquilo (C₂-C₄), -alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro, -alquil(C₁-C₄)-N(R⁷)(R⁷), -alquil(C₁-C₄)-C(O)-N(R⁷)(R⁷), -alquil(C₂-C₄)-O-R⁷, y -alquil(C₂-C₄)-N(R⁷)-C(O)-R⁷, en donde:

cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno y -alquilo C₁-C₄; o

dos R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)₂, y O, en donde el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un solo átomo de carbono con -OH, -alquilo C₁-C₄, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂;

R¹ se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₃, =O, cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-R⁸, -S-R⁸, -(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -N(R⁸)(R⁸) (p. ej., -NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH y -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH), -O-(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -(alquil C₁-C₂)-O-(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -C(O)-N(R⁸)(R⁸), -(alquil C₁-C₂)-C(O)-N(R⁸)(R⁸), y cuando R¹ es fenilo, R¹ también está opcionalmente sustituido con 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con fluoro, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con fluoro;

cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno y -alquilo C₁-C₄; o

dos R⁸ se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)₂, y O, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ y el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con -OH, -alquilo C₁-C₄, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂;

R² se selecciona de un carbociclo que tiene al menos 5 átomos en el anillo y un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros distinto de piperazina, en donde R² está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-R⁸, -S-R⁸, -(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -N(R⁸)(R⁸) (p. ej., -NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH y -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH), -O-(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -(alquil C₁-C₂)-O-(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -C(O)-N(R⁸)(R⁸), -(alquil C₁-C₂)-C(O)-N(R⁸)(R⁸), -O-fenilo, fenilo, un segundo heterociclo y cuando R² es fenilo, R² también está opcionalmente sustituido con 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con fluoro, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con fluoro, en donde cualquier fenilo o segundo sustituyente de heterociclo de R² está opcionalmente sustituido con halógeno; -C≡N; alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, -O-alquilo(C₁-C₃), -S-alquilo(C₁-C₃), -S-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, -NH-alquilo(C₁-C₃) y -N-(alquilo (C₁-C₃))₂; y

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -S-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, alquilo C₁-C₄, -S-alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo C₃-C₇;

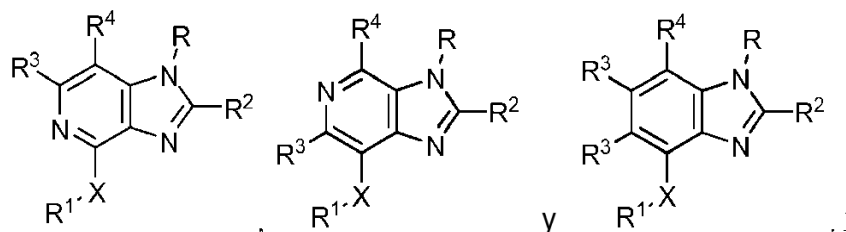
X se selecciona de -NH-C(=O)-† y -C(=O)-NH-†, en donde:

† representa donde X está unido a R¹; y

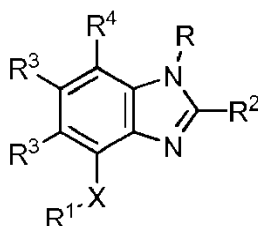
cada R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, y (alquil C₁-C₂)-CF₃, en donde:

cuando X es -C(O)-NH-†, Z¹ y Z² son cada uno CH, y R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R² no es piridinilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula estructural (I) se selecciona de:



En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



En algunas realizaciones, R se selecciona de hidrógeno, -alquil(C₁-C₄)-N(R⁷)(R⁷), -alquil(C₁-C₄)-C(O)-N(R⁷)(R⁷),

-alquil(C₂-C₄)-O-R⁷, y -alquil(C₂-C₄)-N(R⁷)-C(O)-R⁷. En algunas de dichas realizaciones, R es hidrógeno.

En algunas realizaciones, Z¹ y Z² son ambos CR³.

En algunas realizaciones R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₂ sustituido con fluro. En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones en donde Z¹ y Z² son ambos CR³, R y R⁴ son ambos H.

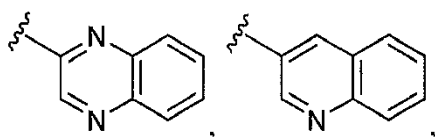
5

En algunas realizaciones, X es -C(=O)-NH-†. En una realización de ejemplo, X es -C(=O)-NH-†, Z¹ y Z² son ambos CR³, y R y R⁴ son ambos H.

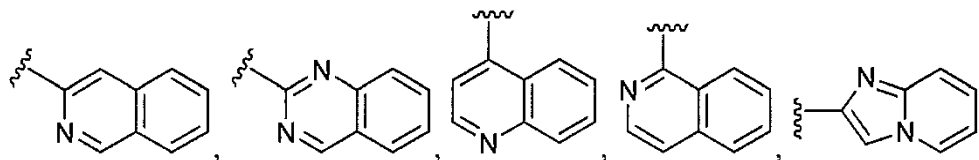
En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de heterociclos que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. En realizaciones particulares, R¹ se selecciona de heterociclos que comprenden uno o dos nitrógenos.

En realizaciones particulares, R¹ se selecciona de heterociclos que comprenden hasta 3 heteroátomos seleccionados de S y N. En otras realizaciones, R¹ se selecciona de heterociclos que comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados de O y N.

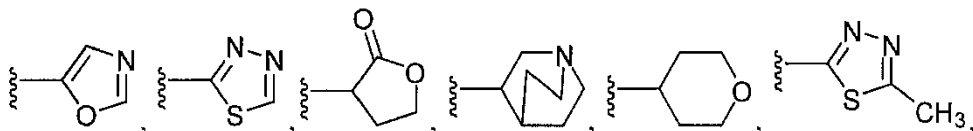
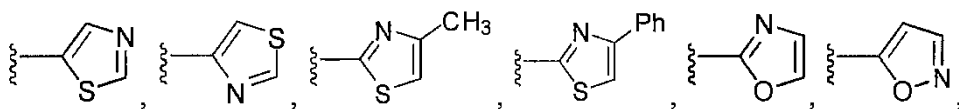
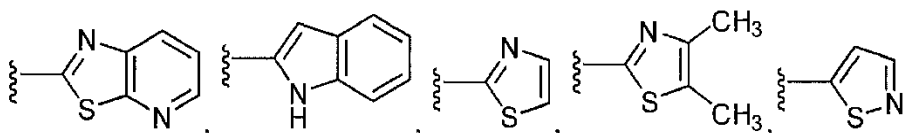
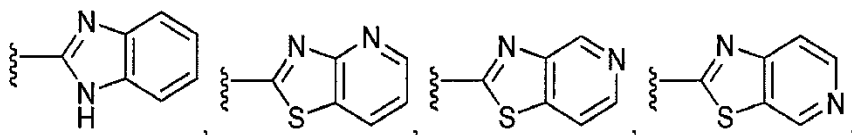
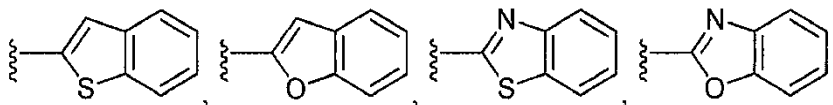
10



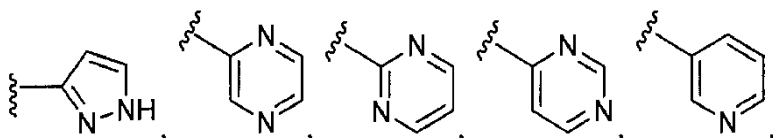
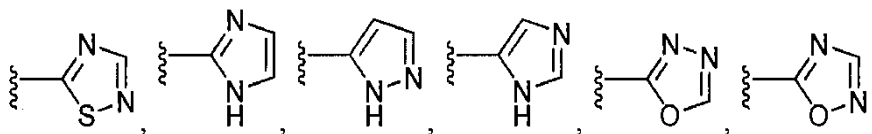
Los ejemplos de R¹ incluyen:

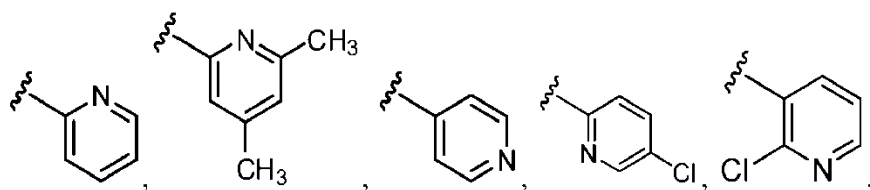


15

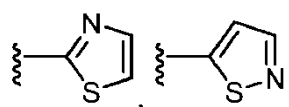
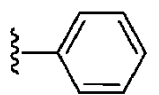


20

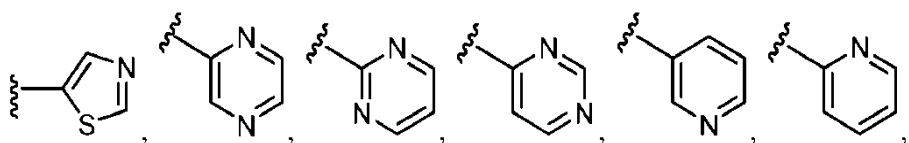




y

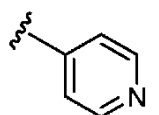


En algunas de dichas realizaciones, R¹ se selecciona de:



5

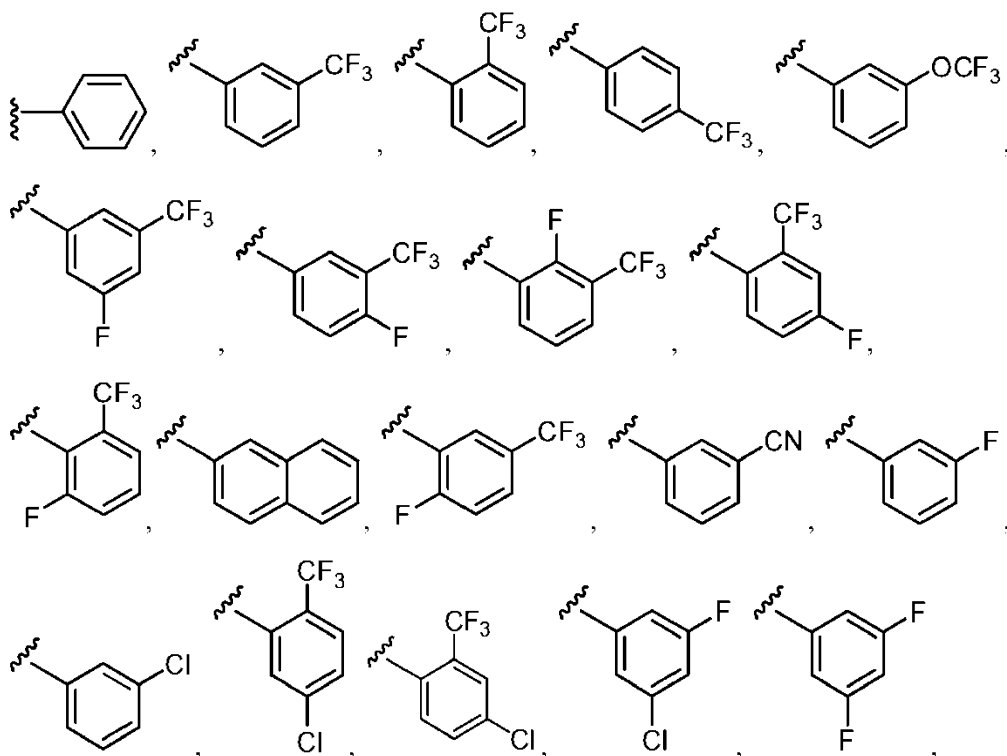
y



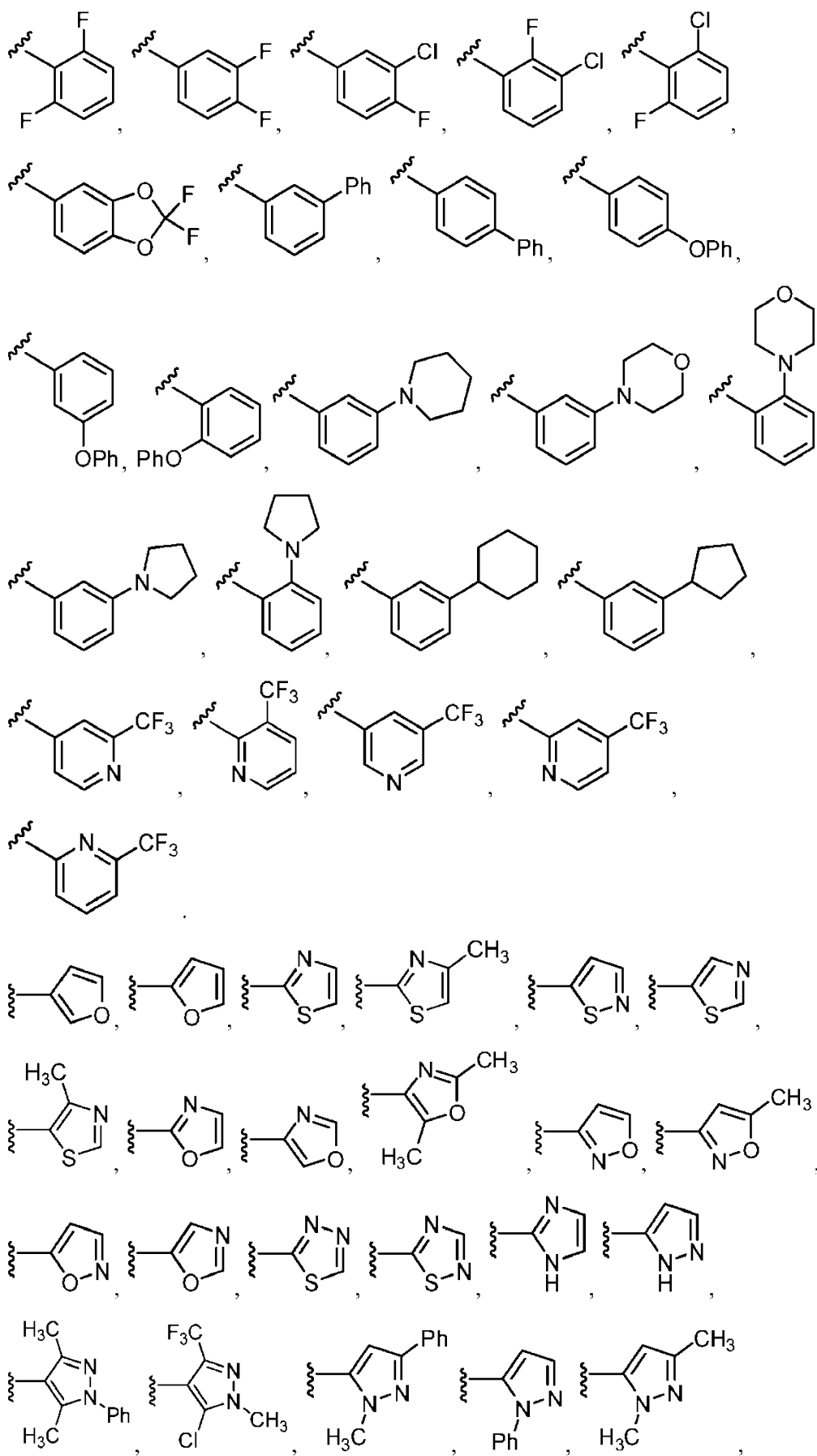
En las realizaciones anteriores, R¹ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₃) y =O. En algunas realizaciones, R¹ es triazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo (C₁-C₄). En algunas realizaciones, R¹ es 2-triazolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, donde R¹ es triazolilo opcionalmente sustituido, X es -C(=O)-NH-†.

10

En algunas realizaciones, R² se selecciona de arilo y heteroarilo. Los ejemplos de R² incluyen:

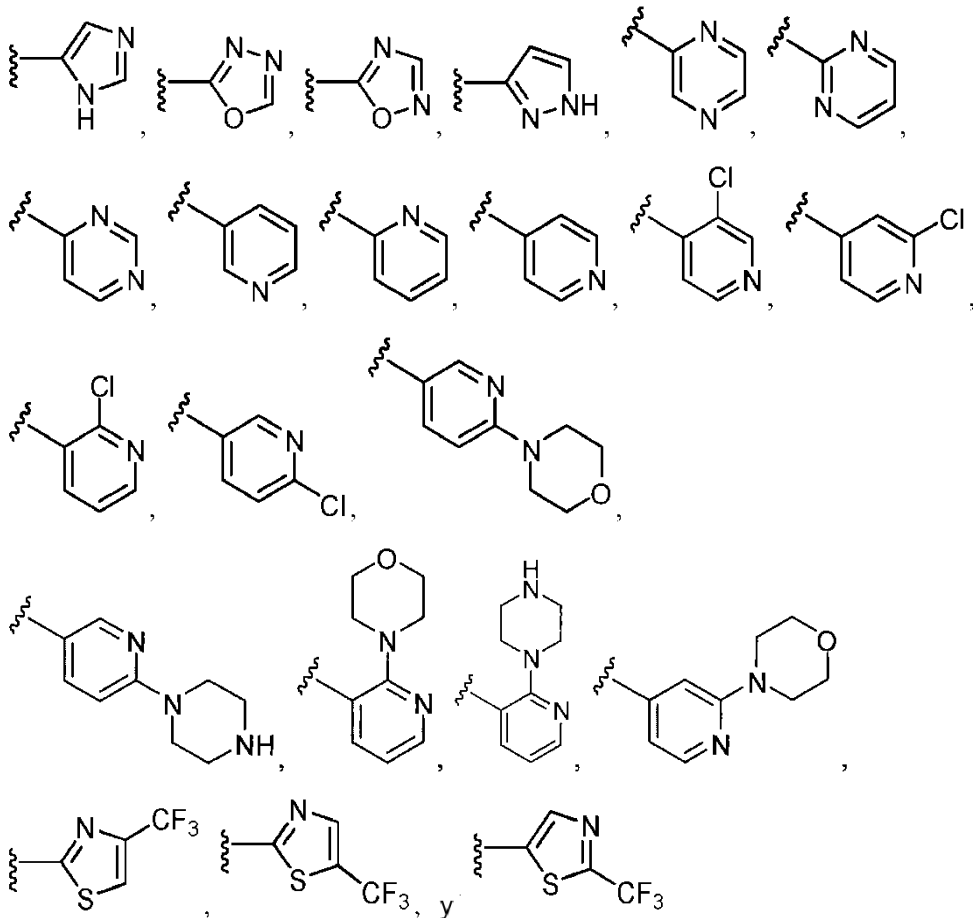


15

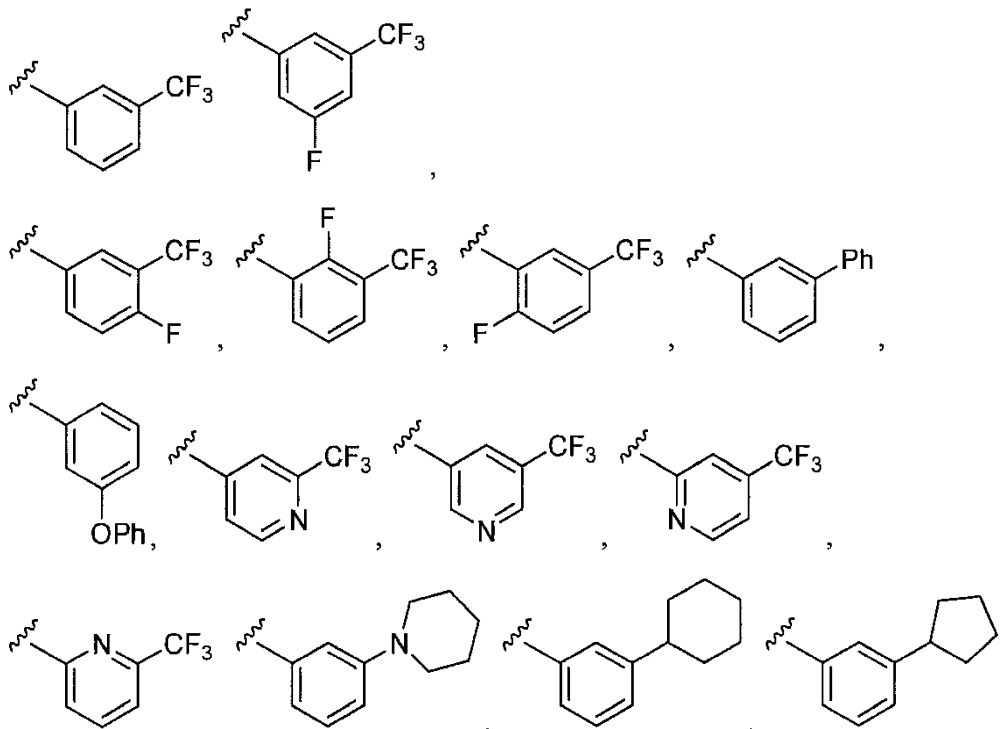


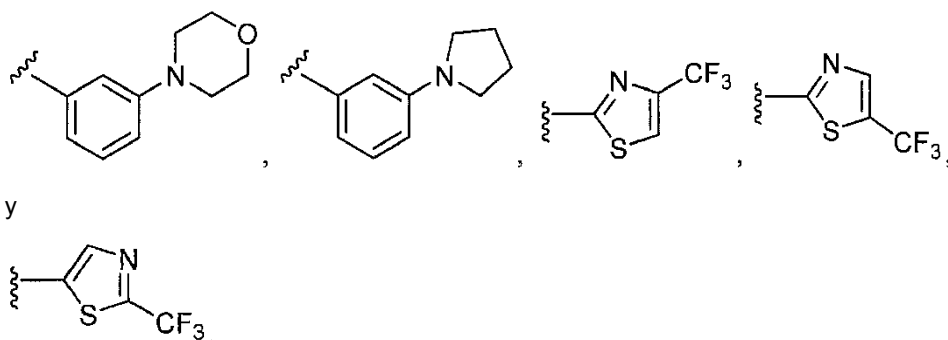
5

10



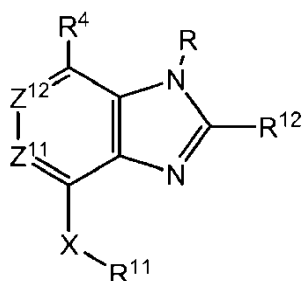
En realizaciones particulares, R² está sustituido en meta con respecto a la unión de R² al resto del compuesto, y en donde R² está opcionalmente sustituido además como se ha descrito antes. En algunas realizaciones, R² se selecciona de:





En algunas realizaciones, R^2 está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_2 sustituido con fluro, $-OR^8$ en donde R^8 es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluro. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ y $-OCF_3$.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural II:



(II), o una de sus sales, en donde:

10 uno de Z^{11} y Z^{12} es CR^{13} , y el otro de Z^{11} y Z^{12} se selecciona de N y CR^{13} , en donde

R^{13} se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_2 sustituido con fluro, $-O$ -(alquilo C_1-C_2 sustituido con fluro), $-S$ -(alquilo C_1-C_2 sustituido con fluro), alquilo C_1-C_4 , $-(alquil\ C_1-C_2)-N(R^{14})(R^{14})$, $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O$ -alquilo(C_1-C_4), $-O$ -alquil(C_1-C_3)- $N(R^{14})(R^{14})$, $-N(R^{14})(R^{14})$, $-S$ -alquilo(C_1-C_4) y cicloalquilo C_3-C_7 ;

15 R se selecciona de hidrógeno, $-alquilo\ (C_2-C_4)$, $-alquilo\ (C_1-C_4)$ sustituido con fluro, $-alquil(C_1-C_4)-N(R^7)(R^7)$, $-alquil(C_1-C_4)-C(O)-N(R^7)(R^7)$, $-alquil(C_2-C_4)-O-R^7$, y $-alquil(C_2-C_4)-N(R^7)-C(O)-R^7$, en donde:

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-alquilo\ C_1-C_4$;

o

20 dos R^7 unidos al mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, y O, en donde el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un solo átomo de carbono con $-OH$, $-alquilo\ C_1-C_4$, fluro, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$, o $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$;

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_2 sustituido con fluro, $-S$ -alquilo(C_1-C_2) sustituido con fluro, alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo(C_1-C_4) y cicloalquilo C_3-C_7 ;

25 X se selecciona de $-NH-C(=O)-\dagger$, $-C(=O)-NH-\dagger$, $-NH-C(=S)-\dagger$, $-C(=S)-NH-\dagger$, $-NH-S(=O)-\dagger$, $-S(=O)-NH-\dagger$, $-NH-S(O)_2-$, $-NR^{15}-\dagger$, $-NR^{15}-S(O)_2-NH-\dagger$, $-NH-C(=O)O-\dagger$, $O-C(=O)-NH-\dagger$, $-NH-C(=O)NH-\dagger$, $-NH-C(=O)NR^{15}-\dagger$, $-NR^{15}-C(=O)NH-\dagger$, $-NH-NR^{15}-\dagger$, $-NR^{15}-NH-\dagger$, $-O-NH-\dagger$, $-NH-O-\dagger$, $-NH-CR^{15}R^{16}-\dagger$, $-CR^{15}R^{16}-NH-\dagger$, $-NH-C(=NR^{15})-\dagger$, $-C(=NR^{15})-NH-\dagger$, $-NH-C(=S)-CR^{15}R^{16}-\dagger$, $-CR^{15}R^{16}-C(=S)-NH-\dagger$, $-NH-S(O)-CR^{15}R^{16}-\dagger$, $-CR^{15}R^{16}-S(O)-NH-\dagger$, $-NH-S(O)_2-CR^{15}R^{16}-\dagger$, $-CR^{15}R^{16}-S(O)_2-NH-\dagger$, $-NH-C(=O)-O-CR^{15}R^{16}-\dagger$, $-CR^{15}R^{16}-O-C(=O)-NH-\dagger$, $-NH-C(=O)-NR^{14}-CR^{15}R^{16}-\dagger$, $-NH-C(=O)-$, $CR^{15}R^{16}-\dagger$, y $-CR^{15}R^{16}-NH-C(=O)-O-\dagger$, en donde

30 \dagger - representa donde X está unido a R^{11} , y:

\dagger - representa donde X está unido a R^{11} , y:

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , CF_3 , y $-(alquil\ C_1-C_4)-CF_3$;

R^{11} es un heterociclo, en donde

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno y $-alquilo\ C_1-C_4$; o

dos R¹⁴ se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)₂, y O, en donde:

5 donde R¹⁴ es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ y

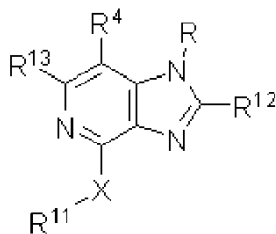
10 cuando dos R¹⁴ se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con -OH, -alquilo C₁-C₄, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable con alquilo -C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con fluoro, o -(CH₂)₂-O-CH₃; y

15 R¹² se selecciona de un carbociclo que tiene al menos 5 átomos en el anillo y un heterociclo distinto de piperazina, indazol, triazol o pirazolopiridina, en donde R¹² está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-(alquilo C₁-C₄), -S-R¹⁴, -S(O)-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁴, -(alquil C₁-C₄)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-(alquil C₂-C₄)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -(alquil C₁-C₄)-C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-fenilo, fenilo y un segundo heterociclo, y cuando R¹² es fenilo, R¹² también está opcionalmente sustituido con 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con fluoro, 3,4-etilendioxi, 3,4-etilendioxi sustituido con fluoro, o -O-(heterociclo saturado) en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado o segundo heterociclo sustituyente de R¹² está opcionalmente sustituido con halógeno; -C≡N; alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-(alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro), -O-(alquilo C₁-C₄), -S-(alquilo C₁-C₄), -S-(alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro), -NH-(alquilo C₁-C₄) y -N-(alquilo C₁-C₄)₂.

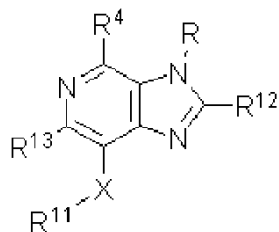
En algunas realizaciones de fórmula II, R¹² no es pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tienopirazolilolo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo o tetrahidropiridinopirazolilo.

En otras realizaciones de fórmula II, R¹² no es pirazolilo.

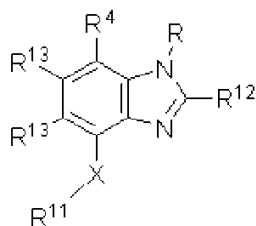
25 En algunas realizaciones de fórmula II, el compuesto se representa por una cualquiera de las fórmulas estructurales IIa, IIb y IIc:



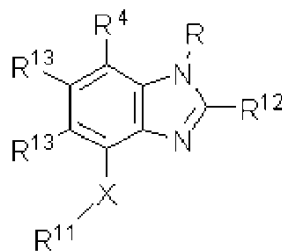
(IIa),



(IIb),



y (IIc). En una realización más específica de fórmula II, el compuesto se representa por la fórmula estructural IIc



(IIc).

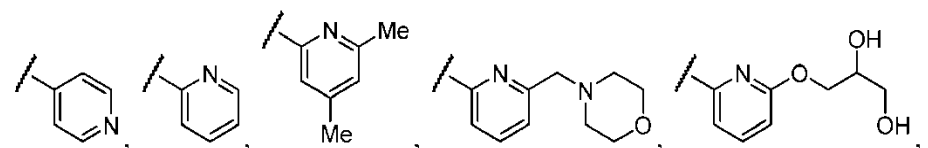
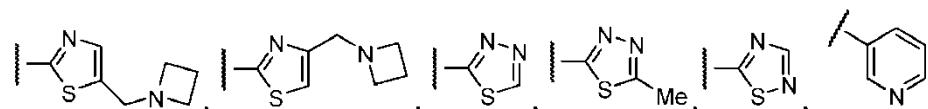
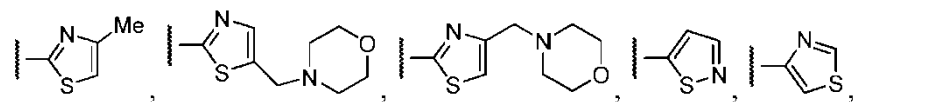
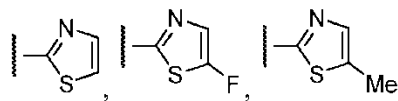
30 En algunas realizaciones de fórmula II, R es hidrógeno. En otro aspecto de esta realización, el compuesto se representa por la fórmula estructural IIc. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es hidrógeno. En otro aspecto más

de esta realización, cualquier R³ presente es hidrógeno. En un aspecto incluso más específico de esta realización, el compuesto se representa por la fórmula estructural IIc, y cada R¹³ y R⁴ son hidrógeno.

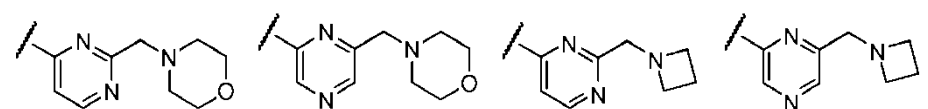
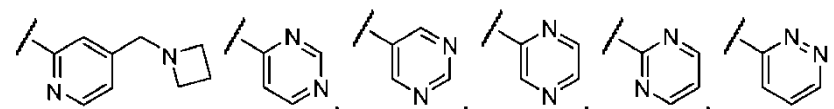
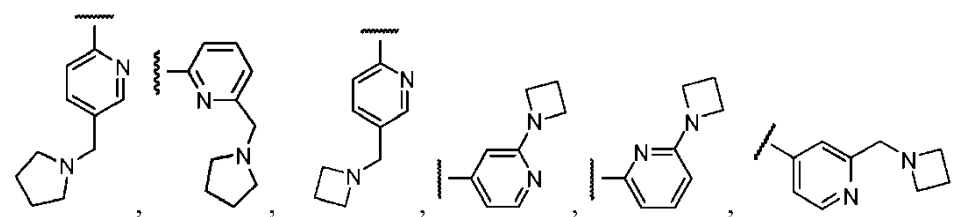
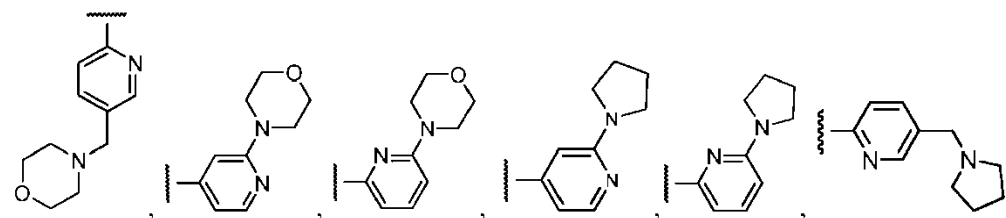
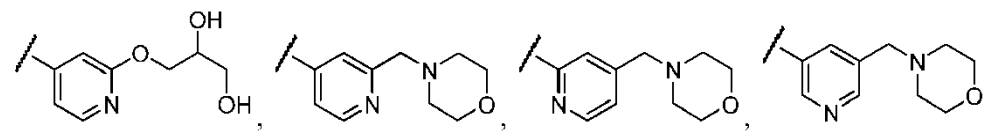
En algunas realizaciones X es -C(O)-NH-. En otro aspecto de esta realización, el compuesto se representa por la fórmula estructural IIc. En un aspecto incluso más específico de esta realización, el compuesto se representa por la fórmula estructural III, y R y cada R³ y R⁴ son hidrógeno.

5

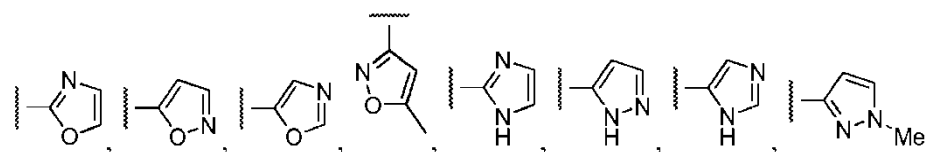
En algunas realizaciones, R¹¹ se selecciona de:

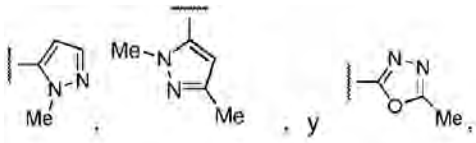


10



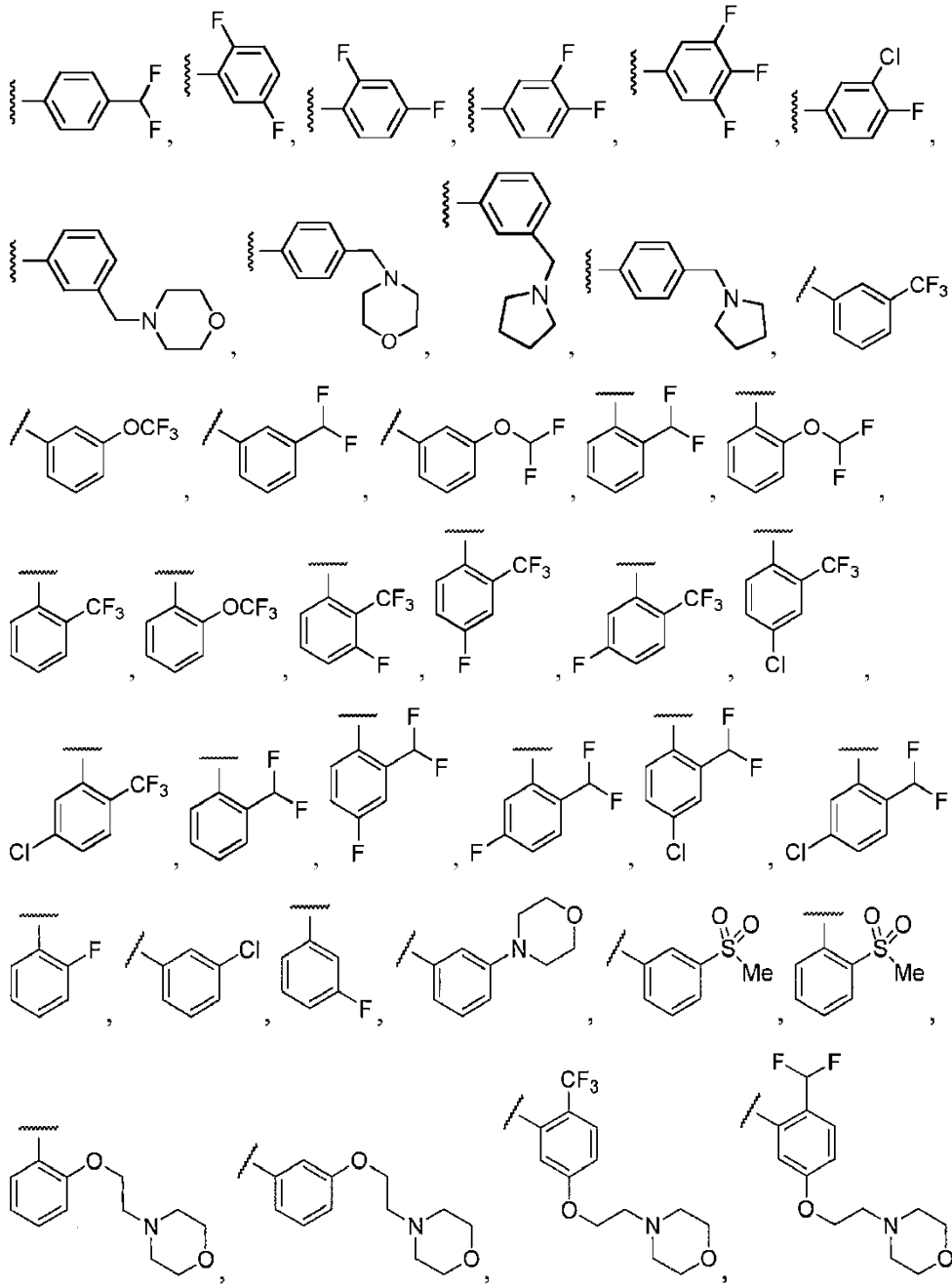
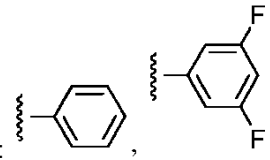
15



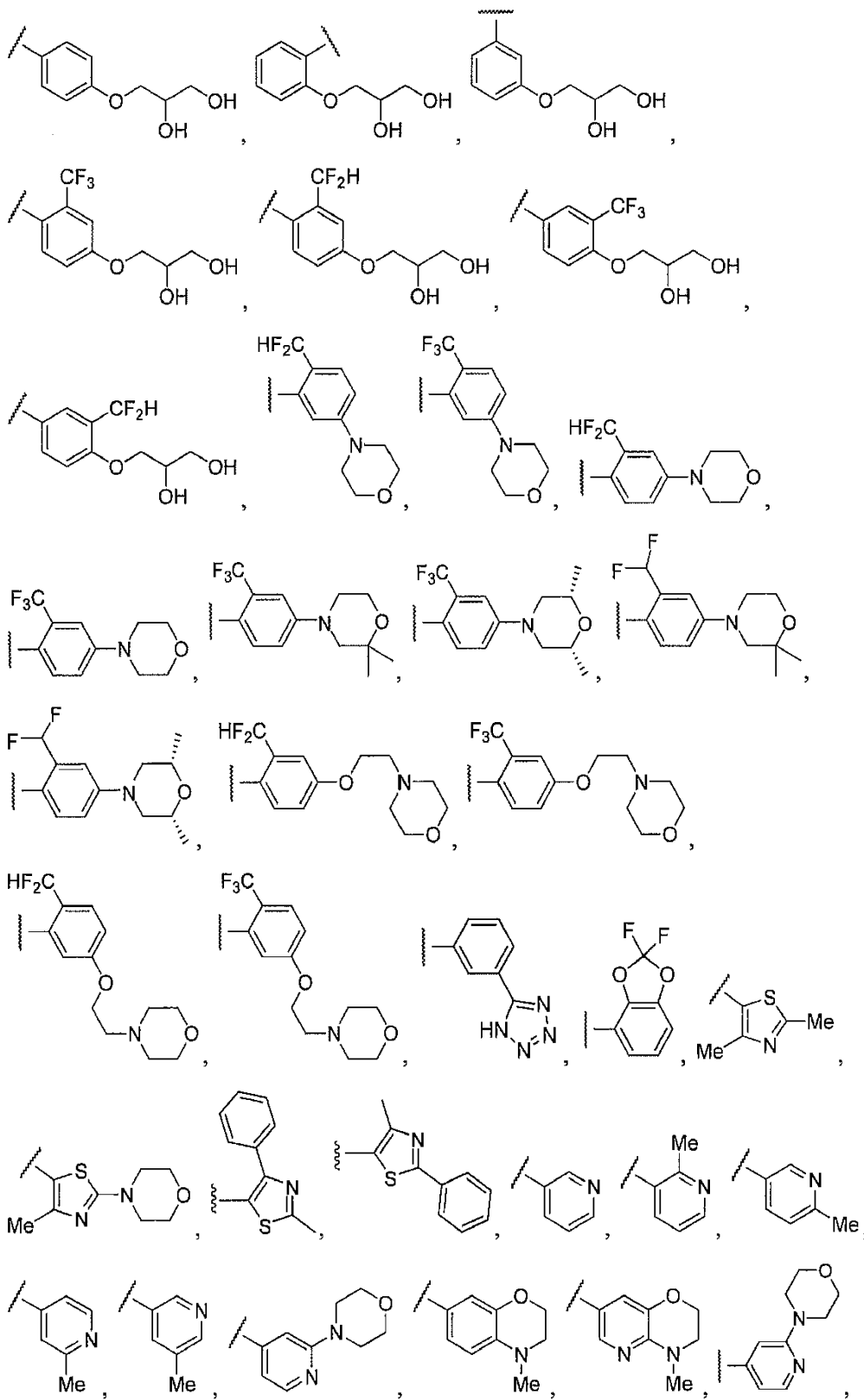


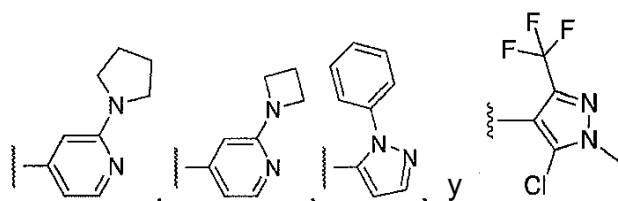
en donde R¹¹ está opcionalmente más sustituido. En una realización más específica, R¹¹ no está más sustituido. En un aspecto de cualquiera de estas realizaciones, X es -C(O)-NH-†. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones X es -C(O)-NH-†, el compuesto se representa por la fórmula estructural IIc.

5 En algunas realizaciones de fórmula II R¹² se selecciona de:



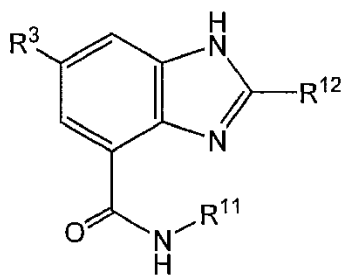
10





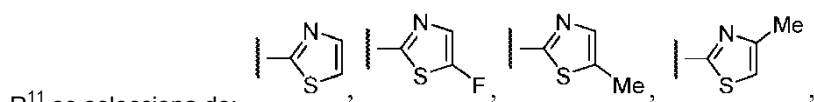
en donde R^{12} está opcionalmente más sustituido. En una realización más específica, R^{12} no está más sustituido. En un aspecto de cualquiera de estas realizaciones, X es $-C(O)-NH-$. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones X es $-C(O)-NH-$, y el compuesto se representa por la fórmula estructural IIc.

5 En otra realización específica más, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural III:

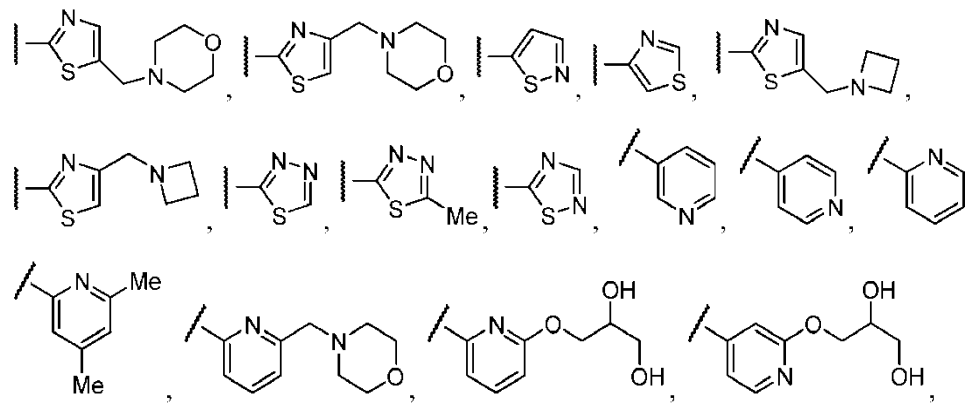


(III), en donde:

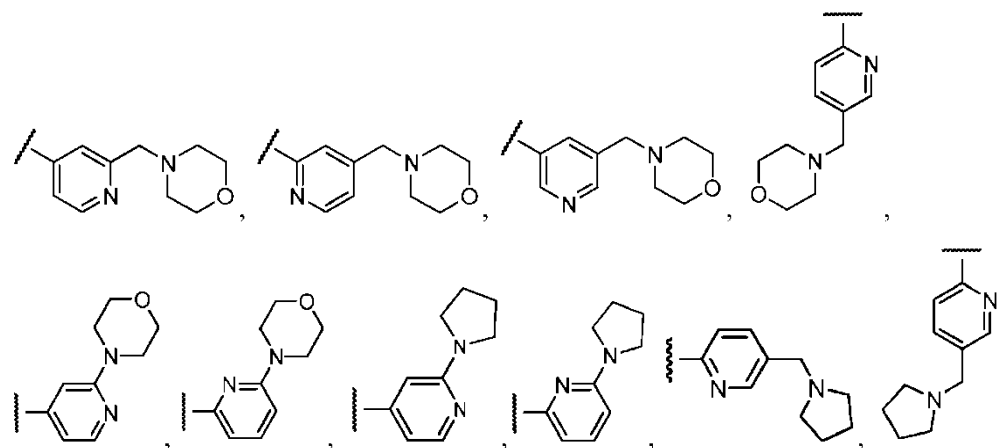
R^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro, $-OCH_3$ y morfolin-4-ilo;

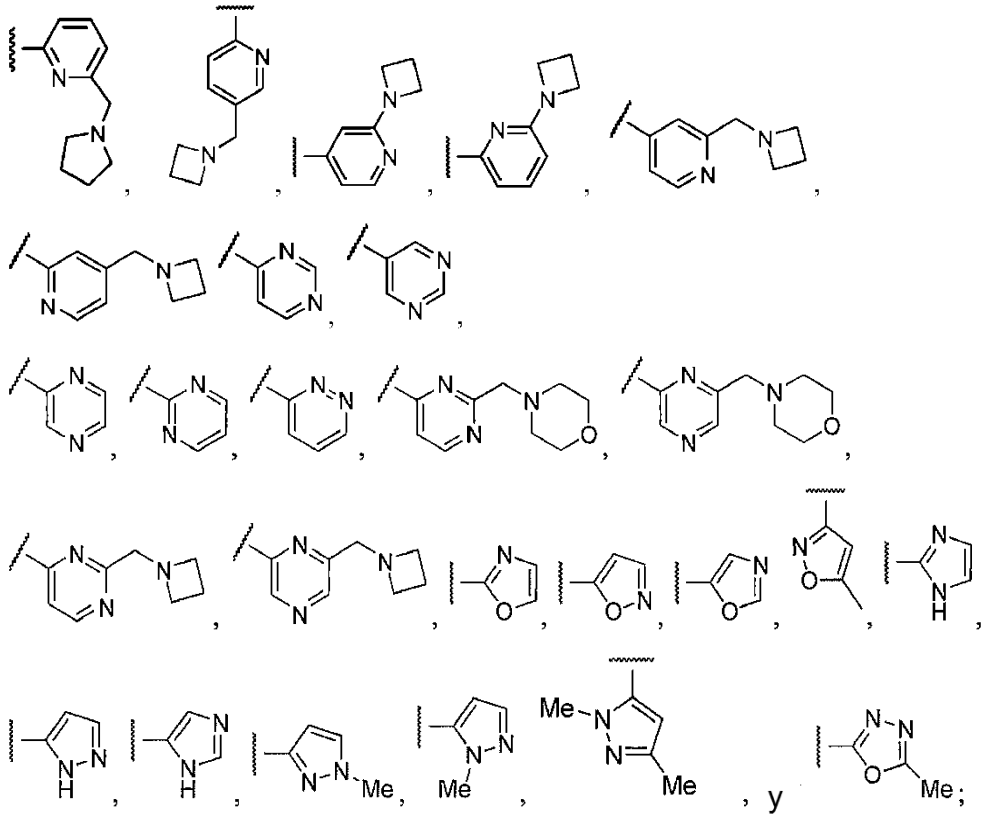


R^{11} se selecciona de:



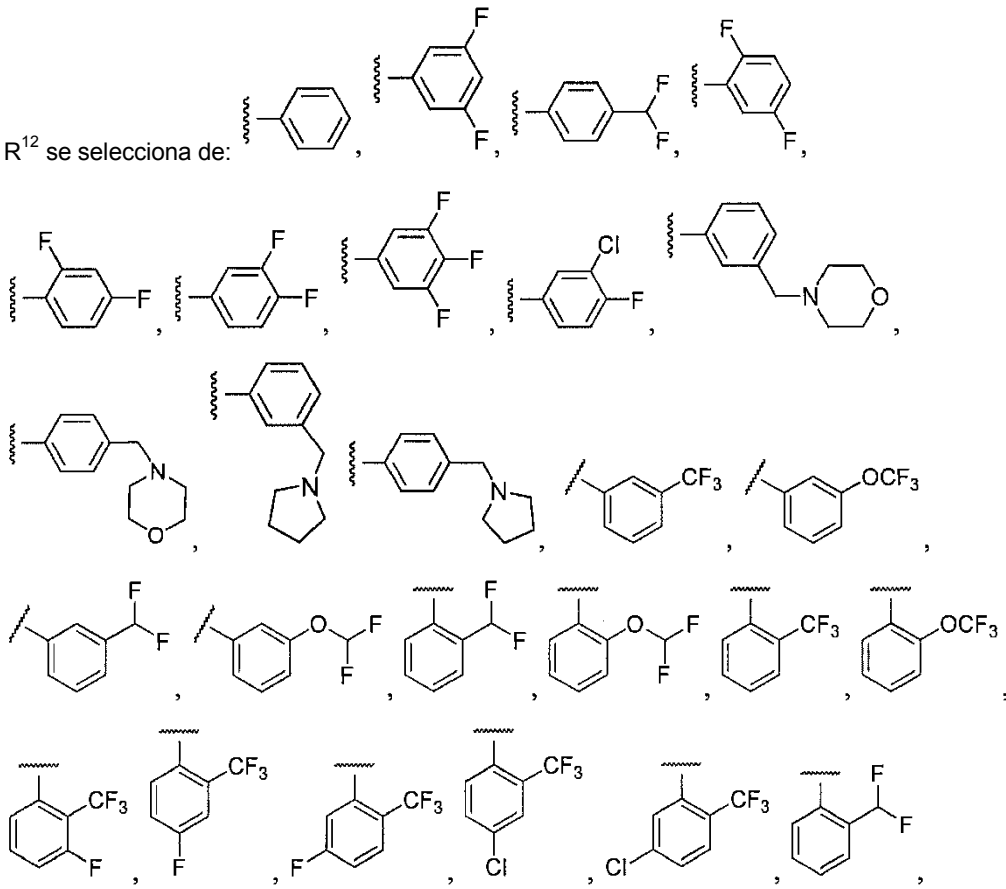
10



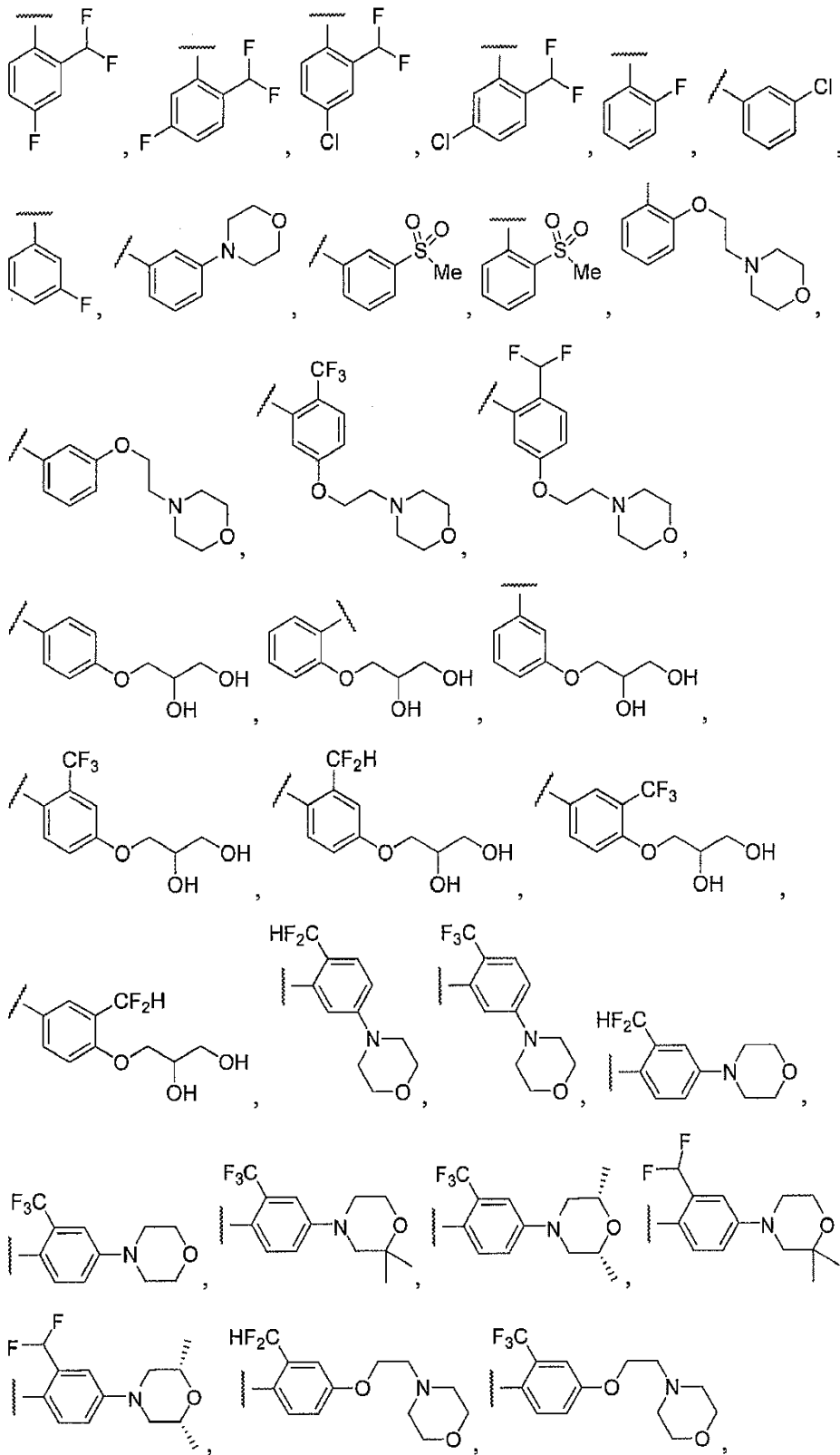


5

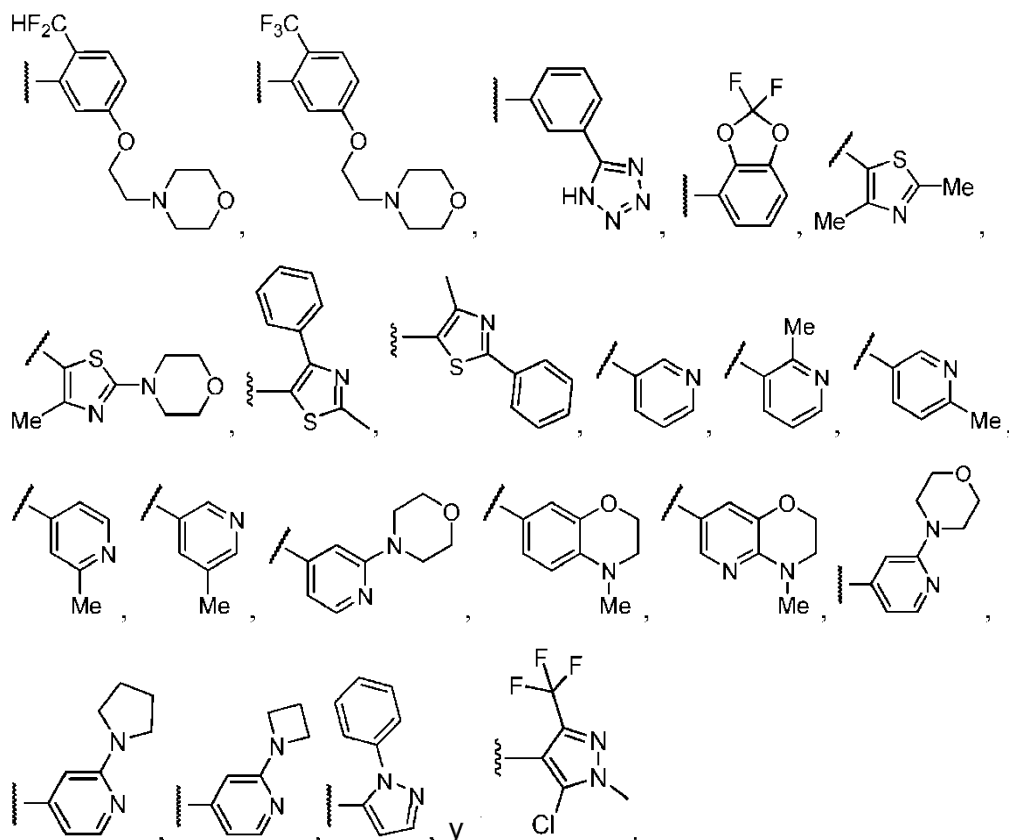
R¹² se selecciona de:



10



5



- 5 Los compuestos de la invención, que incluyen los nuevos compuestos de la invención, pueden también usarse en los métodos descritos en la presente memoria.

Los compuestos y sus sales descritos en la presente invención también incluyen sus correspondientes hidratos (p. ej., hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato) y solvatos. Los disolventes adecuados para la preparación de solvatos e hidratos pueden en general seleccionarse por un experto en la materia.

- 10 Los compuestos y sales de los mismos pueden estar presentes en formas amorfa o cristalina (que incluyen las formas co-cristalina y polimórfica).

Los compuestos moduladores de sirtuina de la invención ventajosamente modulan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina, particularmente la actividad de desacetilasa de la proteína sirtuina.

- 15 Separadamente o además de las propiedades anteriores, ciertos compuestos moduladores de sirtuina de la invención no tienen sustancialmente una o más de las siguientes actividades: inhibición de PI3-quinasa, inhibición de aldorreductasa, inhibición de tirosinaquinasa, transactivación de EGFR tirosina quinasa, dilatación coronaria o actividad espasmolítica, a concentraciones del compuesto que son eficaces para modular la actividad de desacetilación de una proteína sirtuina (por ejemplo, tal como una proteína SIRT1 y/o SIRT3).

- 20 El término "carbociclo" o "carbocíclico" significa sistemas de anillo, en donde todos los átomos del anillo son carbono e incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros, así como sistemas de anillos policíclicos espirocondensados y con puente, en donde los anillos monocíclicos o cada uno de los bicíclicos se seleccionan independientemente de saturado, insaturado y aromático.

- 25 El término "heterociclo" o "heterocíclico" significa sistemas de anillos que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados, por ejemplo, de átomos de N, O y S, e incluye anillos monocíclicos de 4-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros, así como sistemas de anillos policíclicos espirocondensados y con puente, en donde el anillo monocíclico y cada uno de los anillos bicíclicos se seleccionan independientemente de saturado, insaturado y aromático. Cuando un heterociclo es policíclico, debe entenderse que solo se requiere un anillo que contenga un heteroátomo.

- 30 Los anillos monocíclicos incluyen anillo o heteroanillo de 5-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros y heterociclijo no aromático de 5-7 miembros. Los anillos monocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxilo, amino, alquilamino inferior y dialquilamino inferior. Los grupos monocíclicos de ejemplo incluyen heterociclos y carbociclos sustituidos y no sustituidos. Los grupos monocíclicos específicos incluyen tiazolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazinilo, ditianilo, dioxanilo, isoxazolilo,

isotiazolilo, triazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, piridinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tiofenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloheptanilo, azetidino, oxetanilo, tiiranilo, oxiranilo, aziridinilo y tiomorfolinilo.

- 5 Los grupos aromáticos (arilo) incluyen grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, naftilo y antracilo, y grupos heteroarilo tales como imidazolilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo y tetrazolilo. Los grupos aromáticos también incluyen sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o un anillo heteroarilo está condensado a uno o más anillos heteroarilo distintos. Los ejemplos incluyen benzotienilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

Sustituido con fluoro incluye desde un sustituyente fluoro hasta perfluorosustitución. Los alquilo C₁-C₂ sustituidos con fluoro de ejemplo incluyen -CFH₂, CF₂H, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CHFCH₃, -CF₂CHF₂. Alquilo C₁-C₂ perfluorosustituido, por ejemplo, incluye -CF₃, y -CF₂CF₃.

- 15 Los sustituyentes adecuados en restos indicados que están sustituidos o no sustituidos son aquellos que no interfieren sustancialmente con la capacidad de los compuestos descritos para tener una o más de las propiedades descritas en la presente memoria. Un sustituyente interfiere sustancialmente con las propiedades de un compuesto cuando la magnitud de la propiedad se reduce en más de aproximadamente 50% en un compuesto con el sustituyente en comparación con un compuesto sin el sustituyente.

- 20 Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son solamente aquellas que dan por resultado la formación de compuestos estables. Como se usa en esta memoria, el término "estable" se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles a los fines que se detallan en esta memoria.

- 25 Los compuestos descritos en esta memoria también incluyen variantes parcial o totalmente deuteradas. En ciertas realizaciones, uno o más átomos de deuterio están presentes para estudios cinéticos. Un experto en la técnica puede seleccionar los sitios en que dichos átomos de deuterio están presentes.

- 30 También se incluyen en la presente invención sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos moduladores de sirtuina descritos en esta memoria. Los compuestos de la presente invención que poseen grupos suficientemente ácidos, suficientemente básicos, o ambos grupos funcionales, pueden reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal. Alternativamente, los compuestos que están inherentemente cargados, tales como aquellos con un nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contraión apropiado (por ejemplo, un haluro tal como bromuro, cloruro o fluoruro, particularmente bromuro).

- 35 Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenil-sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Los ejemplos de dichas sales incluyen el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

- 45 Las sales de adición de bases incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos de amonio o metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen por lo tanto hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio y similares.

- 50 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona métodos para producir los compuestos moduladores de sirtuina anteriormente definidos. Los compuestos pueden sintetizarse usando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

- 55 Las transformaciones y metodologías de química sintética útiles para la síntesis de compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria, son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene yd P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a. Ed. (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

En una realización ilustrativa, un compuesto modulador de sirtuina puede atravesar la membrana citoplásmica de

una célula. Por ejemplo, un compuesto puede tener una permeabilidad celular de al menos aproximadamente 20%, 50%, 75%, 80%, 90% o 95%.

Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en esta memoria pueden también tener una o más de las siguientes características: el compuesto puede ser esencialmente no tóxico para una célula o sujeto; el compuesto modulador de sirtuina puede ser una molécula orgánica o una molécula pequeña de 2000 amu o menos, 1000 amu o menos; un compuesto puede tener una semivida bajo condiciones atmosféricas normales de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; el compuesto puede tener una semivida en disolución de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; un compuesto modulador de sirtuina puede ser más estable en disolución que el resveratrol por al menos un factor de aproximadamente 50%, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 30 veces, 50 veces o 100 veces; un compuesto modulador de sirtuina puede promover la desacetilación del factor de reparación de ADN Ku70; un compuesto modulador de sirtuina puede promover la desacetilación de RelA/p65; un compuesto puede incrementar la velocidad de recambio y potenciar la sensibilidad de las células a la apoptosis inducida por TNF.

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial de inhibir una histona desacetilasa (HDAC) de clase I, una HDAC de clase II o HDAC I y II, a concentraciones (por ejemplo, in vivo) efectivas para modular la actividad desacetilasa de la sirtuina. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, el compuesto modulador de sirtuina es un compuesto activador de sirtuina y se elige para que tenga una CE_{50} para activar la actividad sirtuina desacetilasa que es al menos 5 veces menor que la CE_{50} para la inhibición de una HDAC I y/o HDAC II, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. Los métodos para ensayar la actividad de HDAC I y/o HDAC II se conocen bien en la técnica, y los equipos para realizar dichos ensayos pueden adquirirse en el mercado. Véase por ejemplo, BioVision, Inc. (Mountain View, CA; red informática mundial en biovision.com) y Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; red informática mundial tomassci.com).

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial para modular los homólogos de sirtuina. En una realización, un activador de una proteína sirtuina humana puede no tener ninguna capacidad sustancial para activar una proteína sirtuina proveniente de eucariotas inferiores, particularmente levadura o patógenos humanos, a concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para activar la actividad desacetilasa de la sirtuina humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto activador de sirtuina que tenga un EC_{50} para activar una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, actividad desacetilasa que es al menos 5 veces menor que el EC_{50} para activar una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.), e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En otra realización, un inhibidor de una proteína sirtuina proveniente de eucariotas inferiores, particularmente de levadura o patógenos humanos, no tiene ninguna capacidad sustancial de inhibir una proteína sirtuina de seres humanos a concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para inhibir la actividad desacetilasa de una proteína sirtuina procedente de una eucariota inferior. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto inhibidor de sirtuina que tenga una CE_{50} para inhibir una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, la actividad desacetilasa que es al menos 5 veces menor que el valor de CE_{50} para inhibir una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.), e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor.

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener la capacidad de modular uno o más homólogos de la proteína sirtuina, tales como por ejemplo, uno o más de SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina tiene la capacidad para modular tanto una proteína SIRT1 como SIRT3.

En otras realizaciones, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular otros homólogos de la proteína sirtuina, tales como por ejemplo, uno o más de SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, a concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para modular la actividad desacetilasa de SIRT1 humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina que tenga una DE_{50} para modular la actividad desacetilasa de SIRT1 humana que sea al menos 5 veces menor que la DE_{50} para modular una o más SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En una realización, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial de modular una proteína SIRT3.

En otras realizaciones, un modulador de SIRT3 no tiene ninguna capacidad sustancial de modular otros homólogos de la proteína sirtuina, tales como por ejemplo, uno o más de SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, a concentraciones (p. ej., in vivo) eficaces para modular la actividad de la desacetilasa de SIRT3 humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina que tenga una DE_{50} para modular la actividad desacetilasa de SIRT3 humana que sea al menos 5 veces menor que la DE_{50} para modular una o más SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En una realización, un modulador de SIRT3 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular una proteína SIRT1.

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener una afinidad de unión por una proteína sirtuina de aproximadamente 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M o menos. Un compuesto modulador de sirtuina puede reducir (activador) o incrementar (inhibidor) el K_m aparente de una proteína sirtuina para su sustrato o NAD^+ (u otro

cofactor) por un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. En ciertas realizaciones, los valores K_m se determinan usando el ensayo de espectrometría de masas descrito en esta memoria. Los compuestos activadores preferidos reducen el K_m de una sirtuina para su sustrato o cofactor hasta un grado mayor que el provocado por resveratrol en una concentración similar, o reducen el K_m de una sirtuina para su sustrato o cofactor similar al provocado por resveratrol a una concentración menor. Un compuesto modulador de sirtuina puede incrementar la $V_{máx}$ de una proteína sirtuina por un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener una DE_{50} para modular la actividad desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 de menos de aproximadamente 1 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 10 μ M, menos de aproximadamente 100 μ M, o de aproximadamente 1-10 nM, de aproximadamente 10-100 nM, de aproximadamente 0,1-1 μ M, de aproximadamente 1-10 μ M o de aproximadamente 10-100 μ M. Un compuesto modulador de sirtuina puede modular la actividad desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 por un factor de al menos aproximadamente 5, 10, 20, 30, 50 o 100, como se mide en un ensayo celular o en un ensayo basado en células. Un compuesto activador de sirtuina puede provocar al menos aproximadamente 10%, 30%, 50%, 80%, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces o 100 veces mayor inducción de la actividad desacetilasa de una proteína sirtuina en relación a la misma concentración de resveratrol. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener una DE_{50} para modular SIRT5 que es al menos aproximadamente 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces o mayor que aquel para modular SIRT1 y/o SIRT3.

3. Usos ilustrativos

En algunos aspectos, se describen en la presente memoria métodos para modular el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina.

En ciertas realizaciones, se describen en la presente memoria métodos para el uso de compuestos moduladores de sirtuina en donde los compuestos moduladores de sirtuina activan una proteína sirtuina, por ejemplo, aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para una variedad de aplicaciones terapéuticas que incluyen, por ejemplo, aumentar la vida de una célula y tratar y/o prevenir una amplia gama de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o el estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación, cáncer y/o sofocos, etc. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador de sirtuina, por ejemplo, un compuesto activador de sirtuina.

Aunque los autores de la presente invención no desean estar limitados por la teoría, se cree que los activadores de la presente invención pueden interactuar con una sirtuina en el mismo sitio dentro de la proteína sirtuina (por ejemplo, sitio activo o sitio que afecta el K_m o $V_{máx}$ del sitio activo). Se cree que ésta es la razón por la cual ciertas clases de activadores e inhibidores de sirtuina pueden tener similitud estructural sustancial.

En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en esta memoria pueden tomarse solos o combinados con otros compuestos. En una realización, una mezcla de dos o más compuestos moduladores de sirtuina puede administrarse a un sujeto que lo necesita. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse con uno o más de los siguientes compuestos: resveratrol, buteina, fisetina, piceatanol o quercetina. En una realización ilustrativa, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse en combinación con ácido nicotínico. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que reduce el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse con uno o más de los siguientes compuestos: nicotinamida (NAM), suramina; NF023 (un antagonista de proteína G); NF279 (un antagonista del receptor purinérgico); Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico); (-)-epigallocatequina (hidroxi en los sitios 3, 5, 7, 3', 4', 5'); (-)-epigallocatequina galato (hidroxi en sitios 5, 7, 3', 4', 5' y éster galato en 3); cloruro de cianidina (cloruro de 3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavilio); cloruro de delfinidina (cloruro de 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxiflavilio); miricetina (cannabiscetina; 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxiflavona); 3,7,3',4',5'-pentahidroxiflavona; gossypetina (3,5,7,8,3',4'-hexahidroxiflavona), sirtinol; y esplitomicina. En aún otra realización, uno o más compuestos moduladores de sirtuina pueden administrarse con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades, que incluyen por ejemplo, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, coagulación de la sangre, inflamación, sofocos, obesidad, envejecimiento, estrés, etc. En diversas realizaciones, las terapias de combinación que comprenden un compuesto modulador de sirtuina pueden referirse a (1) composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina en combinación con uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos descritos en esta memoria); y (2) co-administración de uno o más compuestos moduladores de sirtuina con uno o más agentes terapéuticos en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente terapéutico no se han formulado en las mismas composiciones (pero pueden estar presentes en el mismo equipo o paquete, tal como un envase blíster u otro paquete de múltiples cámaras; recipientes conectados, sellados separadamente (por ejemplo, bolsas de aluminio) que pueden separarse por el usuario; o un equipo en donde el(los) compuesto(s) modulador(es) de sirtuina y otro(s) agente(s) terapéutico(s) estén en recipientes separados). Cuando se usan formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina puede administrarse simultáneamente, de manera intermitente, escalonada, antes de, posterior a o

combinaciones de los mismos, con la administración de otro agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, los métodos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto modulador de sirtuina pueden también comprender aumentar el nivel de proteína de una sirtuina, tal como SIRT1, SIRT2 y/o SIRT3 humana, o los homólogos de las mismas. Aumentar los niveles de proteína puede lograrse introduciendo en una célula una o más copias de un ácido nucleico que codifica una sirtuina. Por ejemplo, el nivel de una sirtuina puede aumentarse en una célula de mamífero, introduciendo en la célula de mamífero un ácido nucleico que codifica la sirtuina, por ejemplo, aumentar el nivel de SIRT1 introduciendo un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en el núm. de acceso en GenBank NP_036370 y/o aumentar el nivel de SIRT3 introduciendo un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en el núm. de acceso en GenBank AAH01042.

Un ácido nucleico que se introduce en una célula para aumentar el nivel de proteína de una sirtuina puede codificar una proteína que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de una sirtuina, por ejemplo, proteína SIRT1 y/o SIRT3. Por ejemplo, el ácido nucleico que codifica la proteína puede ser al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a un ácido nucleico que codifica una proteína SIRT1 (por ejemplo, núm. de acceso en GenBank NM_012238) y/o SIRT3 (por ejemplo, núm. de acceso en GenBank BC001042). El ácido nucleico puede ser también un ácido nucleico que hibrida, preferiblemente bajo condiciones de hibridación rigurosas, a un ácido nucleico que codifica una sirtuina tipo salvaje, por ejemplo, proteína SIRT1 y/o SIRT3. Las condiciones de hibridación rigurosas pueden incluir hibridación y un lavado en 0,2 x SSC a 65°C. Cuando se usa un ácido nucleico que codifica una proteína que es diferente de una proteína sirtuina de tipo salvaje, tal como una proteína que es un fragmento de una sirtuina de tipo salvaje, la proteína es preferiblemente biológicamente activa, por ejemplo, es capaz de desacetilación. Solamente es necesario expresar en una célula una porción de la sirtuina que es biológicamente activa. Por ejemplo, una proteína que difiere de SIRT1 de tipo salvaje, que tiene núm. de acceso en GenBank NP_036370, preferiblemente la estructura de núcleo de la misma. La estructura de núcleo algunas veces se refiere a los aminoácidos 62-293 de núm. de acceso en GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 237 a 932 de núm. de acceso en GenBank NM_012238, que abarca la unión NAD además de los dominios de unión al sustrato. El dominio de núcleo de SIRT1, también puede referirse a aproximadamente los aminoácidos 261 a 447 de núm. de acceso en GenBank NP_036370, que se codifican por los nucleótidos 834 a 1394 de núm. de acceso en GenBank NM_012238; a aproximadamente los aminoácidos 242 a 493 con núm. de acceso en GenBank NP_036370, que se codifican por los nucleótidos 777 a 1532 con núm. de acceso en GenBank NM_012238; o a aproximadamente los aminoácidos 254 a 495 con núm. de acceso en GenBank NP_036370, que se codifican por los nucleótidos 813 a 1538 con núm. de acceso en GenBank NM_012238. Si una proteína retiene una función biológica, por ejemplo, capacidades de desacetilación, puede determinarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

En ciertas realizaciones, los métodos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto modulador de sirtuina pueden también comprender la disminución del nivel de proteína de una sirtuina, tal como SIRT1, SIRT2 y/o SIRT3 humana, u homólogos de las mismas. Reducir un nivel de proteína sirtuina puede lograrse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un siARN, un ácido nucleico antisentido o una ribozima dirigida a la sirtuina pueden expresarse en la célula. También puede usarse un mutante de sirtuina negativo dominante, por ejemplo, un mutante que no es capaz de desacetilación. Por ejemplo, puede usarse el mutante H363Y de SIRT1, descrito, por ejemplo, en Luo et al. (2001) *Cell* 107:137. Alternativamente, pueden usarse agentes que inhiben la transcripción.

Los métodos para modular los niveles de proteína sirtuina también incluyen métodos para modular la transcripción de genes que codifican sirtuinas, métodos para estabilizar/desestabilizar los correspondientes ARNm y otros métodos conocidos en la técnica.

45 Envejecimiento/Estrés

En una realización, se describe un método para prolongar la vida de una célula, extender la capacidad proliferativa de una célula, ralentizar el envejecimiento de una célula, promover la supervivencia de una célula, retrasar la senescencia celular en una célula, imitar los efectos de la restricción calórica, aumentar la resistencia de una célula al estrés o prevenir la apoptosis de una célula, poniendo en contacto la célula con un compuesto modulador de sirtuina de la invención que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En una realización ilustrativa, los métodos comprenden poner en contacto la célula con un compuesto activador de sirtuina.

Los métodos descritos en la presente memoria pueden usarse para aumentar la cantidad de tiempo en que las células, particularmente las células primarias (es decir, células obtenidas de un organismo, por ejemplo, un ser humano), pueden mantenerse vivas en un cultivo celular. Las células madre embrionarias (ES) y las células pluripotentes, y las células diferenciadas provenientes de éstas, pueden también tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para mantener las células, o la descendencia de las mismas, en cultivo durante periodos de tiempo más prolongados. Dichas células pueden también usarse para trasplante en un sujeto, por ejemplo, después de modificación *ex vivo*.

En una realización, las células que está previsto que se conserven durante largos periodos de tiempo pueden

- 5 tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las células pueden estar en suspensión (por ejemplo, células sanguíneas, suero, medios de crecimiento biológico, etc.) o en tejidos u órganos. Por ejemplo, la sangre extraída de un individuo para fines de transfusión puede tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para conservar las células sanguíneas durante periodos de tiempo más prolongados. Además, la sangre que se usa para fines forenses puede también conservarse usando un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Otras células que pueden tratarse para extender su vida o para proteger contra apoptosis incluyen células para consumo, por ejemplo, células de mamíferos no humanos (tal como carne) o células vegetales (tales como verduras).
- 10 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también aplicarse durante fases de desarrollo y crecimiento en mamíferos, plantas, insectos o microorganismos, con el fin de, por ejemplo, alterar, retardar o acelerar los procesos de desarrollo y/o crecimiento.
- 15 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar células útiles para trasplante o terapia celular, incluyendo por ejemplo injertos de tejido sólido, trasplantes de órganos, suspensiones celulares, células madre, células de médula ósea, etc. Las células o el tejido pueden consistir en un autoinjerto, un aloinjerto, un isoinjerto o un xenoinjerto. Las células o el tejido pueden tratarse con el compuesto modulador de sirtuina antes de la administración/implante, concurrentemente con la administración/implante y/o post-administración/implante en un sujeto. Las células o el tejido pueden tratarse antes de la eliminación de las células del donante, ex vivo después de la eliminación de las células o el tejido del donante, o posterior al implante en el receptor. Por ejemplo, el donante o receptor puede tratarse sistémicamente con un compuesto modulador de sirtuina o puede tener un subconjunto de células/tejido tratado localmente con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En ciertas realizaciones, las células o el tejido (o donantes/receptores) pueden además tratarse con otro agente terapéutico útil para prolongar la supervivencia del injerto, tal como, por ejemplo, un agente inmunosupresor, una citoquina, un factor angiogénico, etc.
- 20
- 25 En otras realizaciones más, las células pueden tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina *in vivo*, por ejemplo, para aumentar su vida o prevenir la apoptosis. Por ejemplo, la piel puede protegerse del envejecimiento (por ejemplo, desarrollo de arrugas, pérdida de elasticidad, etc.) tratando la piel o las células epiteliales con un compuesto modulador de sirtuina que aumente el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En una realización ilustrativa, la piel se pone en contacto con una composición farmacéutica o cosmética que comprende un compuesto modulador de sirtuina que incrementa el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las dolencias de la piel o afecciones cutáneas ilustrativas que pueden tratarse de acuerdo con los métodos descritos en esta memoria incluyen trastornos o enfermedades asociadas con o provocadas por inflamación, daño solar o envejecimiento natural. Por ejemplo, las composiciones encuentran utilidad en la prevención o el tratamiento de dermatitis de contacto (incluyendo la dermatitis de contacto irritante y la dermatitis de contacto alérgica), dermatitis atópica (también conocida como eczema alérgico), queratosis actínica, trastornos de queratinización (que incluye eczema), enfermedades de epidermólisis bullosa (que incluye el pénfigo), dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, eritemas (que incluye eritema multiforme y eritema nodoso), daño causado por el sol u otras fuentes de luz, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, psoriasis, cáncer de piel y los efectos del envejecimiento natural. En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para el tratamiento de heridas y/o quemaduras para promover la cicatrización, incluyendo por ejemplo quemaduras de primero, segundo o tercer grado y/o quemaduras térmicas, químicas o eléctricas. Las formulaciones pueden administrarse tópicamente, a la piel o tejido mucoso.
- 30
- 35
- 40 Las formulaciones tópicas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse como composiciones preventivas, por ejemplo, quimiopreventivas. Cuando se usan en un método quimiopreventivo, la piel susceptible se trata antes de cualquier condición visible en un individuo particular.
- 45
- Los compuestos moduladores de sirtuina pueden administrarse local o sistémicamente a un sujeto. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina se administra localmente al tejido u órgano de un sujeto por inyección, formulación tópica, etc.
- 50
- En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para tratar o prevenir una enfermedad o proceso inducido o agravado por senescencia celular en un sujeto; métodos para reducir el índice de senescencia de un sujeto, por ejemplo, después del inicio de la senescencia; métodos para extender la vida de un sujeto; métodos para tratar o prevenir una enfermedad o proceso relacionado con la vida; métodos para tratar o prevenir una enfermedad o proceso relacionado con la capacidad proliferativa de las células; y métodos para tratar o prevenir una enfermedad o proceso resultante de daño o muerte celular. En ciertas realizaciones, el método no actúa reduciendo el índice de aparición de enfermedades que acortan la vida de un sujeto. En ciertas realizaciones, un método no actúa reduciendo la mortalidad provocada por una enfermedad, tal como cáncer.
- 55
- 60 En otra realización más, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína

sirtuina puede administrarse a un sujeto con el fin de aumentar en general la vida de sus células y de proteger sus células contra el estrés y/o contra la apoptosis. Se cree que tratar a un sujeto con un compuesto descrito en esta memoria es similar a someter al sujeto a hormesis, es decir, estrés leve que es beneficioso para los organismos y puede extender su vida.

5 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse a un sujeto para prevenir el envejecimiento y las consecuencias o enfermedades relacionadas con el envejecimiento, tales como accidente cerebrovascular, cardiopatía, insuficiencia cardiaca, artritis, hipertensión arterial y enfermedad de Alzheimer. Otros procesos que pueden tratarse incluyen trastornos oculares, por ejemplo, asociados con el envejecimiento del ojo, como cataratas, glaucoma y degeneración macular. Los compuestos
10 moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también administrarse a sujetos para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, enfermedades crónicas, asociadas con la muerte celular, para proteger a las células de muerte celular. Las enfermedades ilustrativas incluyen aquellas asociadas con muerte celular neuronal, disfunción neuronal o muerte o disfunción celular muscular, tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y distrofia muscular; sida; hepatitis fulminante; enfermedades asociadas con degeneración del cerebro, tal como enfermedad de Creutzfeld-Jakob, retinitis pigmentosa y degeneración cerebelar; mielodisplasia tal como anemia aplásica; enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio e accidente cerebrovascular; enfermedades hepáticas tales como hepatitis alcohólica, hepatitis B y hepatitis C; enfermedades de las articulaciones tales como artrosis; aterosclerosis; alopecia; daño en la piel debido a la luz UV; liquen plano; atrofia de la piel; cataratas; y rechazo de injertos. La muerte celular también puede estar provocada por cirugía, farmacoterapia, exposición química o exposición a radiación.

Los compuestos moduladores de sirtuina que incrementan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también administrarse a un sujeto que padece una enfermedad aguda, por ejemplo, daño a un órgano o tejido, por ejemplo, un sujeto que padece un accidente cerebrovascular o infarto de miocardio o un sujeto que padece una
25 lesión en la médula espinal. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse para reparar un hígado alcohólico.

Enfermedad cardiovascular

En otra realización, un método para tratar y/o prevenir una enfermedad cardiovascular comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina.
30

Las enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen cardiomiopatía o miocarditis; tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por drogas, cardiomiopatía isquémica y cardiomiopatía hipertensiva. También tratables o prevenibles con el uso de los
35 compuestos y métodos descritos en esta memoria son los trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias poplíteas. Otras vasculopatías que pueden tratarse o prevenirse incluyen aquellas relacionadas con la agregación de plaquetas, las arteriolas retinianas, las arteriolas glomerulares, los vasos de los nervios, arteriolas cardiacas y lechos capilares asociados del ojo, el riñón, el corazón y los sistemas nerviosos central y periférico. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse para aumentar los niveles de HDL en plasma de un individuo.
40

Aún otros trastornos que pueden tratarse con los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen reestenosis, por ejemplo, después de intervención coronaria, y trastornos relacionados con un nivel anormal de colesterol de alta densidad y baja densidad.
45

En una realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como parte de una combinación terapéutica con otro agente cardiovascular. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como parte de una combinación terapéutica con un agente anti-arritmia. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como parte de una combinación terapéutica con otro agente cardiovascular.
50

Muerte celular/Cáncer

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse a sujetos que han recibido recientemente o probablemente van a recibir una dosis de radiación o
55 toxina. En una realización, la dosis de radiación o toxina se recibe como parte de un procedimiento relacionado con la actividad o médico, por ejemplo, administrada como una medida profiláctica. En otra realización, la exposición a radiación o toxina se recibe de forma no intencionada. En tal caso, el compuesto preferiblemente se administra lo antes posible después de la exposición para inhibir la apoptosis y el posterior desarrollo de síndrome de radiación

agudo.

Los compuestos moduladores de sirtuina pueden también usarse para tratar y/o prevenir cáncer. En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar y/o prevenir el cáncer. La restricción de calorías se ha relacionado con una reducción en la incidencia de trastornos relacionados con la edad que incluye cáncer. Por consiguiente, un incremento en el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede ser útil para tratar y/o prevenir la incidencia de trastornos relacionados con la edad, tal como por ejemplo, cáncer. Los cánceres ilustrativos que pueden tratarse usando un compuesto modulador de sirtuina son los de cerebro y riñón; cánceres dependientes de hormonas, que incluyen cánceres de mama, próstata, testículo y ovario; linfomas y leucemias. En cánceres asociados con tumores sólidos, un compuesto modulador puede administrarse directamente al tumor. El cáncer de las células sanguíneas, por ejemplo, leucemia, puede tratarse administrando un compuesto modulador en el torrente circulatorio o en la médula ósea. También puede tratarse el crecimiento de células benignas, por ejemplo, verrugas. Otras enfermedades que pueden tratarse incluyen enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma y artritis, en las que las células autoinmunes deberían eliminarse. Las infecciones víricas tales como herpes, VIH, adenovirus y los trastornos malignos y benignos asociados con HTLV-1 pueden también tratarse mediante la administración de un compuesto modulador de sirtuina. Alternativamente, las células pueden obtenerse de un sujeto, tratarse ex vivo para eliminar ciertas células indeseables, por ejemplo, células cancerígenas, y administrarse de nuevo al mismo sujeto o a un sujeto diferente.

Los agentes quimioterapéuticos pueden coadministrarse con compuestos moduladores descritos en esta memoria que tienen actividad anticancerosa, por ejemplo, los compuestos que inducen apoptosis, compuestos que reducen la vida o compuestos que vuelven a las células sensibles al estrés. Los agentes quimioterapéuticos pueden usarse por si mismos con un compuesto modulador de sirtuina descrito en esta memoria como inductores de la muerte celular o reductores de la vida o que aumentan la sensibilidad al estrés y/o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Además de agentes quimioterapéuticos convencionales, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en esta memoria pueden usarse también con ARN antisentido, ARNi u otros polinucleótidos para inhibir la expresión de los componentes celulares que contribuyen a proliferación celular indeseada.

Las terapias de combinación que comprenden compuestos moduladores de sirtuina y un agente quimioterapéutico convencional pueden ser ventajosas frente a las terapias de combinación conocidas en la técnica ya que la combinación permite que el agente quimioterapéutico convencional ejerza un mayor efecto a una menor dosis. En una realización preferida, la dosis efectiva (DE_{50}) para un agente quimioterapéutico, o la combinación de agentes quimioterapéuticos convencionales, cuando se usan en combinación con un compuesto modulador de sirtuina es al menos 2 veces menor que la DE_{50} para el agente quimioterapéutico solo, e incluso más preferiblemente a 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces menor. De modo inverso, el índice terapéutico (TI) para dicho agente quimioterapéutico o combinación de dicho agente quimioterapéutico cuando se usa en combinación con un compuesto modulador de sirtuina descrito en esta memoria puede ser al menos 2 veces mayor que el TI para un régimen quimioterapéutico convencional solo, e incluso más preferiblemente a 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces mayor.

Enfermedades/trastornos neuronales

En ciertos aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas, y lesión traumática o mecánica al sistema nervioso central (SNC), a la médula espinal o al sistema nervioso periférico (SNP). La enfermedad neurodegenerativa típicamente implica reducciones en la masa y el volumen del cerebro humano, que pueden deberse a la atrofia y/o muerte de las células cerebrales, que son mucho más profundas que aquellas en una persona sana que son atribuibles al envejecimiento. Las enfermedades neurodegenerativas pueden evolucionar gradualmente, después de un periodo prolongado de funcionamiento normal del cerebro, debido a la degeneración progresiva (por ejemplo, disfunción y muerte de las células nerviosas) de regiones del cerebro específicas. Alternativamente, las enfermedades neurodegenerativas pueden tener un inicio rápido, tal como aquellos asociados con traumatismo o toxinas. El inicio real de degeneración del cerebro puede preceder a la expresión clínica en muchos años. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, aunque no están limitadas a, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS; enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, corea-acantocitosis, esclerosis lateral primaria, enfermedades oculares (neuritis ocular), neuropatías inducidas por quimioterapia (p. ej., por vincristina, paclitaxel, bortezomib), neuropatías inducidas por diabetes y ataxia de Friedreich. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar estos trastornos y otros como se describe a continuación.

AD es un trastorno del SNC que da por resultado pérdida de memoria, comportamiento inusual, cambios de personalidad y una disminución en las capacidades del pensamiento. Estas pérdidas se asocian con la muerte de tipos específicos de células cerebrales y la descomposición de conexiones y su red de soporte (por ejemplo, células gliales) entre ellas. Los síntomas más tempranos incluyen pérdida de la memoria reciente, falta de juicio y cambios de personalidad. PD es un trastorno del SNC que da por resultado movimientos corporales descontrolados, rigidez, temblor y disquinesia, y está asociado con la muerte de células cerebrales en un área del cerebro que produce dopamina. La ALS (enfermedad neuronal motora) es un trastorno del SNC que ataca las neuronas motoras, los

componentes del SNC que conectan el cerebro con los músculos esqueléticos.

HD es otra enfermedad neurodegenerativa que provoca movimientos incontrolados, pérdida de facultades intelectuales y trastorno emocional. La enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff son enfermedades de almacenaje de glucolípidos donde el gangliósido GM2 y sustratos glucolipídicos relacionados para la β -hexosaminidasa se acumulan en el sistema nervioso y desencadenan la neurodegeneración aguda.

Se sabe bien que la apoptosis juega un papel en la patogénesis del SIDA en el sistema inmunitario. Sin embargo, el VIH-1 también induce la enfermedad neurológica, que puede tratarse con compuestos moduladores de sirtuina de la invención.

La pérdida neuronal es también un rasgo saliente de enfermedades por priones, tal como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos, BSE en ganado (enfermedad de la vaca loca), enfermedad de Scrapie en ovejas y cabras, y encefalopatía espongiiforme felina (FSE) en gatos. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido estas enfermedades anteriores.

En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que implique axonopatía. La axonopatía distal es un tipo de neuropatía periférica que resulta de alguna alteración metabólica o tóxica de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Es la respuesta más frecuente de los nervios a alteraciones metabólicas o tóxicas, y como tal puede estar provocada por enfermedades metabólicas tales como la diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tal como desnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. Aquellos con axonopatías distales presentan normalmente alteraciones motoras y sensoriales simétricas de guante y calcetín. Los reflejos de los tendones profundos y las funciones del sistema nervioso autónomo (SNA) también se pierden o disminuyen en áreas afectadas.

Las neuropatías diabéticas son trastornos neuropáticos que están asociados con diabetes mellitus. Los procesos relativamente frecuentes que pueden asociarse con la neuropatía diabética incluyen parálisis del tercer nervio; mononeuropatía; mononeuritis múltiple; amiotrofia diabética; una polineuropatía dolorosa; neuropatía autónoma; y neuropatía toracoabdominal.

Neuropatía periférica es el término médico para daño a los nervios del sistema nervioso periférico, que puede estar provocado o bien por enfermedades del nervio o por efectos secundarios de enfermedad sistémica. Las causas principales de la neuropatía periférica incluyen convulsiones, deficiencias nutricionales y VIH, aunque la diabetes es la causa más probable.

En una realización ilustrativa, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para tratar o prevenir la esclerosis múltiple (MS), incluyendo MS con recaída y MS monosintomática, y otros procesos desmielinizantes, tales como, por ejemplo, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), o síntomas asociados con éstas.

En aún otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para tratar traumatismo a los nervios, incluyendo traumatismo debido a enfermedad, lesión (incluida una intervención quirúrgica) o traumatismo ambiental (por ejemplo, neurotoxinas, alcoholismo, etc.).

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también ser útiles para prevenir, tratar y aliviar síntomas de diversos trastornos del SNP. El término "neuropatía periférica" abarca una amplia gama de trastornos en los que los nervios fuera del cerebro y la médula espinal, los nervios periféricos, se han dañado. La neuropatía periférica puede también denominarse como neuritis periférica, o si están implicados muchos nervios, pueden usarse los términos polineuropatía o polineuritis.

Enfermedades del SNP tratables con los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen: diabetes, lepra, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barré y neuropatías del plexo braquial (enfermedades de las raíces cervical y primera torácica, troncos nerviosos, nervios y componentes nerviosos periféricos del plexo braquial).

En otra realización, puede usarse un compuesto activador de sirtuina para tratar o prevenir una enfermedad por poliglutamina. Enfermedades de poliglutamina ilustrativas incluyen atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), enfermedad de Huntington (HD), atrofia dentato-rubro-palido-luisiana (síndrome de Haw River), ataxia espinocerebelosa tipo 1, ataxia espinocerebelosa tipo 2, ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph), ataxia espinocerebelosa tipo 6, ataxia espinocerebelosa tipo 7 y ataxia espinocerebelosa tipo 17.

En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar una célula del sistema nervioso central para prevenir el daño en respuesta a una disminución en el flujo sanguíneo a la célula. Típicamente, la gravedad del daño que puede prevenirse dependerá en gran parte del grado de reducción en el flujo sanguíneo a la célula y de la duración de la reducción. En una realización, la muerte celular apoptótica o necrótica puede prevenirse. En aún una realización adicional, el daño mediado por isquemia, tal como edema citotóxico o anoxemia del tejido del sistema nervioso

central, puede prevenirse. En cada realización, la célula del sistema nervioso central puede ser una célula espinal o una célula cerebral.

- Otro aspecto abarca administrar un compuesto activador de sirtuina a un sujeto para tratar un cuadro isquémico del sistema nervioso central. Puede tratarse un número de cuadros isquémicos del sistema nervioso central con los compuestos activadores de sirtuina descritos en esta memoria. En una realización, el cuadro isquémico es un accidente cerebrovascular que da por resultado cualquier tipo de daño isquémico al sistema nervioso central, tal como muerte celular apoptótica o necrótica, edema citotóxico o anoxia del tejido del sistema nervioso central. El accidente cerebrovascular puede impactar en cualquier área del cerebro o estar provocado por cualquier causa conocida normalmente por dar por resultado la aparición de un accidente cerebrovascular. En una alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular del tronco encefálico. En otra alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular cerebeloso. En aún otra realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular embólico. En aún otra alternativa, el accidente cerebrovascular puede ser un accidente cerebrovascular hemorrágico. En una realización adicional, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular trombótico.
- En otro aspecto más, un compuesto activador de sirtuina puede administrarse para reducir el tamaño del infarto del núcleo isquémico después de un cuadro isquémico del sistema nervioso central. Asimismo, el compuesto activador de sirtuina puede también administrarse beneficiosamente para reducir el tamaño de la penumbra isquémica o zona transicional después de un cuadro isquémico del sistema nervioso central.

- En una realización, un régimen de fármacos de combinación puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o la prevención de trastornos neurodegenerativos o procesos secundarios asociados con estos cuadros. Por lo tanto, un régimen de fármacos de combinación puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes anti-neurodegeneración.

Trastornos de coagulación de la sangre

- En otros aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar o prevenir trastornos de coagulación de la sangre (o trastornos hemostáticos). Como se usan de forma intercambiable en esta memoria, los términos "hemostasis" y "coagulación de la sangre" se refieren al control del sangrado, que incluye las propiedades fisiológicas de vasoconstricción y coagulación. La coagulación de la sangre ayuda a mantener la integridad de la circulación de mamíferos después de lesión, inflamación, enfermedad, defecto congénito, disfunción u otra alteración. Además, la formación de coágulos de sangre no solamente limita el sangrado en caso de una lesión (hemostasis), sino que puede conducir a daño orgánico grave y a muerte en el contexto de enfermedades ateroscleróticas por oclusión de una arteria o vena importante. La trombosis es por ende la formación de coágulos de sangre en el momento y el lugar equivocados.

- Por consiguiente, se describen tratamientos anticoagulación y antitrombóticos que apuntan a inhibir la formación de coágulos de sangre para prevenir o tratar trastornos de coagulación de la sangre, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, pérdida de una extremidad por arteriopatía periférica o embolismo pulmonar.

Como se usa de forma intercambiable en esta memoria, "modular o modulación de hemostasis" y "regular o regulación de hemostasis" incluyen la inducción (por ejemplo, estimulación o aumento) de hemostasis, además de la inhibición (por ejemplo, reducción o disminución) de hemostasis.

- En un aspecto, un método para reducir o inhibir la hemostasis en un sujeto comprende administrar un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las composiciones y métodos descritos en esta memoria son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos trombóticos. Como se usa en esta memoria, el término "trastorno trombótico" incluye cualquier trastorno o proceso caracterizado por coagulación o actividad hemostática excesiva o indeseada, o un estado hipercoagulable. Los trastornos trombóticos incluyen enfermedades o trastornos que implican la adhesión de plaquetas y formación de trombos, y pueden manifestarse como un aumento de propensión a la formación de trombos, por ejemplo, un mayor número de trombos, trombosis a una edad temprana, una tendencia familiar a la trombosis, y trombosis en sitios inusuales.

- En otra realización, un régimen de fármacos de combinación puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o la prevención de trastornos de coagulación de la sangre o procesos secundarios asociados con estos cuadros. Por lo tanto, un régimen de fármacos de combinación puede incluir uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina y uno o más agentes anticoagulación o antitrombosis.

Control del peso

- En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar o prevenir el aumento de peso u obesidad en un sujeto. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse, por ejemplo, para tratar o prevenir la obesidad hereditaria, obesidad por dieta, obesidad relacionada con las hormonas, obesidad relacionada con la administración de medicamentos, para reducir el peso de un sujeto, o para

reducir o prevenir el aumento de peso en un sujeto. Un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser un sujeto que es obeso, propenso a convertirse en obeso, con sobrepeso o propenso a tener sobrepeso. Los sujetos que son propensos a convertirse en obesos o a tener sobrepeso pueden identificarse, por ejemplo, en base a los antecedentes familiares, genética, la dieta, el nivel de actividad, la ingesta de medicación o diversas combinaciones de los mismos.

En aún otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse a sujetos que padecen una variedad de otras enfermedades y procesos que pueden tratarse o prevenirse promoviendo la pérdida de peso en el sujeto. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, alta presión sanguínea, hipertensión, colesterol alto en sangre, dislipidemia, diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, arteriopatía coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, cálculos biliares, colecistitis y coledocistitis, gota, artrosis, apnea obstructiva del sueño y problemas respiratorios, algunos tipos de cáncer (tal como de endometrio, mama, próstata y colon), complicaciones del embarazo, mala salud reproductiva femenina (TAL como irregularidades menstruales, esterilidad, ovulación irregular), problemas de control de vejiga (tal como incontinencia urinaria de esfuerzo); nefrolitiasis de ácido úrico; trastornos psicológicos (tal como depresión, trastornos alimenticios, imagen corporal distorsionada y baja autoestima). Finalmente, los pacientes con SIDA pueden desarrollar lipodistrofia o resistencia a insulina en respuesta a las terapias de combinación para el SIDA.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para inhibir la adipogénesis o la diferenciación de células grasas, o bien in vitro o in vivo. Dichos métodos pueden usarse para tratar o prevenir la obesidad.

En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para reducir el apetito y/o aumentar la saciedad, provocando así la pérdida de peso o evitando un aumento de peso. Un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser un sujeto con sobrepeso, obeso, o un sujeto propenso a tener sobrepeso o convertirse en obeso. El método puede comprender administrar diariamente o día por medio, o una vez por semana, una dosis, por ejemplo, en la forma de una píldora, a un sujeto. La dosis puede ser una "dosis reductora del apetito".

En una realización ilustrativa, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como una terapia de combinación para tratar o prevenir el aumento de peso u obesidad. Por ejemplo, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse para reducir el aumento de peso inducido por fármacos. Por ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como una terapia de combinación con medicamentos que pueden estimular el apetito o provocar aumento de peso, en particular, aumento de peso debido a factores distintos a la retención de líquido.

Trastornos metabólicos/Diabetes

En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno metabólico, tal como resistencia a insulina, un estado prediabético, diabetes de tipo II y/o complicaciones de los mismos. La administración de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede aumentar la sensibilidad a la insulina y/o reducir los niveles de insulina en un sujeto. Un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser un sujeto que tenga resistencia a la insulina u otro síntoma precursor de diabetes de tipo II, que tenga diabetes de tipo II o que sea propenso a padecer alguna de estos procesos. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que tenga resistencia a insulina, por ejemplo, que tenga altos niveles circulantes de insulina y/o procesos asociados, tal como hiperlipidemia, dislipogénesis, hipercolesterolemia, intolerancia a la glucosa, altos niveles de glucosa en sangre, otras manifestaciones de síndrome X, hipertensión, aterosclerosis y lipodistrofia.

En una realización ilustrativa, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como una terapia de combinación para tratar o prevenir un trastorno metabólico. Por ejemplo, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos.

Enfermedades inflamatorias

En otros aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la inflamación. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse antes del inicio, durante o después del comienzo de la inflamación. Cuando se usan de manera profiláctica, los compuestos se proveen preferiblemente con antelación a cualquier respuesta o síntoma inflamatorio. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar las respuestas o síntomas inflamatorios.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar o prevenir alergias y procesos respiratorios, que incluyen asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad por oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los compuestos pueden usarse para tratar la infección de hepatitis crónica, que incluye hepatitis B y hepatitis C.

De forma adicional, los compuestos que modulan la sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar enfermedades autoinmunitarias, y/o inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis, que incluye artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, además de enfermedades autoinmunitarias del órgano-tejido (por ejemplo, síndrome de Raynadu), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mucositis oral, escleroderma, miastenia grave, rechazo al trasplante, choque endotóxico, sepsis, psoriasis, eczema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, uveitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave.

En ciertas realizaciones, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden tomarse solos o combinados con otros compuestos útiles para tratar o prevenir la inflamación.

Sofocos

En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para reducir la incidencia o gravedad de los sofocos que son síntomas de un trastorno. Por ejemplo, el método en cuestión incluye el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina, solos o combinados con otros agentes, para reducir la incidencia o gravedad de los sofocos en pacientes con cáncer. En otras realizaciones, el método provee el uso de compuestos moduladores de sirtuina que incrementan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir la incidencia o la intensidad de los sofocos en mujeres menopáusicas y post-menopáusicas.

En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse como una terapia para reducir la incidencia o gravedad de los sofocos que son efectos secundarios de otra terapia con fármacos, por ejemplo, sofocos inducidos por fármacos. En ciertas realizaciones, un método para tratar y/o prevenir los sofocos inducidos por fármacos comprende administrar a un paciente que lo necesita una formulación que comprende al menos un compuesto inductor de sofocos y por lo menos un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En otras realizaciones, un método para tratar los sofocos inducidos por fármacos comprende administrar separadamente uno o más compuestos que inducen los sofocos y uno o más compuestos moduladores de sirtuina, por ejemplo, en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente inductor de sofocos no se han formulado en las mismas composiciones. Cuando se usan formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina puede administrarse (1) al mismo tiempo que la administración del agente inductor de sofocos, (2) intermitentemente con el agente inductor de sofocos, (3) escalonado en relación a la administración del agente inductor de sofocos, (4) antes de la administración del agente inductor de sofocos, (5) posterior a la administración del agente inductor de sofocos, y (6) varias combinaciones de los mismos. Los agentes inductores de sofocos ilustrativos incluyen, por ejemplo, niacina, raloxifeno, antidepresivos, antipsicóticos, agentes quimioterapéuticos, bloqueantes del canal de calcio y antibióticos.

En una realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para reducir los efectos secundarios de sofocos de un vasodilatador o un agente antilipémico (que incluyen agentes anticolesterémicos y agentes lipotrópicos). En una realización ilustrativa, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para reducir los sofocos asociados con la administración de niacina.

En otra realización, se describe un método para tratar y/o prevenir la hiperlipidemia con efectos secundarios de sofocos reducidos. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de sofocos de raloxifeno. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de sofocos por agentes antidepresivos o antipsicóticos. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse en conjunto (administrados separadamente o juntos) con un inhibidor de reabsorción de serotonina, o un antagonista de receptor 5HT2.

En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse como parte de un tratamiento con un inhibidor de reabsorción de serotonina (SRI) para reducir los sofocos. En aún otra realización representativa, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para reducir los efectos secundarios de los sofocos provocados por agentes quimioterapéuticos, tales como ciclofosfamida y tamoxifeno.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína

sirtuina pueden usarse para reducir los efectos secundarios de los sofocos provocados por bloqueantes del canal de calcio, tal como amlodipina.

- 5 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para reducir los efectos secundarios de sofocos provocados por antibióticos. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse combinados con levofloxacina.

Trastornos oculares

- 10 Un método para inhibir, reducir o tratar de otra forma el deterioro de la visión comprende administrar a un paciente una dosis terapéutica de modulador de sirtuina seleccionado de un compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales, profármacos o derivados metabólicos farmacéuticamente aceptables.

- 15 En ciertos aspectos, el deterioro de la visión está provocado por daño al nervio óptico o al sistema nervioso central. En realizaciones particulares, el daño al nervio óptico está provocado por alta presión intraocular, tal como aquella creada por el glaucoma. En otras realizaciones particulares, el daño al nervio óptico está provocado por inflamación del nervio, que con frecuencia se asocia con una infección o una respuesta inmunitaria (por ejemplo, autoinmune) tal como neuritis óptica.

- En ciertos aspectos, el deterioro de la visión está provocado por daño retiniano. En realizaciones particulares, el daño retiniano está provocado por alteraciones en el flujo sanguíneo hacia el ojo (por ejemplo, arteriosclerosis, vasculitis). En realizaciones particulares, el daño retiniano está provocado por la ruptura de la mácula (por ejemplo, degeneración macular exudativa o no exudativa).

- 20 Las enfermedades retinianas ilustrativas incluyen degeneración macular exudativa relacionada con la edad, degeneración macular no exudativa relacionada con la edad, degeneración macular relacionada con la edad por prótesis retiniana electrónica y trasplante RPE, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, necrosis retiniana aguda, enfermedad de Best, oclusión de la rama arterial de la retina, oclusión de la rama venosa de la retina, retinopatías autoinmunes asociadas y relacionadas con el cáncer, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la vena central de la retina, coriorretinopatía serosa central, enfermedad de Eales, membrana epimacular, degeneración de la retina, macroaneurisma, edema macular diabético, edema macular Irvine-Gass, orificio macular, membranas neovasculares subretinianas, neurorretinitis difusa subaguda unilateral, edema macular cistoide no pseudofásico, síndrome de presunta histoplasmosis ocular, desprendimiento de retina exudativo, desprendimiento de retina post-operatorio, desprendimiento de retina proliferativo, desprendimiento de retina regmatógeno, desprendimiento de retina traccional, retinitis pigmentosa, retinitis CMV, retinoblastoma, retinopatía prematura, retinopatía en perdigonada, retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía por hemoglobinopatías, retinopatía de Purtscher, retinopatía de Valsalva, retinosquiasis juvenil, retinosquiasis senil, síndrome de Terson y síndrome de manchas blancas.

- 35 Otras enfermedades ilustrativas incluyen infecciones bacterianas oculares (por ejemplo, conjuntivitis, queratitis, tuberculosis, sífilis, gonorrea), infecciones víricas (por ejemplo, virus del herpes simple ocular, virus zoster de la varicela, retinitis por citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana (VIH)) además de necrosis de la retina externa progresiva secundaria a VIH u otras enfermedades oculares asociadas a VIH y asociada a otras inmunodeficiencias. A su vez, las enfermedades oculares incluyen infecciones fúngicas (por ejemplo, coroiditis por Candida, histoplasmosis), infecciones por protozoos (por ejemplo, toxoplasmosis) y otras tales como toxocariasis ocular y sarcoidosis.

- 40 Un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto sometido a tratamiento con un fármaco quimioterapéutico (p. ej., un fármaco neurotóxico, un fármaco que eleva la presión intraocular tal como un esteroide), comprende administrar al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria.

- 45 Un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a cirugía, incluyendo cirugías oculares u otras cirugías realizadas en posición boca abajo, tal como en la cirugía de la médula espinal, comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en esta memoria. Las cirugías oculares incluyen cataratas, iridotomía y reemplazo de lentes.

- 50 El tratamiento, que incluye la inhibición y el tratamiento profiláctico, de enfermedades oculares relacionadas con la edad, incluye cataratas, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), daño a la retina y similares, comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria.

- 55 La prevención o tratamiento de daño al ojo causado por estrés, lesión química o radiación, comprende administrar al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria. El daño por radiación o el daño electromagnético al ojo pueden incluir aquel causado por CRT o exposición a la luz solar o UV.

En una realización, un régimen de fármacos de combinación puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o la prevención de trastornos oculares o procesos secundarios asociados con estos cuadros. Por consiguiente, un régimen de fármacos de combinación puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno ocular.

- 5 En una realización, un modulador de sirtuina puede administrarse junto con una terapia para reducir la presión intraocular. En otra realización, un modulador de sirtuina puede administrarse junto con una terapia para tratar y/o prevenir el glaucoma. En aún otra realización, un modulador de sirtuina puede administrarse junto con una terapia para tratar y/o prevenir la neuritis óptica. En una realización, un modulador de sirtuina puede administrarse junto con una terapia para tratar y/o prevenir la retinopatía CMV. En otra realización, un modulador de sirtuina puede administrarse junto con una terapia para tratar y/o prevenir la esclerosis múltiple.

Enfermedades y trastornos asociados con mitocondrias

- 15 En ciertas realizaciones, se describen métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial. Los métodos implican administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activador de sirtuina. Una mayor actividad mitocondrial se refiere a aumentar la actividad de la mitocondria mientras se mantienen los números totales de mitocondrias (por ejemplo, masa mitocondrial), aumentar los números de mitocondrias aumentando así la actividad mitocondrial (por ejemplo, estimulando la biogénesis mitocondrial) o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, las enfermedades y trastornos que se beneficiarían con la actividad mitocondrial aumentada incluyen enfermedades o trastornos asociados con disfunción mitocondrial.

- 20 En ciertas realizaciones, los métodos para tratar enfermedades y trastornos que se beneficiarían con la actividad mitocondrial aumentada pueden comprender identificar a un sujeto que padece una disfunción mitocondrial. Métodos para el diagnóstico de una disfunción mitocondrial pueden implicar análisis genéticos moleculares, patológicos y/o bioquímicos. Las enfermedades y trastornos asociados con disfunción mitocondrial incluyen enfermedades y trastornos en los que los déficits en la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial contribuyen al desarrollo de patofisiología de dichas enfermedades o trastornos en un mamífero. Las enfermedades o trastornos que se beneficiarían con la actividad mitocondrial aumentada generalmente incluyen, por ejemplo, enfermedades en las que la lesión oxidativa mediada por radicales libres conduce a la degeneración de tejido, enfermedades en las que las células se someten inapropiadamente a apoptosis y enfermedades en las que las células no pueden someterse a apoptosis.

- 30 En ciertas realizaciones, los métodos para tratar una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la mayor actividad mitocondrial comprenden administrar a un sujeto que lo necesita uno o más compuestos activadores de sirtuina en combinación con otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, un agente útil para tratar la disfunción mitocondrial o un agente útil para reducir un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno que implica disfunción mitocondrial.

- 35 En realizaciones ilustrativas, los métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la mayor actividad mitocondrial, comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activador de sirtuina. Las enfermedades o trastornos ilustrativos incluyen, por ejemplo, trastornos neuromusculares (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia muscular, esclerosis múltiple, etc.), trastornos de inestabilidad neuronal (por ejemplo, trastornos de convulsiones, migraña, etc.), retraso del desarrollo, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), isquemia, acidosis tubular renal, neurodegeneración relacionada con la edad y deterioro cognitivo, fatiga por quimioterapia, menopausia o irregularidades en el ciclo menstrual o la ovulación relacionadas con la edad o inducidas por quimioterapia, miopatías mitocondriales, daño mitocondrial (por ejemplo, acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, hipoxia, etc.), y desregulación mitocondrial.

- 45 Distrofia muscular se refiere a una familia de enfermedades que implican el deterioro de la estructura y la función neuromuscular, con frecuencia dando por resultado la atrofia del músculo esquelético y disfunción del miocardio, tal como distrofia muscular de Duchenne. En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden usarse para reducir el índice de deterioro en las capacidades funcionales musculares y para mejorar el estado funcional muscular en pacientes con distrofia muscular.

- 50 En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de miopatías mitocondriales. Las miopatías mitocondriales oscilan entre debilidad leve, lentamente progresiva de los músculos extraoculares a miopatías infantiles fatales, graves, y encefalomiopatías multisistémicas. Se han definido algunos síndromes, con cierta superposición entre ellos. Los síndromes establecidos que afectan los músculos incluyen oftalmoplejía externa progresiva, síndrome de Kearns-Sayre (con oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, defectos de los conductos cardíacos, ataxia cerebelosa y sordera sensorioneural), síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo accidente cerebrovascular), síndrome MERFF (epilepsia mioclónica y de fibras rojas rasgadas), debilidad de distribución extremidades-cintura y miopatía infantil (benigna o severa y fatal).

En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para tratar a pacientes que sufren de daño tóxico a las mitocondrias, tal como daño tóxico debido a la acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a ácido nítrico, daño tóxico inducido por fármacos o hipoxia.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para tratar enfermedades o trastornos asociados con desregulación mitocondrial.

Rendimiento muscular

10 En otras realizaciones, los métodos para potenciar el rendimiento muscular comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de sirtuina. Por ejemplo, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para mejorar la resistencia física (por ejemplo, la capacidad para realizar una tarea física tal como ejercicio, trabajo físico, actividades deportivas, etc.), inhibir o retardar las fatigas físicas, mejorar los niveles de oxígeno en sangre, mejorar la energía en personas sanas, mejorar la capacidad de trabajo y la resistencia, reducir la fatiga muscular, reducir el estrés, aumentar la función cardíaca y cardiovascular, mejorar la capacidad sexual, aumentando los niveles de ATP musculares y/o reducir el ácido láctico en sangre. En ciertas realizaciones, los métodos implican administrar una cantidad de un compuesto activador de sirtuina que aumenta la actividad mitocondrial, aumenta la biogénesis mitocondrial y/o aumenta la masa mitocondrial.

20 El rendimiento deportivo se refiere a la capacidad de los músculos del atleta para rendir cuando participa en actividades deportivas. Un mayor rendimiento deportivo, fuerza, velocidad y resistencia se miden con un aumento en la fuerza de la contracción muscular, un aumento en la amplitud de la contracción muscular, un acortamiento en el tiempo de reacción del músculo entre la estimulación y la contracción. Atleta se refiere a un individuo que participa en deportes a cualquier nivel y que busca alcanzar un nivel de fortaleza, velocidad y resistencia aumentados en su rendimiento, tal como, por ejemplo, culturistas, ciclistas, corredores de larga distancia, corredores de corta distancia, etc. El rendimiento en deportes mejorado se manifiesta por la capacidad de superar la fatiga muscular, capacidad para mantener la actividad durante periodos de tiempo más largos, y tener un entrenamiento más efectivo.

25 En el campo del desempeño muscular de un atleta, es deseable crear condiciones que permitan la competición o el entrenamiento a niveles superiores de resistencia por un periodo de tiempo prolongado.

Se contempla que los métodos serán también efectivos en el tratamiento de procesos patológicos relacionados con los músculos, incluyendo sarcopenia, por ejemplo, atrofia muscular y/o cachexia asociada con quemaduras, reposo en cama, inmovilización de extremidades, o cirugía torácica, abdominal y/u ortopédica mayor.

30 En algunas realizaciones, se pueden usar nuevas composiciones dietéticas que comprenden moduladores de sirtuina para mejorar el rendimiento deportivo. Por consiguiente, se proporcionan composiciones, alimentos y bebidas terapéuticas que tienen acciones que mejoran la resistencia física y/o inhiben las fatigas físicas de aquellas personas involucradas en ejercicios ampliamente definidos, incluyendo deportes que exigen resistencia y trabajos físicos que exigen esfuerzo muscular repetido. Dichas composiciones dietéticas pueden comprender adicionalmente electrolitos, cafeína, vitaminas, carbohidratos, etc.

35 Otros usos

40 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar o prevenir infecciones víricas (tales como infecciones por gripe, herpes o virus del papiloma) o como agentes antifúngicos. En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como parte de una terapia de fármacos de combinación con otro agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades víricas. En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como parte de una terapia de fármacos de combinación con otro agente anti-fúngico.

45 Los sujetos que pueden tratarse como se describe en esta memoria incluyen eucariotas, tales como mamíferos, por ejemplo, seres humanos, ovinos, bovinos, equinos, porcinos, caninos, felinos, primates no humanos, ratones y ratas. Las células que pueden tratarse incluyen células eucarióticas, por ejemplo, de un sujeto descrito anteriormente, o células vegetales, células de levadura y células procariotas, por ejemplo, células bacterianas. Por ejemplo, los compuestos moduladores pueden administrarse a animales de granja para mejorar su capacidad de tolerar las condiciones de la granja por más tiempo.

50 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse para aumentar la vida, la resistencia al estrés y la resistencia a la apoptosis en plantas. En una realización, un compuesto se aplica a plantas, por ejemplo, en una base periódica, o a hongos. En otra realización, las plantas se modifican genéticamente para producir un compuesto. En otra realización, las plantas y las frutas se tratan con un compuesto antes de cosecharse y enviarse para aumentar la resistencia al daño durante el envío. Las semillas de las plantas pueden también ponerse en contacto con los compuestos descritos en esta memoria, por ejemplo, para conservarlas.

55 En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una

proteína sirtuina pueden usarse para modular la vida en células de levadura. Las situaciones en las que puede ser deseable extender la vida de las células de levadura incluyen cualquier proceso en el que se usa levadura, por ejemplo, la elaboración de cerveza, yogur y artículos de panadería, por ejemplo, pan. El uso de levadura que tiene una vida extendida puede dar por resultado el menor uso de levadura o puede hacer que la levadura sea más activa por periodos de tiempo más largos. La levadura u otras células de mamífero usadas para producir de forma recombinante proteínas pueden también tratarse como se describe en esta memoria.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse para aumentar la vida, la resistencia al estrés y la resistencia a la apoptosis en insectos. En esta realización, los compuestos se aplicarían a insectos útiles, por ejemplo, abejas y otros insectos que están implicados en la polinización de las plantas. En una realización específica, un compuesto se aplicaría a abejas implicadas en la producción de miel. En general, los métodos descritos en esta memoria pueden aplicarse a cualquier organismo, p. ej., eucariota, que puede tener importancia comercial. Por ejemplo, pueden aplicarse a peces (acuicultura) y pájaros (por ejemplo, pollo y aves).

Dosis más altas de los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden también usarse como un pesticida interfiriendo con la regulación de genes silenciados y con la regulación de apoptosis durante el desarrollo. En esta realización, un compuesto puede aplicarse a plantas usando un método conocido en la técnica que asegura que el compuesto está biodisponible para larvas de insectos y no para plantas.

Al menos en vista de la conexión entre la reproducción y la longevidad, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden aplicarse para afectar la reproducción de organismos tales como insectos, animales y microorganismos.

4. Ensayos

Aún otros métodos contemplados en esta memoria incluyen métodos de cribado para identificar compuestos o agentes que modulan las sirtuinas. Un agente puede ser un ácido nucleico, tal como un aptámero. Los ensayos pueden realizarse en un formato basado en células o libre de células. Por ejemplo, un ensayo puede comprender incubar (o poner en contacto) una sirtuina con un agente de ensayo bajo condiciones en las que una sirtuina puede modularse por un agente conocido por modular la sirtuina, y monitorizar o determinar el nivel de modulación de la sirtuina en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo. El nivel de modulación de una sirtuina puede determinarse determinando su capacidad de desacetilar un sustrato. Los sustratos ilustrativos son péptidos acetilados que pueden obtenerse de BIOMOL (Plymouth Meeting, PA). Los sustratos preferidos incluyen péptidos de p53, tales como aquellos que comprenden un K382 acetilado. Un sustrato particularmente preferido es Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL), es decir, el péptido acetilado Arg-His-Lys-Lys. Otros sustratos son péptidos de las histonas humanas H3 y H4 o un aminoácido acetilado. Los sustratos pueden ser fluorogénicos. La sirtuina puede ser SIRT1, Sir2, SIRT3 o partes de las mismas. Por ejemplo, SIRT1 recombinante puede obtenerse de BIOMOL. La reacción puede llevarse a cabo durante aproximadamente 30 minutos y detenerse, por ejemplo, con nicotinamida. El equipo de descubrimiento de ensayos/fármacos de actividad fluorescente HDAC (AK-500, BIOMOL Research Laboratories) puede usarse para determinar el nivel de acetilación. Se describen ensayos similares en Bitterman et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:45099. El nivel de modulación de la sirtuina en un ensayo puede compararse con el nivel de modulación de la sirtuina en presencia de uno o más compuestos (separada o simultáneamente) descritos en esta memoria, que pueden servir como controles positivos o negativos. Las sirtuinas para uso en los ensayos pueden ser proteínas sirtuina de longitud total o partes de las mismas. Dado que se ha mostrado en esta memoria que los compuestos activadores parecen interactuar con el extremo N de SIRT1, las proteínas para uso en los ensayos incluyen partes N-terminal de sirtuinas, por ejemplo, aproximadamente 1-176 o 1-255 aminoácidos de SIRT1; aproximadamente 1-174 o 1-252 aminoácidos de Sir2.

En una realización, un ensayo de cribado comprende (i) poner en contacto una sirtuina con un agente de ensayo y un sustrato acetilado bajo condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en ausencia del agente de ensayo ; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, donde un nivel inferior de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación mediante la sirtuina, mientras que un nivel mayor de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación mediante la sirtuina.

Los métodos para identificar un agente que modula, por ejemplo, estimula, las sirtuinas *in vivo* puede comprender (i) poner en contacto una célula con un agente de ensayo y un sustrato que es capaz de entrar en una célula en presencia de un inhibidor de HDACs de clase I y de clase II bajo condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, donde un nivel inferior de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación mediante la sirtuina, mientras que un nivel mayor de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación mediante la sirtuina. Un sustrato preferido es un péptido acetilado, que es también preferiblemente fluorogénico, como se describe en más detalle en esta memoria.

El método puede comprender además lisar las células para determinar el nivel de acetilación del sustrato. Los sustratos pueden añadirse a las células en una concentración que oscila de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 10 mM, preferiblemente de aproximadamente 10 μM a 1 mM, incluso más preferiblemente de aproximadamente 100 μM a 1 mM, tal como aproximadamente 200 μM . Un sustrato preferido es una lisina acetilada, por ejemplo, ϵ -acetil-lisina (Fluor de Lys, FdL) o Fluor de Lys-SIRT1. Un inhibidor preferido de HDACs de clase I y clase II es tricostatina A (TSA), que puede usarse a concentraciones que oscilan de aproximadamente 0,01 a 100 μM , preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 μM , tal como 1 μM . La incubación de células con el compuesto de ensayo y el sustrato puede realizarse durante aproximadamente 10 minutos hasta 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1-3 horas. Ya que TSA inhibe todos los HDAC de clase I y de clase II, y que ciertos sustratos, por ejemplo, Fluor de Lys, es un sustrato pobre para SIRT2 e incluso peor para SIRT3-7, dicho ensayo puede usarse para identificar moduladores de SIRT1 *in vivo*.

5. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria pueden formularse en un modo convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológica o farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración, por ejemplo, por inyección (p. ej., SubQ, IM, IP), inhalación o insuflación (bien por boca o nariz) o administración oral, bucal, sublingual, transdérmica, nasal, parenteral o rectal. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina puede administrarse localmente, en el sitio donde están presentes las células diana, es decir, en un tejido, órgano o fluido específico (por ejemplo, sangre, líquido cerebroespinal, etc.).

Los compuestos moduladores de sirtuina pueden formularse para una diversidad de modos de administración, que incluyen la administración sistémica y tópica o localizada. Las técnicas y formulaciones generalmente pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA. Para la administración parenteral, se prefiere la inyección, que incluye intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para la inyección, los compuestos pueden formularse en disoluciones líquidas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por medios convencionales con aditivos aceptables farmacéuticamente, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Los preparados también pueden contener sales de tamponamiento, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado. Los preparados para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración por inhalación (por ejemplo, reparto pulmonar), los compuestos moduladores de sirtuina pueden repartirse convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para repartir una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos moduladores de sirtuina pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos moduladores de sirtuina también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen por ejemplo bases de supositorio convencionales tales como

manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos moduladores de sirtuina también pueden formularse como un preparado de depósito. Dichas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o con resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, como una sal muy poco soluble. La fórmula de liberación controlada también incluye parches.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden formularse para el reparto al sistema nervioso central (SNC) (revisado en Begley, *Pharmacology & Therapeutics* 104: 29-45 (2004)). Los planteamientos convencionales para la administración de fármacos al SNC incluyen: estrategias neuroquirúrgicas (por ejemplo, inyección intracerebral o infusión intracerebroventricular); manipulación molecular del agente (por ejemplo, producción de una proteína de fusión quimérica que comprende un péptido de transporte que tiene una afinidad por una molécula de superficie de células endoteliales en combinación con un agente que es por sí mismo incapaz de cruzar la BHE) en un intento de explotar una de las rutas de transporte endógeno de la BHE; las estrategias farmacológicas diseñadas para aumentar la solubilidad de los lípidos de un agente (por ejemplo, conjugación de agentes solubles en agua a vehículos de colesterol o lípido); y la ruptura transitoria de la integridad de la BHE por ruptura hiperosmótica (que resulta de la infusión de una disolución de manitol en la arteria carótida o el uso de un agente biológicamente activo tal como un péptido de angiotensina).

Los liposomas son otro sistema de reparto de fármacos que es fácilmente inyectable. Por consiguiente, los compuestos activos de la invención pueden también administrarse en la forma de un sistema de administración de liposomas. Los liposomas se conocen bien por un experto en la técnica. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los liposomas abarcan todos los tipos de liposomas, incluyendo, aunque no limitados a, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Otro modo de producir una formulación, particularmente una disolución, de un modulador de sirtuina tal como resveratrol o un derivado del mismo, es a través del uso de ciclodextrina. Por ciclodextrina se entiende α -, β -, o γ -ciclodextrina. Las ciclodextrinas se describen en detalle en Pitha et al., patente de EE.UU. núm. 4.727.064, que se incorpora en esta memoria por referencia. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de glucosa; estos compuestos forman complejos de inclusión con cualquier fármaco cuya molécula puede caber en las cavidades en búsqueda de lipófilos de la molécula de ciclodextrina.

Las formas de dosificación de rápida desintegración o disolución son útiles para la absorción rápida, particularmente la absorción bucal y sublingual de agentes farmacéuticamente activos. Las formas de dosificación de fusión rápida son beneficiosas para los pacientes, como pacientes de edad avanzada o pacientes pediátricos, que tienen dificultad para deglutir las típicas formas de dosificación sólidas, como comprimidos y comprimidos oblongos. Además, las formas de dosificación de fusión rápida superan desventajas asociadas con, por ejemplo, las formas de dosificación masticables, en donde la longitud de tiempo en que un agente activo permanece en la boca del paciente cumple una papel importante en determinar la cantidad de enmascaramiento del sabor y el grado al cual el paciente puede objetar aspereza en la garganta del agente activo.

Las composiciones farmacéuticas (incluyendo preparaciones cosméticas) pueden comprender de aproximadamente 0,00001 a 100%, tal como de 0,001 a 10% o de 0,1% a 5% en peso de uno o más de los compuestos moduladores de sirtuina descritos en esta memoria. En otra realización, la composición farmacéutica comprende: (i) 0,05 a 1000 mg de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) 0,1 a 2 gramos de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, un compuesto modulador de sirtuina descrito en esta memoria se incorpora a una formulación tópica que contiene un vehículo tópico que se ajusta en general a la administración tópica de un fármaco y que comprende cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica. El vehículo tópico puede seleccionarse para así proporcionar la composición en la forma deseada, por ejemplo, como un ungüento, loción, crema, microemulsión, gel, aceite, disolución o similar, y puede estar comprendido por un material de origen o bien que se da de forma natural o sintético. Es preferible que el vehículo seleccionado no afecte adversamente al agente activo u otros componentes de la formulación tópica. Los ejemplos de vehículos tópicos adecuados para usar en esta memoria incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, petrolato, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos, ceras y similares.

Las formulaciones pueden ser ungüentos, lociones, cremas, microemulsiones y geles incoloros e inoloros.

Los compuestos moduladores de sirtuina pueden incorporarse en ungüentos, que generalmente son preparados semisólidos que están típicamente basadas en petrolato o otros derivados de petróleo. La base del ungüento específica para usar, como apreciarán los expertos en la técnica, es una que proporcionará óptimo reparto del fármaco y, preferiblemente, proporcionará otras características deseadas también, por ejemplo, emoliencia o similares. Al igual que con otros transportes o vehículos, una base de ungüento sería inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

Los compuestos moduladores de sirtuina pueden incorporarse en lociones, que generalmente son preparados para aplicar a la superficie de la piel sin fricción, y son preparados típicamente líquidos o semilíquidos en cuyas partículas sólidas, incluyendo el agente activo, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones son normalmente suspensiones de sólidos, y pueden comprender una emulsión oleosa líquida del tipo aceite en agua.

5 Los compuestos moduladores de sirtuina pueden incorporarse en cremas, que en general son emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, o bien aceite en agua o agua en aceite. Las bases en crema son lavables en agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa en general está comprendida por petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, excede a la fase oleosa en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema, como se explica en Remington 's, véase antes, en general es un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

10 Los compuestos moduladores de sirtuina pueden incorporarse en microemulsiones, que en general son dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente transparentes de dos líquidos inmiscibles, tal como aceite y agua, estabilizados por una película interfacial de moléculas tensioactivas (*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Nueva York: Marcel Dekker, 1992), volumen 9).

15 Los compuestos moduladores de sirtuina pueden incorporarse en formulaciones en gel, que en general son sistemas semisólidos que consisten en o bien suspensiones compuestas por pequeñas partículas inorgánicas (sistemas bifásicos) o grandes moléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme a lo largo de un vehículo líquido (geles monofásicos). Aunque los geles comúnmente emplean vehículos acuosos líquidos, también pueden usarse alcoholes y aceites como el vehículo líquido.

20 Otros agentes activos pueden también incluirse en las formulaciones, por ejemplo, otros agentes anti-inflamatorios, analgésicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, antibióticos, vitaminas, antioxidantes y agentes bloqueadores solares encontrados comúnmente en formulaciones de pantallas solares, que incluyen, aunque no están limitados a, antranilatos, benzofenonas (particularmente benzofenona-3), derivados de alcanfor, cinamatos (por ejemplo, metoxicinamato de octilo), dibenzoilmetanos (por ejemplo, butil-metoxidibenzoil-metano), ácido p-aminobenzoico (PABA) y derivados de los mismos, y salicilatos (por ejemplo, salicilato de octilo).

25 En ciertas formulaciones tópicas, el agente activo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,25 % en peso a 75 % en peso de la formulación, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,25 % en peso a 30 % en peso de la formulación, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 % en peso a 15 % en peso de la formulación, y lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,0 % en peso a 10 % en peso de la formulación.

30 Las afecciones del ojo pueden tratarse o prevenirse, por ejemplo, con inyección sistémica, tópica, intraocular de un compuesto modulador de sirtuina, o por inserción de un dispositivo de liberación sostenida que libere un compuesto modulador de sirtuina. Un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede repartirse en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de modo que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones de la córnea e internas del ojo, como por ejemplo la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, cornea, iris/surco ciliar, lente, coroides/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un ungüento, aceite vegetal o un material encapsulante. Alternativamente, los compuestos de la invención pueden inyectarse directamente en el humor acuoso o vítreo. En otra alternativa, los compuestos pueden administrarse sistémicamente, tal como por inyección o infusión intravenosa, para tratamiento del ojo.

35 Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en esta memoria pueden almacenarse en medio libre de oxígeno. Por ejemplo, puede prepararse resveratrol o un análogo del mismo en una cápsula hermética para administración oral, tal como Capsugel de Pfizer, Inc.

40 Las células, por ejemplo, tratadas *ex vivo* con un compuesto modulador de sirtuina, pueden administrarse según los métodos para la administración de un injerto a un sujeto, que pueden acompañarse, por ejemplo, por la administración de un fármaco inmunosupresor, por ejemplo, ciclosporina A. Para principios generales en la formulación medicinal, el lector puede consultar *Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular Immunotherapy*, de G. Morstyn & W. Sheridan eds, Cambridge University Press, 1996; y *Hematopoietic Stem Cell Therapy*, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000.

45 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos moduladores de sirtuina pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales. LD₅₀ es la dosis mortal para 50% de la población. La ED₅₀ es la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos (LD₅₀/ED₅₀) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos moduladores de sirtuina que exhiben grandes índices terapéuticos. Si bien pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que exhiban efectos secundarios tóxicos, se deberán tomar precauciones para diseñar un sistema de reparto que dirija dichos compuestos hacia el sitio de tejido afectado para minimizar el daño potencial a

células no infectadas y reducir así los efectos secundarios.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosis de dichos compuestos puede caer en un intervalo de concentraciones circulantes que incluyan la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar en este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante que incluya la IC₅₀ (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición media máxima de los síntomas) como se determina en el cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar más precisamente las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento.

6. Kits

También se proporcionan en esta memoria equipos, por ejemplo, equipos con propósitos terapéuticos o equipos para modular la vida de las células o modular la apoptosis. Un equipo puede comprender uno o más compuestos moduladores de sirtuina, por ejemplo, en dosis pre-medidas. Un equipo puede opcionalmente comprender dispositivos para poner en contacto las células con los compuestos e instrucciones de uso. Los dispositivos incluyen jeringas, stents y otros dispositivos para introducir un compuesto modulador de sirtuina en un sujeto (por ejemplo, el vaso sanguíneo de un sujeto) o para aplicarlo a la piel de un sujeto.

En aún otra realización, la invención proporciona una composición de materia que comprende un modulador de sirtuina de esta invención y otro agente terapéutico (los mismos usados en terapias de combinación y composiciones de combinación) en formas de dosificación separada, pero asociados entre sí. El término "asociados entre sí", como se usa en esta memoria, significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o están de alguna forma unidas entre sí de modo tal que sea fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas están previstas para comercializarse y administrarse como parte del mismo régimen. El agente y el modulador de sirtuina preferiblemente se envasan juntos en un envase de tipo blíster u otro envase de múltiples cámaras, recipientes sellados por separado (como bolsas de aluminio o similares) que el usuario puede separar (p. ej., desgarrando en líneas de corte entre los dos envases).

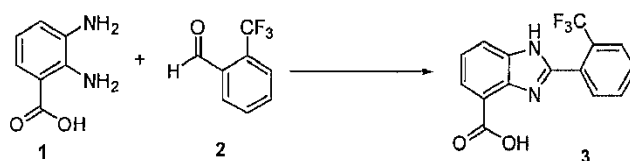
Incluso en otra realización, la invención provee un kit que comprende, en recipientes separados, a) un modulador de a sirtuina de la presente invención; y b) otro agente terapéutico tal como los descritos en alguna parte de la memoria.

La práctica de los presentes métodos empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están dentro de la materia. Dichas técnicas se explican en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 2ª Ed., ed. por Sambrook, Fritsch y Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); *DNA Cloning*, Volúmenes I y II (D. N. Glover ed., 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed., 1984); Mullis et al. Patente de EE.UU. núm. 4.683.195; *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Culture Of Animal Cells* (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press, 1986); B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); el tratado, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells* (J. H. Miller y M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); *Methods In Enzymology*, Vols. 154 y 155 (Wu et al. eds.), *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Mayer y Walker, eds., Academic Press, Londres, 1987); *Handbook Of Experimental Immunology*, Volumes I-IV (D. M. Weir y C. C. Blackwell, eds., 1986); *Manipulating the Mouse Embryo*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986).

45 Ejemplos

La invención que se describe ahora en general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen exclusivamente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplo 1: Procedimiento general para preparar ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (3).

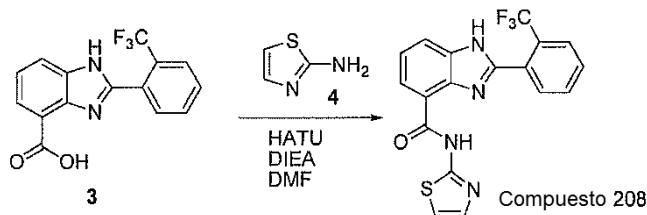


Se recogieron ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 50 mg, 0,33 mmol), 2-(trifluorometil)benzaldehído (**2**; 57 mg, 0,33 mmol), y metabisulfito sódico (Na₂S₂O₅, 82 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml) y se agitaron a 100°C durante 17 h. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secaron para dar el ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **3** en forma de un sólido marrón pálido (75 mg, rendimiento: 74%). MS (ESI) calculado para C₁₅H₉F₃N₂O₂: 306,06; encontrado: 307 [M+H].

- 5 Este procedimiento general se usa para preparar cualquiera de los derivados 4-carboxi del 1H-benzo[d]imidazol usando el componente aldehído adecuado como sustitución del 2-(trifluorometil)benzaldehído **2** en el esquema anterior.

Ejemplo 2. Preparación de N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 208).

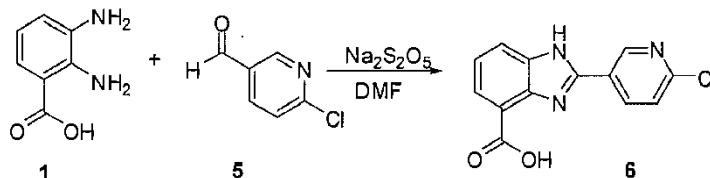


- 10 El ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**3**; 75 mg, 0,24 mmol) se recogió en DMF (2 ml) junto con tiazol-2-amina (**4**; 24 mg, 0,24 mmol) y HATU (186 mg, 0,49 mmol). Se añadió DIEA (81 µl, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. Los sólidos recogidos se purificaron más por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado, en concreto la N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 208), en forma de un sólido blanco (35 mg, rendimiento: 38%). MS (ESI) calculado para C₁₈H₁₁F₃N₄OS: 388,06; encontrado: 389 [M+H].

Este procedimiento general se usa para cualquiera de los derivados de amida mostrados en la tabla 1, sustituyendo los compuestos **3** y **4**, por los componentes ácido carboxílico y amina adecuados, respectivamente.

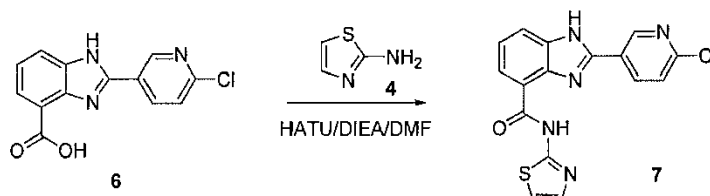
- 20 Ejemplo 3. Síntesis del hidrocioruro de 2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 251).

Etapas 1) Preparación de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**6**).



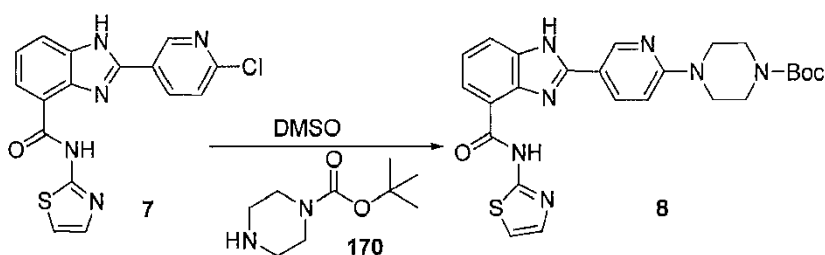
- 25 Se recogieron ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 200 mg, 1,31 mmol), 6-cloronicotinaldehído (**5**; 186 mg, 1,31 mmol), y Na₂S₂O₅ (324 mg, 1,7 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con agua, MeOH, y se secaron para dar el ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **6** en forma de un sólido pálido (340 mg, rendimiento: 95%).

Etapas 2) Preparación de 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**7**).



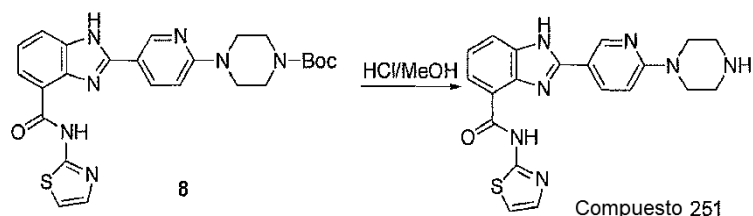
- 30 El ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**6**; 340 mg, 1,24 mmol) se recogió en DMF (5 ml) junto con la tiazol-2-amina (**4**; 125 mg, 1,24 mmol) y HATU (943 mg, 2,48 mmol). Se añadió DIEA (0,41 ml, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. La purificación por cromatografía en gel de sílice (pentano/EtOAc) proporcionó la 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida **7** en forma de un sólido amarillo pálido (215 mg, rendimiento: 52%). MS (ESI) calculado para C₁₆H₁₀ClN₅OS: 355,03; encontrado: 356 [M+H].

Etapa 3) Preparación de 4-(5-(4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**8**).



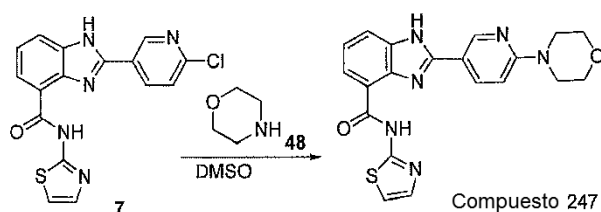
5 Una mezcla que contenía 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**7**; 30 mg, 0,084 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**170**; 156,5 mg, 0,84 mmol) en DMSO (1,2 ml) se agitó a 140°C en un reactor de microondas durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos resultante se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío para proporcionar el 4-(5-(4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo **8** en forma de un sólido amarillo pálido (20 mg, 71%). MS (ESI) calculado para $C_{25}H_{27}N_7O_3S$: 505,19; encontrado: 506 [M+H].

10 Etapa 4) Preparación del hidrocloreto de la 2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 251).



15 Una mezcla que contenía 4-(5-(4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**8**; 20 mg, 0,039 mmol) en HCl metanólico (3 N, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron para proporcionar el hidrocloreto de la 2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 251) en forma de un sólido amarillo pálido (21 mg). MS (ESI) calculado para $C_{20}H_{19}N_7OS$ (m/z): 405,14; encontrado: 406 [M+H].

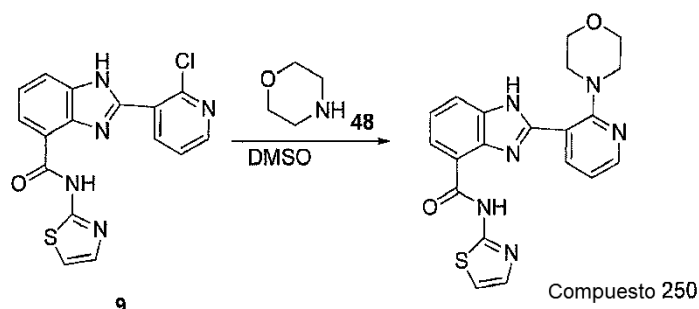
20 Ejemplo 4. Preparación de 2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 247).



25 Una mezcla que contenía 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**7**; 20 mg, 0,056 mmol) y morfolina (**48**; 49 mg, 0,56 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 140°C en un reactor de microondas durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron. Los sólidos se volvieron a disolver en EtOAc y se añadió suficiente éter de petróleo para precipitar el producto de nuevo. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron para proporcionar la 2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 247) en forma de un sólido amarillo pálido (13 mg, 57%). MS (ESI) calculado para $C_{20}H_{18}N_6O_2S$: 406,12; encontrado: 407 [M+H].

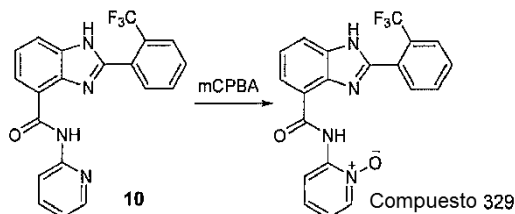
30

Ejemplo 5. Preparación de 2-(2-morfolinopiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 250).



La 2-(2-cloropiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida **9** se preparó de acuerdo con el procedimiento general indicado antes usando el componente aldehído adecuado. Una mezcla que contenía este material, en concreto la 2-(2-cloropiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**9**; 19 mg, 0,053 mmol) y morfolina (**48**; 46 mg, 0,53 mmol) en DMSO (1,2 ml) se agitó a 140°C en un reactor de microondas durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron. Los sólidos se volvieron a disolver en EtOAc y se añadió suficiente éter de petróleo para precipitar el producto de nuevo. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron para proporcionar la 2-(2-morfolinopiridin-3-il)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 250) en forma de un sólido blanco (13 mg, 60%). MS (ESI) calculado para C₂₀H₁₈N₆O₂S (m/z): 406,12; encontrado: 407 [M+H].

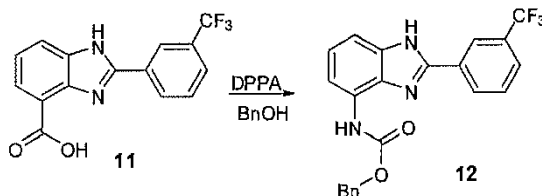
Ejemplo 6. Preparación de 1-óxido de 2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)piridina (Compuesto 329).



A una disolución de N-(piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**10**; 100 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió *m*CPBA (140 mg, 0,81 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de K₂CO₃ (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂:metanol = 20:1) para dar el 1-óxido de 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)piridina (Compuesto 329) (60,0 mg, 58%) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI) calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O₂: 398,10; encontrado: 399 [M+H].

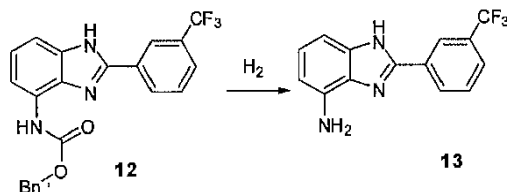
Ejemplo 7. Síntesis de N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)tiazol-4-carboxamida (Compuesto 332).

Etapa 1) Preparación de 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato de bencilo (**12**).



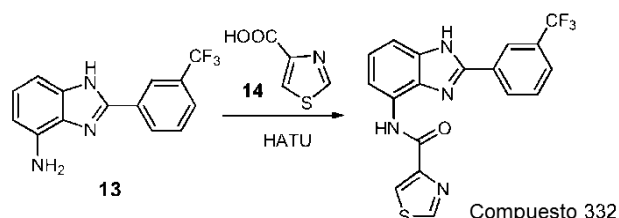
Una disolución de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**11**; 1,53 g, 5,0 mmol), difenilfosforilazida (DPPA, 1,39 g, 5,0 mmol) y Et₃N (0,75 g, 7,4 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. Se añadió alcohol bencilico (0,54 g, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante otras 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso (10% p/p), disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para dar el 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato de bencilo **12** (1,45 g, 70%) en forma de un sólido. MS (ESI) calculado para C₂₂H₁₆F₃N₃O₂: 411,12; encontrado: 412 [M+H].

Etapa 2) Preparación de 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (13).



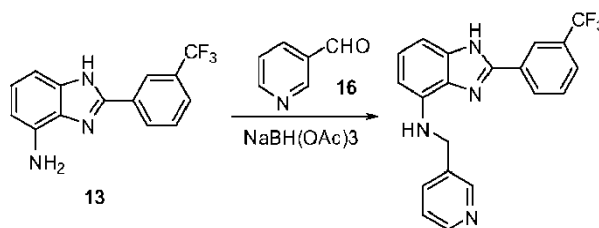
A una disolución agitada de 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato de bencilo (**12**; 1,45 g, 3,5 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd/C al 5% (0,20 g). La mezcla de reacción se purgó bien con nitrógeno y después se agitó bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina **13** (0,90 g, 3,25 mmol, 93 %) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C₁₄H₁₀F₃N₃: 277,08; encontrado: 278 [M+H].

Etapa 3) Preparación de N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)tiazole-4-carboxamida (Compuesto 332).



Una mezcla de 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (**13**; 0,28 g, 1,0 mmol), ácido tiazol-4-carboxílico (**14**; 0,15 g, 1,2 mmol), DIEA (0,42 ml, 2,4 mmol) y HATU (0,79 g, 2,07 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y la mezcla se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo (3×15 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para dar la N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)tiazole-4-carboxamida (Compuesto 332) (0,30 g, 0,77 mmol, 77 %) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI) calculado para C₁₈H₁₁F₃N₄OS: 388,06; encontrado: 389 [M+H].

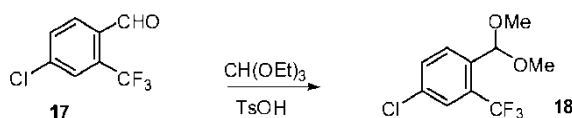
Ejemplo 9. Preparación de N-(piridin-3-ilmetil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (Compuesto).



Una mezcla que contenía 2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (**13**; 120 mg, 0,43 mmol), nicotinaldehído (**16**; 51 mg, 0,47 mmol) y NaBH(OAc)₃ (143 mg, 0,67 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera inerte de N₂. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 15 ml.) Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (elución con gradiente, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:3) para dar la N-(piridin-3-ilmetil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (Compuesto) (70 mg, 0,198 mmol, 46 %) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI) calculado para C₂₀H₁₅F₃N₄: 368,12; encontrado: 369 [M+H].

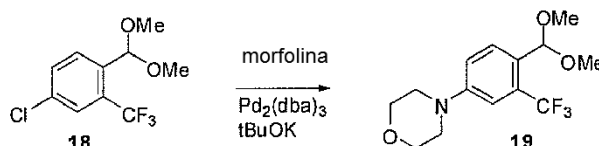
Ejemplo 10. Síntesis de 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 430).

Etapa 1) Preparación de 4-cloro-1-(dimetoximetil)-2-(trifluorometil)benceno (18).



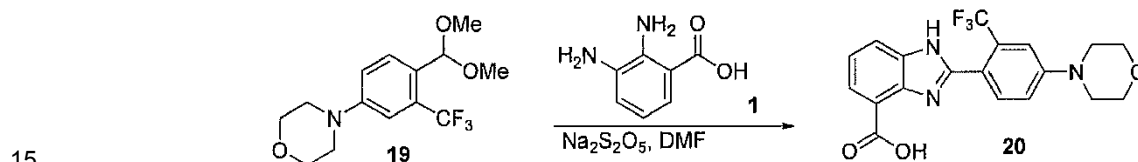
5 A una disolución agitada de 4-cloro-2-(trifluorometil)benzaldehído (**17**; 4,20 g, 20,0 mmol) en metanol (25 ml) se añadió trietoximetano (3,60 g, 24,0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadió una disolución de MeONa en metanol para ajustar a pH=10. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el 4-cloro-1-(dimetoximetil)-2-(trifluorometil)benceno **18** (3,20 g, 12,6 mmol, 63%).

Etapa 2. Preparación de 4-(4-(dimetoximetil)-3-(trifluorometil)fenil)morfolina (**19**).



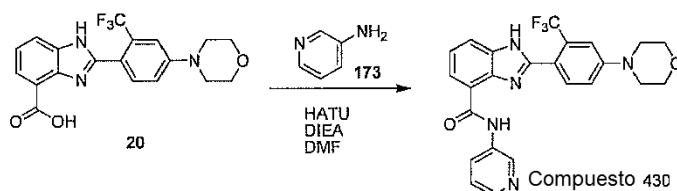
10 Una mezcla de 4-cloro-1-(dimetoximetil)-2-(trifluorometil)benceno (**18**; 3,20 g, 12,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,30 g, 0,33 mmol), *t*-BuOK (3,50 g, 31,2 mmol) y morfolina (**48**; 1,09 g, 12,6 mmol) en tolueno anhidro (50 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 12 h en atmósfera inerte de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1) para dar la 4-(4-(dimetoximetil)-3-(trifluorometil)fenil)morfolina **19** (0,40 g, 10,4%).

Etapa 3. Preparación de ácido 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**20**).



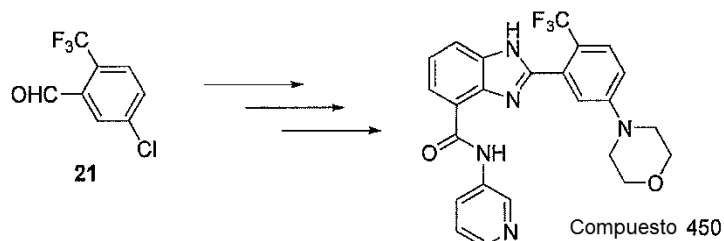
15 Una mezcla de 4-(4-(dimetoximetil)-3-(trifluorometil)fenil)morfolina (**19**; 0,40 g, 1,31 mmol), ácido 2,3-diaminobenzóico (**1**; 0,20 g, 1,31 mmol), Na₂S₂O₅ (0,33 g, 1,74 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 110°C (baño de aceite) durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró; la torta de filtración se lavó con agua (3×10 ml) y se secó para dar el ácido 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **20** (0,37 g, 72%) en forma de un sólido gris.

20 Etapa 4. Preparación de 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 430).



25 Una mezcla de ácido 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**20**; 157 mg, 0,40 mmol), HATU (304 mg, 0,80 mmol), DIEA (207 mg, 1,60 mmol) y 3-aminopiridina (**173**; 37 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar la 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 430) (64 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI) calculado para C₂₄H₂₀F₃N₅O₂: 467,16; encontrado: 468 [M+H].

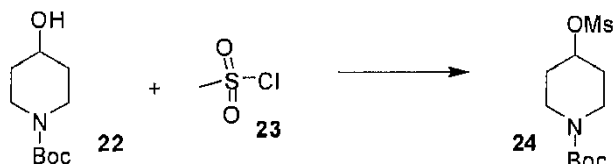
30 Ejemplo 11. Preparación de 2-(5-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 450).



Se usó el mismo procedimiento general indicado en el ejemplo 10 antes, para preparar la 2-(4-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida, excepto que se usó 5-cloro-2-(trifluorometil)benzaldehído **21** como material de partida para producir 2-(5-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 450). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$: 467,16; encontrado: 468 [M+H].

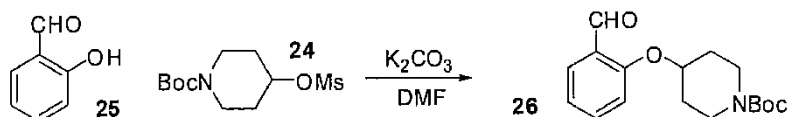
Ejemplo 12. Síntesis de 2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 428).

Etapas 1) Preparación de 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**24**).



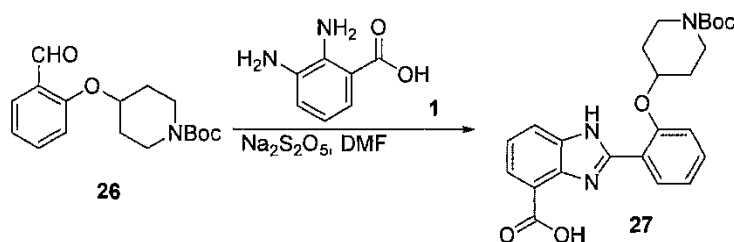
A una disolución de N-Boc-4-hidroxipiperidina (**22**; 25 g, 124 mmol) y Et_3N (20,7 ml) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonylo **23** en CH_2Cl_2 (20 ml) en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 y se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **24** (45 g, rendimiento bruto: >100%). Este material después se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2) Preparación de 4-(2-formilfenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**26**).



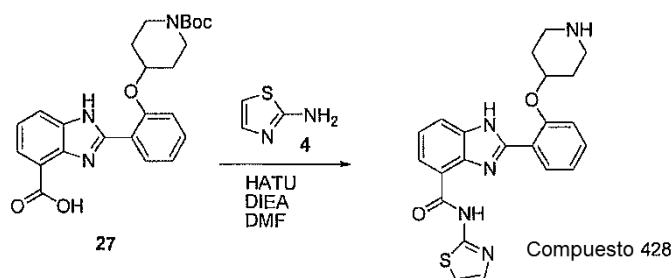
Una mezcla que contenía 2-hidroxibenzaldehído (**25**; 4,2 g, 34,5 mmol), 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**24**; 15,0 g, ~41 mmol), K_2CO_3 (7,15 g, 51,7 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (500 mg, cat) en DMF (100 ml) se agitó a 70-80°C durante 18 h. El disolvente DMF se separó por concentración a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (pentano/EtOAc = 1:10) para dar el 4-(2-formilfenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **26** en forma de un aceite amarillo (2,89 g, 27%).

Etapas 3) Preparación de ácido 2-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**27**).



Se usó el mismo procedimiento general indicado antes para preparar derivados de bencimidazol, usando el ácido 2,3-diaminobenzoico **1** y el 4-(2-formilfenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **26** para producir el ácido 2-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **27**. MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_5$: 437,20; encontrado: 438 [M+H].

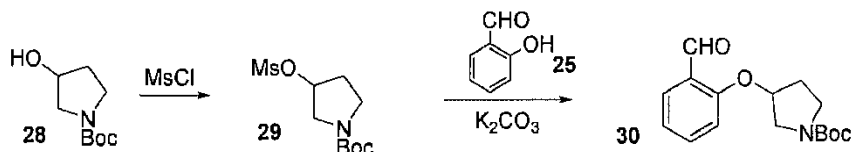
Etapa 4) Preparación de 2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 428).



5 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida indicado antes, usando el ácido 2-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **27** y el 2-aminotiazol **4** como materiales de partida. El producto de acoplamiento de amida bruto resultante (0,2 mmol) se trató con 4 ml de TFA al 25% en CH_2Cl_2 y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo acuoso que estaba tamponado con TFA al 0,1% TFA para dar la 2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 428). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 419,14; encontrado: 420 [M+H].

Ejemplo 13. Síntesis de 2-(2-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 459).

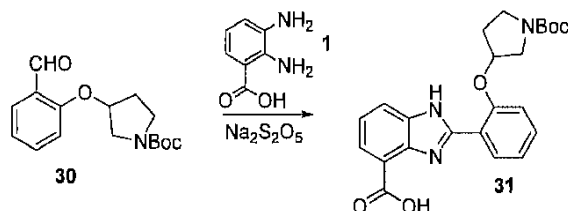
Etapa 1) Preparación de 3-(2-formilfenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**30**).



15 A una disolución de N-Boc-3-hidroxipirrolidina (**28**; 2 g, 10,7 mmol) y Et_3N (2,2 ml, 16,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (1,84 g, 2,52 ml, 16,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar la N-Boc-3-(metilsulfonilo)pirrolidina **29** (2,6 g, 92%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Se agitó 2-hidroxibenzaldehído (**25**; 1,2 g, 9,8 mmol), N-Boc-3-(metilsulfonilo)pirrolidina (**29**; 2,6 g, 9,8 mmol), K_2CO_3 (2,0 g, 14,7 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (300 mg, cat) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 70-80°C durante 18 h. La DMF se separó por concentración a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (pentano:EtOAc = 1:10) para dar 676 mg de 3-(2-formilfenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo **30** en forma de un aceite (rendimiento: 23%).

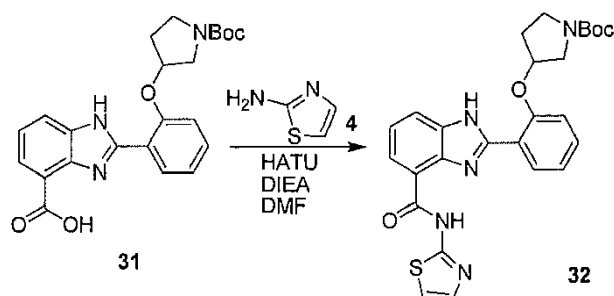
Etapa 2) Preparación de ácido 2-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**31**).



30 Una mezcla de ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 350 mg, 2,3 mmol), 3-(2-formilfenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**30**; 670 mg, 2,3 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (568 mg, 1,3 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se agitó durante 1 h, se filtró y se lavó con agua. La torta de filtración se secó a vacío para dar 822 mg del compuesto del título **31** (84%). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$: 423,18; encontrado: 424 [M+H].

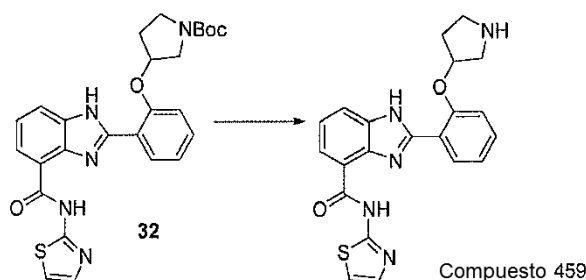
35

Etapa 3) Preparación de 3-(2-(4-(tiazol-2-ilcarbamoi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (32).



5 A una disolución de ácido 2-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**31**; 150 mg, 0,36 mmol), tiazol-2-amina (**4**; 35,5 mg, 0,36 mmol), y HATU (202 mg, 0,53 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (137 mg, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluyó con agua (20 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y después se purificó por cromatografía en columna para dar 85 mg del compuesto del título **32** (rendimiento: 48%). MS (ESI) calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_4S$: 505,18; encontrado: 506 [M+H].

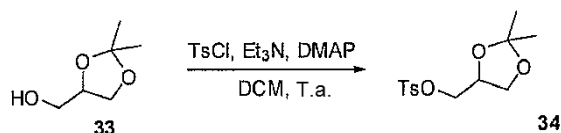
10 Etapa 4) Preparación de 2-(2-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 459).



15 Una disolución de 3-(2-(4-(tiazol-2-ilcarbamoi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo **32** en 8 ml de HCl/MeOH 4 M se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó metanol para dar 72 mg de 2-(2-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 459) (rendimiento: 96%). MS (ESI) calculado para $C_{21}H_{19}N_5O_2S$: 405,13; encontrado: 406 [M+H].

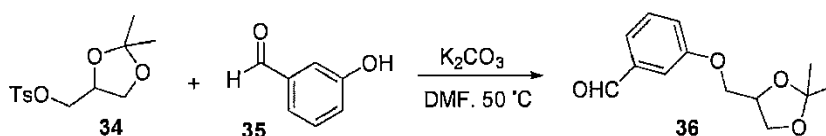
Ejemplo 14. Preparación de 2-(3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 324).

20 Etapa 1) Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (34)



25 Se recogió (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**33**; 7,56 mmol, 1,0 g) en 20 ml de diclorometano. Después se añadió trietilamina (26,46 mmol, 3,687 ml), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (15,12 mmol, 2,88 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante **34** se usó para la siguiente etapa sin más purificación (rendimiento bruto 89%).

Etapa 2) Preparación de 2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (36).

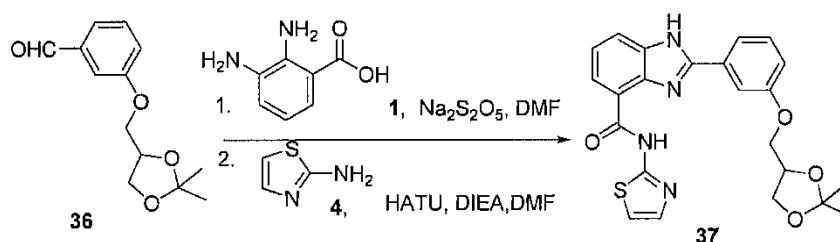


30

A una disolución de 4-metilbencenosulfonato de ((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo) **(34)**; 4,02 mmol, 1,15 g) y 3-hidroxibenzaldehído **(35)**; 4,824 mmol, 0,614 g) en 20 ml de dimetilformamida se añadió carbonato potásico (10,05 mmol, 1,39 g). La reacción se agitó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (pentanos/EtOAc). El producto deseado **36** se obtuvo con 84% de rendimiento.

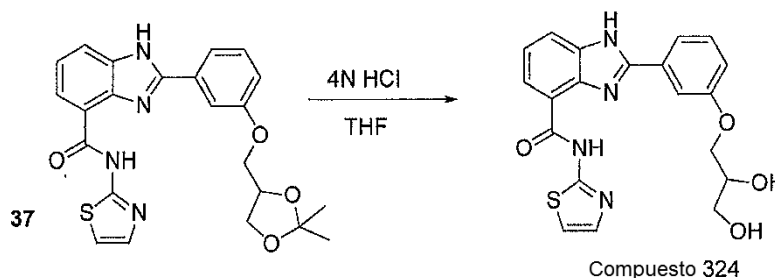
5

Etapa 3) Preparación de 2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**37**).



10 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes para preparar bencimidazoles usando ácido 2,3-diaminobenzoico para preparar la 2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida **37**. MS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 450,14; encontrado: 451 [M+H].

Etapa 4) Preparación de 2-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto **324**).



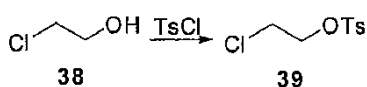
15

A una disolución de 2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**37**; 50 mg, 0,111 mmol) en THF se añadió gota a gota HCl 4 N hasta observar precipitación. El precipitado se recogió por filtración a vacío y se lavó con etanol anhidro. El producto (compuesto **324**) se secó durante la noche a vacío. (El producto era de color amarillento pálido y el rendimiento = 86%). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 410,10; encontrado: 411 [M+H].

20

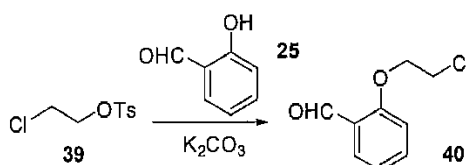
Ejemplo 15. Preparación de 2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto **482**).

Etapa 1) Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-cloroetilo (**39**).



25 En un experimento típico, se añadió lentamente cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl, 70,5 g, 0,37 mol) a una disolución de 2-cloroetanol (**38**; 25,0 g, 0,31 mol) en piridina (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 18 h. Se añadió agua helada (300 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (3 x 100 ml), agua (100 ml x 3), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el 4-metilbencenosulfonato de 2-cloroetilo **39** (64,3 g, 88 %).

30 Etapa 2) Preparación de 2-(2-cloroetoxi)benzaldehído (**40**).

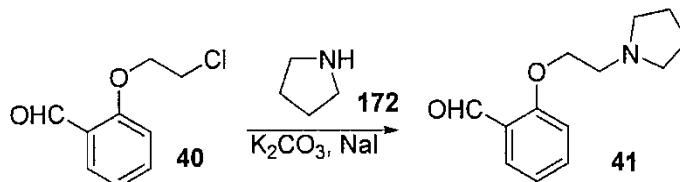


Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-cloroetilo (**39**; 27,0 g, 0,115 mol), 2-hidroxibenzaldehído (**25**; 14,0 g,

0,115 mol) y K_2CO_3 (31,7 g, 0,23 mol) en DMF (100 ml) se agitó a 45°C durante 12 h. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 × 50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1) para dar el 2-(2-cloroetoxi)benzaldehído **40** (16,8 g, 0,091 mol, 79%) en forma de un sólido amarillo pálido.

5

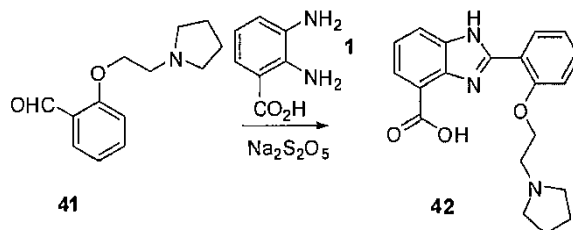
Etapas 3) Preparación de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído (**41**).



Una disolución de 2-(2-cloroetoxi)benzaldehído (**40**; 2,5 g, 13,5 mmol), pirrolidina (**172**; 1,9 g, 26,8 mmol), K_2CO_3 (3,8 g, 27,2 mmol) y NaI (0,6 g, 4,2 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 80°C durante 12 h. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (diclorometano: metanol = 100:1) para dar el 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído **41** (1,63 g, 7,43 mmol, 55%) en forma de un sólido amarillo pálido.

10

Etapas 4) Preparación de ácido 2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**42**).

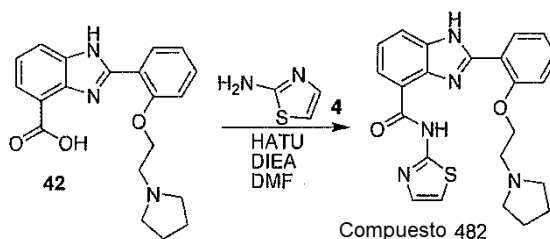


15

Una mezcla de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído (**41**; 1,6 g, 7,3 mmol), ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 1,10 g, 7,3 mmol), $Na_2S_2O_5$ (2,0 g, 11,0 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 95°C (baño de aceite) durante 18 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se filtró. Los sólidos se lavaron con diclorometano/metanol (50 ml, v/v=5/1) y se secaron para dar el ácido 2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **42** (1,80 g, 5,1 mmol, 70%) en forma de un sólido marrón.

20

Etapas 5) Preparación de 2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 482).



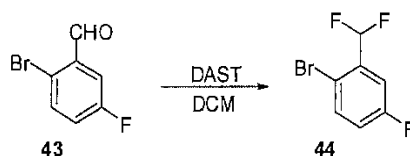
25

Una mezcla de ácido 2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**42**; 0,30 g, 0,85 mmol), HATU (0,42 g, 1,1 mmol), DIPEA (0,22 g, 1,7 mmol) y 2-aminotiazol (**4**; 0,17 g, 1,7 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 50°C durante 14 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtración se purificó por cromatografía (diclorometano:metanol:amoniaco= 60:1:0,3) para dar la 2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 482) (70 mg, 0,16 mmol, 18,8 %) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_2S$: 433,16; encontrado: 434 [M+H].

30

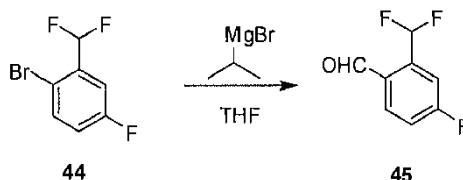
Ejemplo 16. Síntesis de ácido 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (Compuesto 559).

Etapa 1) Preparación de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno (**44**).



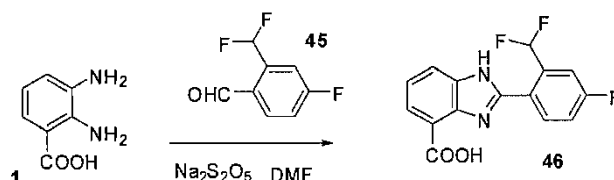
5 A una disolución de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (**43**; 10 g, 43,5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió una disolución de trifluoruro de (dietilamino)azufre ("DAST", 10,5 g, 65,2 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C . La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió lentamente en disolución acuosa de NaHCO_3 y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por destilación a vacío para dar el 1-bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno **44** (7,9 g, 71,3%).

10 Etapa 2) Preparación de 2-(difluorometil)-4-fluorobenzaldehído (**46**).



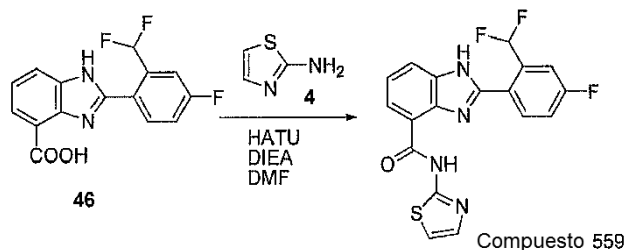
15 Se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (30 ml, 1 M en THF, 30 mmol) a una disolución enfriada con hielo de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno (**44**; 6 g, 26,7 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 horas. Se añadió dimetilformamida (3,5 ml, 45,2 mmol) y la reacción se agita durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el 2-(difluorometil)-4-fluorobenzaldehído **45** (3,2 g, 68,5%).

Etapa 3) Preparación de ácido 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**46**).



20 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes para la preparación de bencimidazol, usando 2-(difluorometil)-4-fluorobenzaldehído **45** y ácido 2,3-diaminobenzoico **1** como los materiales de partida para dar el ácido 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **46**. MS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 306,6; encontrado: 307 [M+H].

25 Etapa 4) Preparación de 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-N-(tiazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 559).

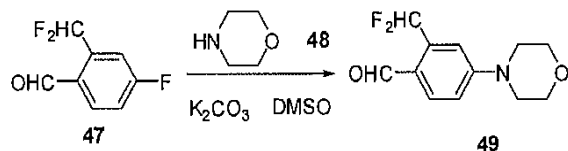


Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida indicado antes, para preparar la 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-N-(tiazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 559). MS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$: 388,06; encontrado: 389 [M+H].

30

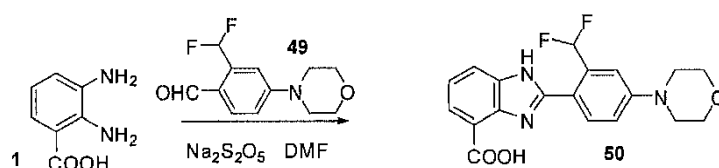
Ejemplo 17. Síntesis de 2-(2-(difluorometil)-4-morfolinofenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 551).

Etapa 1) Preparación de 2-(difluorometil)-4-morfolinobenzaldehído (49).



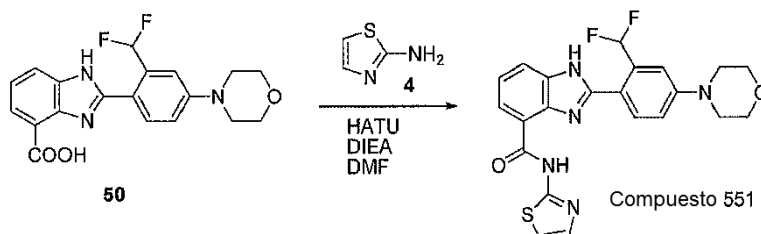
- 5 Una mezcla que contenía 2-(difluorometil)-4-fluorobenzaldehído (**47**; 3,50 g, 20,1 mmol), morfolina (**48**; 1,9 g, 22,1 mmol) y K_2CO_3 (5,5 g, 40,2 mmol) en 50 ml de DMSO se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar el 2-(difluorometil)-4-morfolinobenzaldehído **49** (2,5 g, 52%).

Etapa 2) Preparación de ácido 2-(2-(difluorometil)-4-morfolinofenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (50).



- 10 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes para la preparación de bencimidazol usando el 2-(difluorometil)-4-morfolinobenzaldehído **49** y ácido 2,3-diaminobenzóico **1** como los materiales de partida para preparar el ácido 2-(2-(difluorometil)-4-morfolinofenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**50**). MS (ESI) calculado para $C_{19}H_{17}F_2N_3O_3$: 373,12; encontrado: 374 [M+H].

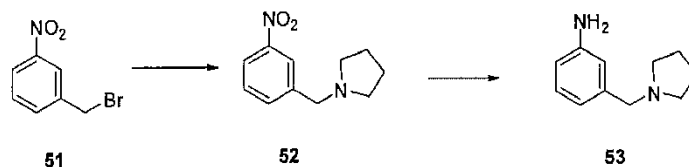
- 15 Etapa 3) Preparación de 2-(2-(difluorometil)-4-morfolinofenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 551).



- 20 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida indicado antes, para preparar la 2-(2-(difluorometil)-4-morfolinofenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 551). MS (ESI) calculado para $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2S$: 455,12; encontrado: 456 [M+H].

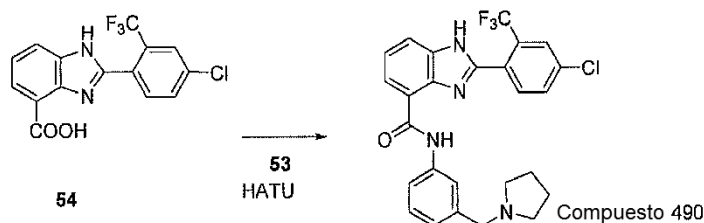
Ejemplo 18. Síntesis de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 490).

Etapa 1) Preparación de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (53).



- 25 Se recogió el 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (**51**; 5 g, 23,1 mmol) en 100 ml de THF anhidro junto con pirrolidina (2,3 ml, 27,72 mmol) y K_2CO_3 (4,8 g, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar la 1-(3-nitrobencil)pirrolidina **52**. Este material **52** se recogió en 100 ml de EtOH absoluto y se añadió Pd sobre C al 10% (300 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 18 h. Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,81 g de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina **53** (70%).
- 30

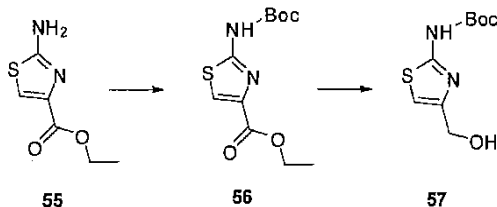
Etapa 2) Preparación de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 490).



5 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida indicado antes, para preparar la 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 490) a partir del ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **54** y 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina **53**. MS (ESI) calculado para $C_{26}H_{22}ClF_3N_4O$: 498,14; encontrado: 499 [M+H].

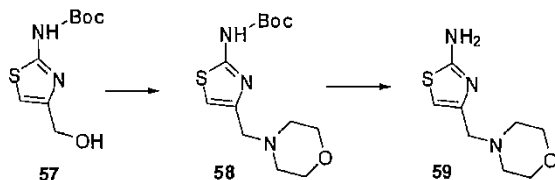
Ejemplo 19. Síntesis de 2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(morfolinometil)tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 681).

10 Etapa 1) Preparación de 4-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (**57**).



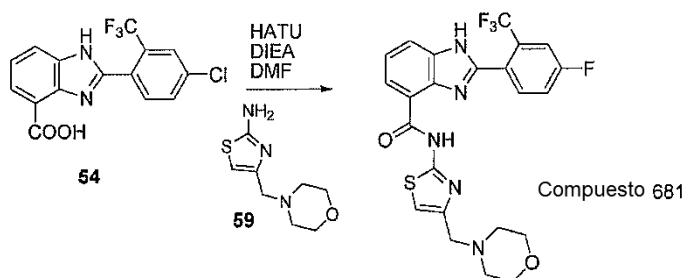
15 Se recogió 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (**55**; 10,0 g, 58,1 mmol) en 150 ml de THF anhidro junto con carbonato de di-terc-butilo (BOC_2O , 12,67 g, 58,1 mmol) junto con 10 mg de 4-(dimetil)aminopiridina (DMAP). La mezcla de reacción se agitó a $50^\circ C$ durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. Después se concentró a presión reducida para obtener un aceite espeso. Se añadió pentano y los materiales cristalinos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 10,5 g de 2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo **56**. Este material **56** (10,5 g, 38,5 mmol) se disolvió en 300 ml de THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo seco-acetonitrilo. Después se añadió una disolución de Super Hydride™ 1 M en THF (85 ml) a lo largo de un periodo de 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a $-45^\circ C$ durante 2 h. Después se añadió otra porción de Super Hydride™ 1 M en THF (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a $-45^\circ C$. La reacción se inactivó a $-45^\circ C$ por la adición de 50 ml de salmuera. Tras calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar 6,39 g de 4-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo **57** (72%).

Etapa 2) Preparación de 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina (**59**).



30 Se recogió el 4-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (**57**; 2,0 g, 8,7 mmol) en 25 ml de CH_2Cl_2 junto con Et_3N (1,82 ml, 13,05 mmol) y se enfrió a $0^\circ C$. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,85 ml, 10,88 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 60 min. Después se añadió morfolina (**48**; 3,0 ml, 35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa diluida de $NaHCO_3$, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Este material se purificó filtrándolo a través de una columna corta de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar 1,88 g de 4-(morfolinometil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo **58**. El grupo Boc se eliminó por tratamiento del 4-(morfolinometil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo **58** con 20 ml de TFA al 25% en CH_2Cl_2 durante 18 h a temperatura ambiente. Después de separar todo el disolvente por concentración y secado con alto vacío, el residuo resultante se trató con una mezcla de pentano/EtOAc para dar 2,17 g de 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina **59** en forma de un sólido blanco.

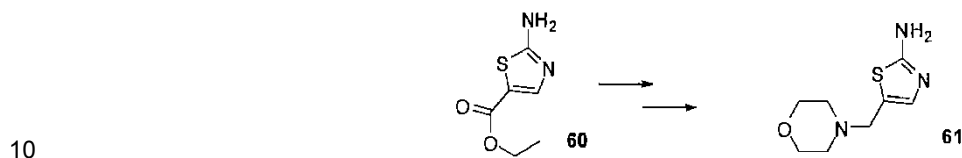
Etapa 3) Preparación de 2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(morfolinometil)tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 681).



5 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida, para preparar la 2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(morfolinometil)tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 681). MS (ESI) calculado para $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_2S$: 521,09; encontrado: 522 [M+H].

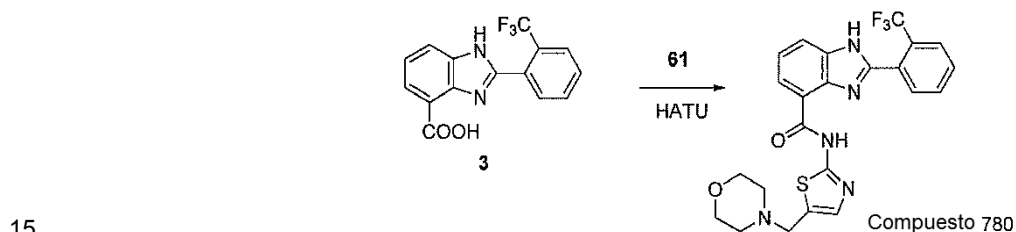
Ejemplo 20. Síntesis de N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 780).

Etapa 1) Preparación de 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina (61).



La 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina **61** se preparó usando la misma secuencia sintética indicada antes para la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina usando 2-amintiazol-5-carboxilato de etilo **60** como el material de partida.

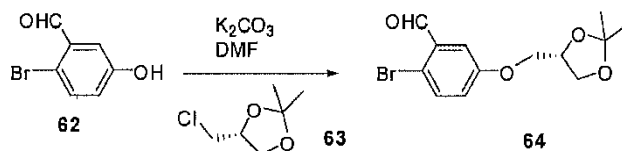
Etapa 2) Preparación de N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 780).



15 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida indicado antes para preparar la N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 780) a partir del ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **3** y la 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina **61**. MS (ESI) calculado para $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S$: 487,13; encontrado: 488 [M+H].

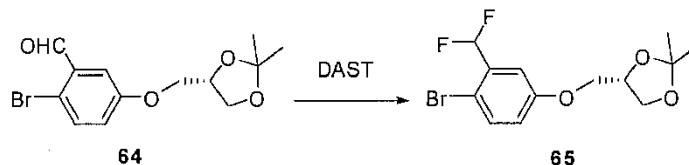
20 Ejemplo 21. Síntesis de (R)-2-(2-(difluorometil)-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 556).

Etapa 1) Preparación de (S)-2-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzaldehído (64).



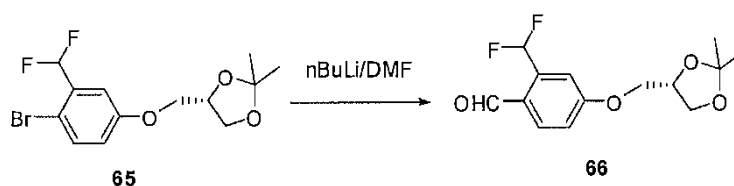
25 A una disolución de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (**62**; 5 g, 0,025 mol) en DMF (100 ml) se añadió (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**63**; 4,87 g, 0,032 mol) y K_2CO_3 (7,0 g, 0,05 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 150°C durante 10 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/EtOAc=10:1 para dar el producto deseado, en concreto el (S)-2-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzaldehído **64** (4,1 g, 56%).

Etapa 2) Preparación de (S)-4-((4-bromo-3-(difluorometil)fenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (65).



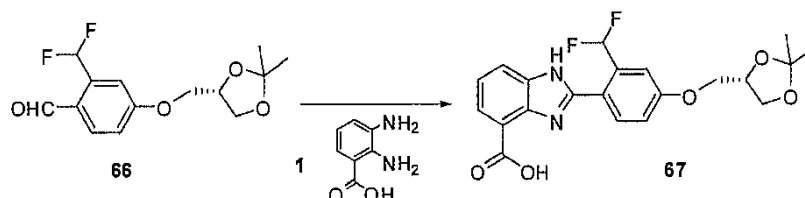
A una disolución de DAST (3,04 g, 0,019 mol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota una disolución de (S)-2-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzaldehído (**64**; 4,0 g, 0,013 mol) en 8 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (éter de petróleo/EtOAc=5:1) proporcionó el (S)-4-((4-bromo-3-(difluorometil)fenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano **65** (3,3 g, 75%).

Etapa 3) Preparación de (S)-2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzaldehído (66).



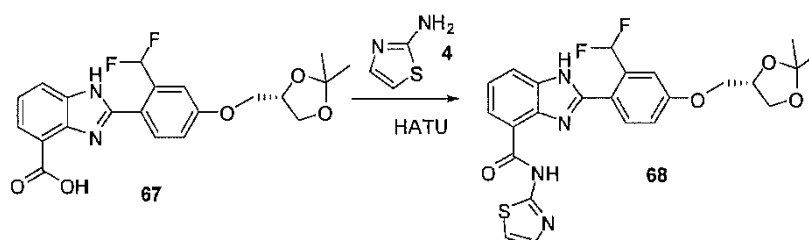
A una disolución de (S)-4-((4-bromo-3-(difluorometil)fenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**65**; 3 g, 0,089 mol) en THF (30 ml) se añadió n-BuLi (disolución 2,5 M en hexano, 3,9 ml, 0,097 mol) a -78°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se añadió gota a gota DMF (0,929 g, 0,103 mol). Después de agitar a -78°C durante 20 min adicionales, se añadió disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (3×15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/EtOAc=5:1) para dar el compuesto del título, en concreto el (S)-2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzaldehído **66** (1,83 g, 72%).

Etapa 4) Preparación de ácido (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (67).



A una disolución de (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzaldehído (**66**; 1,83 g, 6,40 mmol) en DMF (150 ml) se añadió ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 0,97 g, 6,40 mmol), y Na₂S₂O₅ (1,82 g, 9,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 18 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el ácido (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **67** en forma de un sólido amarillo oscuro (0,84 g, 51%). MS (ESI) calculado para C₂₁H₂₀F₂N₅O₅: 418,13; encontrado: 419 [M+H].

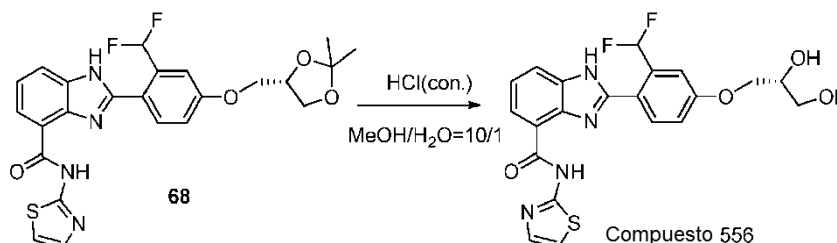
Etapa 5) Preparación de (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(3H-pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (68).



El ácido (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**67**; 100 mg, 0,239 mmol) se recogió en 10 ml de DMF junto con 2-aminotiazol (**4**; 28,7 mg, 0,289 mmol), HATU (181,7 mg, 0,478 mmol) y DIEA (61,8 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 12 h y después se diluyó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron. La purificación por cromatografía (EtOAc/hexano = 2:1) dio la (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida **68** (77 mg, 65%). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_4S$: 500,13; encontrado: 501 [M+H].

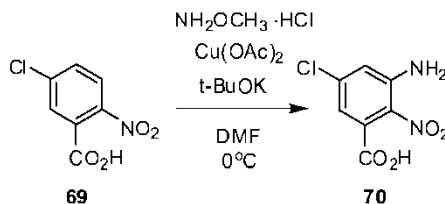
- 5 Etapa 6) Preparación de (R)-2-(2-(difluorometil)-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 556).



- 10 A una disolución de (S)-2-(2-(difluorometil)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**68**; 80 mg, 0,160 mmol) en MeOH (10ml) se añadió HCl concentrado (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió suficiente NaOH 1 N para ajustar a pH=8-9. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía (éter de petróleo/ EtOAc=2:1) dio la (R)-2-(2-(difluorometil)-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 556) (67 mg, 91%). MS (ESI) calculado para $C_{21}H_{18}F_2N_4O_4S$:

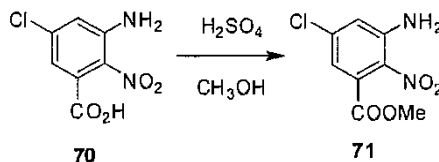
- 15 Ejemplo 22. Síntesis de 6-morfolino-N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 628).

Etapa 1) Preparación de ácido 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoico (77).



- 20 A una mezcla de terc-butóxido potásico (38,9 g, 0,347 mol) y acetato de cobre(II) monohidrato (0,9 g, 4,96 mmol) en DMF (160 ml) se añadió una disolución de hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (8,3 g, 99,3 mmol) y ácido 3-cloro-6-nitrobenzoico (**69**; 10 g, 49,6 mmol) en DMF (160 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 3 h. Después se inactivó con agua, se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con disolución acuosa de NaOH al 10%. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl concentrado hasta un pH = 3 y después se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoico **70** (6,5 g, 60,5%) en forma de un sólido rojo marrón.

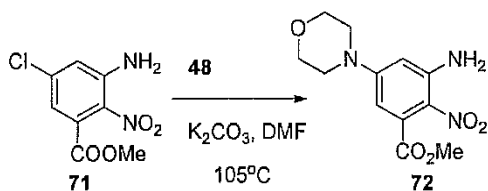
Etapa 2) Preparación de 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (71).



- 30 Se añadió H_2SO_4 concentrado (1,5 ml) a una mezcla de ácido 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoico (**70**; 3,5 g, 16,2 mmol) en MeOH (120 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 3 días. Después se neutralizó con disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo **71** (3,3g, 88,5%) en forma de un sólido amarillo.

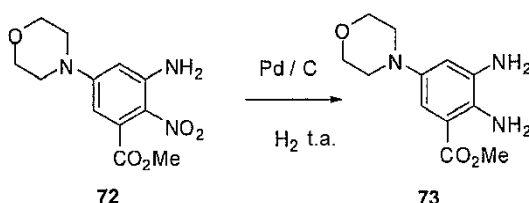
35

Eta 3) Preparación de 3-amino-5-morfolino-2-nitrobenzoato de metilo (**72**).



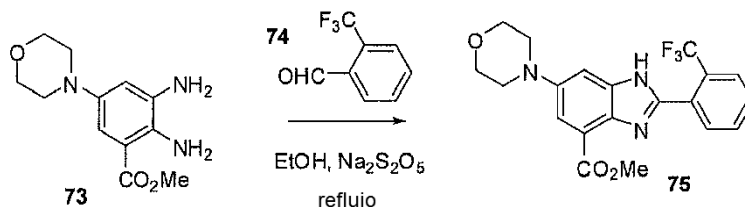
5 A una disolución de 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (**71**; 3,3 g, 14,35 mmol) en DMF (66 ml) se añadió morfolina (**48**; 7,12 g, 81,78 mmol) y K_2CO_3 (11,28 g, 81,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a $105^\circ C$ durante 4h. Después se filtró, se diluyó con agua (500 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna dio el 3-amino-5-morfolino-2-nitrobenzoato de metilo **72** (2,1 g, 52,1%) en forma de un sólido amarillo-marrón.

Eta 4) Preparación de éster metílico del ácido 2,3-diamino-5-morfolin-4-il-benzoico (**73**).



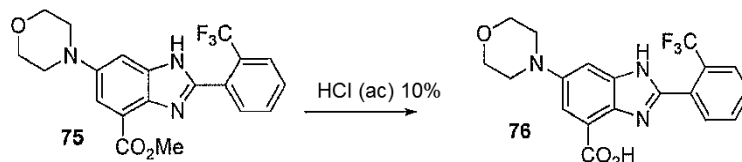
10 Una disolución de 3-amino-5-morfolino-2-nitrobenzoato de metilo (**72**; 2,1 g, 7,5 mmol) en EtOH (100 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 5% (200 mg) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el éster metílico del ácido 2,3-diamino-5-morfolin-4-il-benzoico **73** (1,3 g, 69,5%) en forma de un sólido amarillo-marrón.

15 Eta 5) Preparación de éster metílico del ácido 6-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (**75**).



20 A una mezcla de éster metílico del ácido 2,3-diamino-5-morfolin-4-il-benzoico (**73**; 600 mg, 2,39 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió metabisulfito sódico (373 mg, 1,96 mmol), H_2O (2 ml) y 2-trifluorometilbenzaldehído (**74**; 990 mg, 5,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el éster metílico del ácido 6-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico **75** (670 mg, 69,2%) en forma de un sólido amarillo.

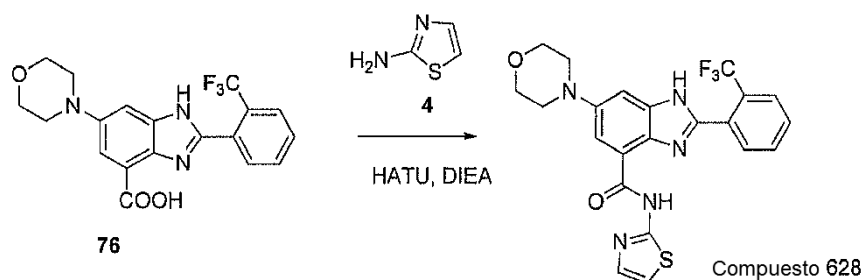
Eta 6) Preparación de ácido 6-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (**76**).



25 Una mezcla que contenía éster metílico del ácido 6-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico (**75**; 670 mg, 1,65 mmol) en $NaOH$ 1 M (27 ml) se agitó a $70^\circ C$ durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso al 10%. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el ácido 6-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico **76** (600 mg, 93%) en forma de un sólido amarillo pálido.

30

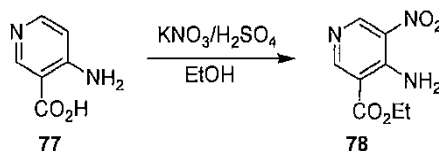
Etapa 7) Preparación de 6-morfolino-N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 628).



5 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la 6-morfolino-N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 628) a partir del ácido 6-morfolino-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico **76** y el 2-aminotiazol **4**. MS (ESI) calculado para $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2S$: 473,11; encontrado: 474 [M+H].

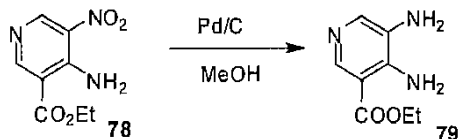
Ejemplo 23. Preparación de N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida (Compuesto 341).

10 Etapa 1) Preparación de éster etílico del ácido 4-amino-5-nitro-nicotínico (**78**).



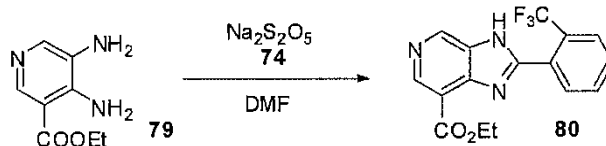
15 Se añadió nitrato potásico (20,5 g, 200 mmol) a una disolución enfriada con hielo de ácido 4-aminopiridina-3-carboxílico (**77**; 27,6 g, 200 mmol) en 200 ml de H_2SO_4 concentrado. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después a 75°C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió etanol (540 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 18 h y después se añadió lentamente a una disolución de acetato potásico enfriada con hielo (800 g en 1500 ml de H_2O). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el éster etílico del ácido 4-amino-5-nitro-nicotínico **78** (14,6 g, 35%).

Etapa 2) Preparación de éster etílico del ácido 4,5-diamino-nicotínico (**79**).



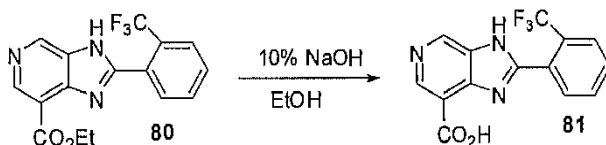
20 Una mezcla que contenía éster etílico del ácido 4-amino-5-nitro-nicotínico (**78**; 15 g, 0,071 mol) y Pd/C al 10% (500 mg) en MeOH (500 ml) se agitó en 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el éster etílico del ácido 4,5-diamino-nicotínico **79** (10 g, 80%).

25 Etapa 3) Preparación de éster etílico del ácido 2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (**80**):



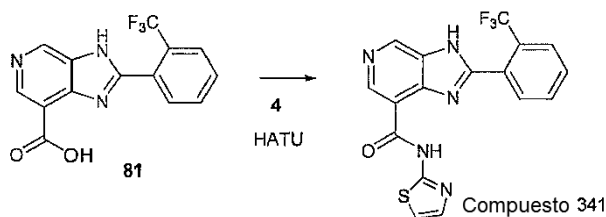
30 Una mezcla que contenía éster etílico del ácido 4,5-diamino-nicotínico (**79**; 1,81 g, 10 mmol), 2-trifluorometilbenzaldehído (1,9 g, 11 mmol), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (9,5 g, 50 mmol) en 50 ml de DMF se agitó a 120°C durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua fría. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para proporcionar el éster etílico del ácido 2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico **80** (2,35 g, 70%).

Etapa 4) Preparación de ácido 2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (81):



El éster etílico del ácido 2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (**80**; 2,35 g, 7 mmol) se recogió en disolución acuosa de NaOH al 10% (40 ml) y etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 30 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 5 N. Los sólidos amarillos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar el ácido 2-(2-trifluorometilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico **81** (1,77 g, 85%).

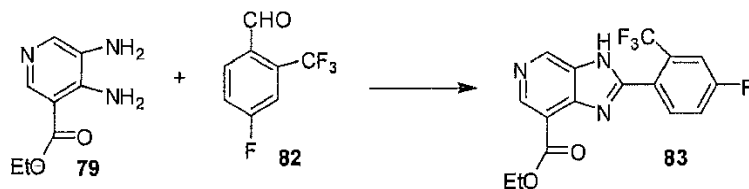
Etapa 5) Preparación de N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida (Compuesto 341).



Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la N-(tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida (Compuesto 341) a partir del ácido 2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico **81** y 2-amiotiazol **4**. MS (ESI) calculado para $C_{17}H_{10}F_3N_5OS$: 389,06; encontrado: 390 [M+H].

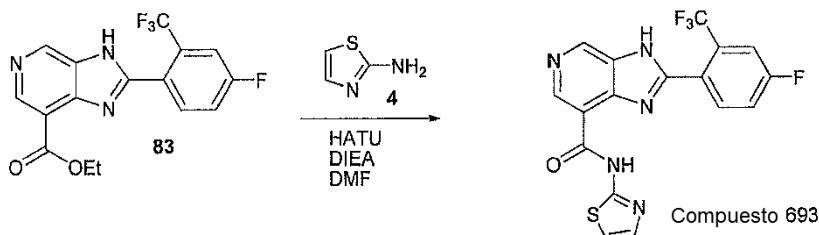
15 Ejemplo 24. Síntesis de tiazol-2-ilamida del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (Compuesto 693).

Etapa 1) Preparación de éster etílico del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (83).



20 Una mezcla que contenía 4,5-diaminonicotinato de etilo (**79**; 0,9 g, 5 mmol) y 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (**82**; 1,0 g, 5,2 mmol) en nitrobenzenceno (50 ml) se agitó a 220°C durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron para dar el éster etílico del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico **83** (600 mg, 39%).

25 Etapa 2) Preparación de tiazol-2-ilamida del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (Compuesto 693).



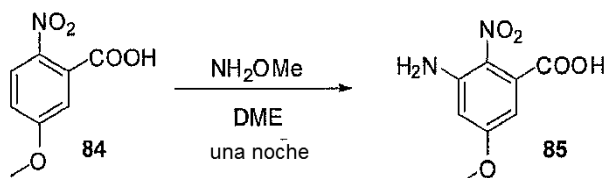
30 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes, para preparar la tiazol-2-ilamida del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (Compuesto 693), usando el éster etílico del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico **83** como el material de partida adecuado. MS (ESI) calculado para $C_{17}H_9F_4N_5OS$: 407,05; encontrado: 408 [M+H].

Ejemplo 25. Síntesis de 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 632).

Etapas 1) Preparación de O-metilhidroxilamina (84).

5 Se trató hidrocloreto de metoxilamina con un exceso de KOH al 50% en un pequeño aparato de destilación de una pieza. La mezcla resultante se calentó a 80°C y se recogió la fracción que destiló a 45-50°C en un matraz receptor que contenía pelets de KOH.

Etapas 2) Preparación de ácido 3-amino-5-metoxi-2-nitrobenzoico (85).



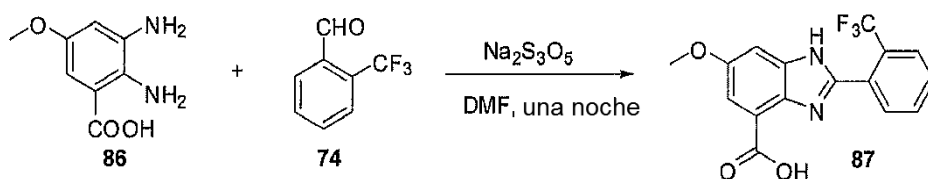
10 Una disolución de o-metilhidroxilamina recién destilada (3,00 g, 53,6 mmol) y ácido 3-amino-5-metoxi-2-nitrobenzoico (**84**; 5,33 g, 27,0 mmol) en DME (100 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de tBuOH (7 eq) y Cu(OAc)₂ (10% en moles) en DME (50 ml) a lo largo de 10 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4-8 horas a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se añadió suficiente HCl concentrado para ajustar a pH = 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía (CHCl₃-MeOH-AcOH = 8:2:0,1) dio el ácido 3-amino-5-metoxi-2-nitrobenzoico en forma de un sólido amarillo oscuro **85** (4,62 g).

Etapas 3) Preparación de ácido 2,3-diamino-5-metoxibenzoico (86).



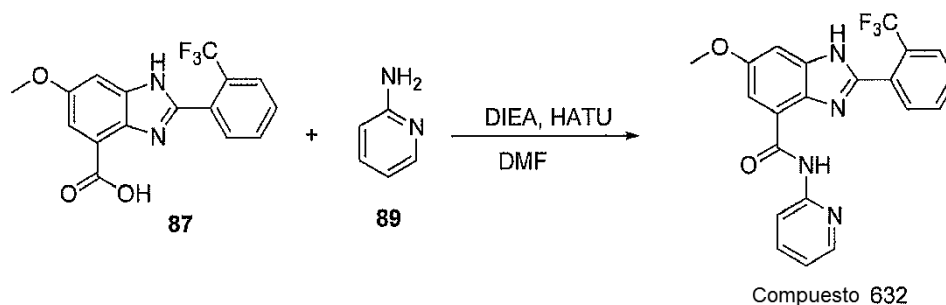
20 Se disolvió ácido 3-amino-5-metoxi-2-nitrobenzoico (**85**; 1,6 g, 7,5 mmol) en metanol (100 ml) y se añadió Pd/C al 10% (300 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el ácido 2,3-diamino-5-metoxibenzoico **86** (0,7 g).

Etapas 4) Preparación de ácido 6-metoxi-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (87).



25 Una mezcla de ácido 2,3-diamino-5-metoxibenzoico **86** (1,1 equiv) y 2-(trifluorometil)benzaldehído **74** (1 equiv) y metabisulfito sódico (3 equiv) en DMF se agitó a temperatura de reflujo durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el ácido 6-metoxi-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **87** en forma de un sólido amarillo oscuro (40%).

Etapa 5) Preparación de 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 632).



5 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 632) a partir de ácido 6-metoxi-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **87** y 2-aminopiridina **89**. MS (ESI) calculado para $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$: 412,11; encontrado: 413 [M+H].

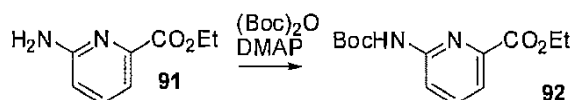
Ejemplo 26. Síntesis de N-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 620).

10 Etapa 1) Preparación de 6-aminopicolinato de etilo (**91**).



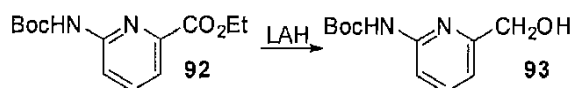
15 A una disolución de ácido 2-amino-6-piridinacarboxílico (**90**; 6,0 g, 43,5 mmol) en etanol (150 ml) se añadió $SOCl_2$ (12,0 g, 101 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 para ajustar a pH = 9. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió diclorometano (150 ml) al residuo resultante. La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el 6-aminopicolinato de etilo **91** (5,5 g, 76%).

Etapa 2) Preparación de 6-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (**92**).



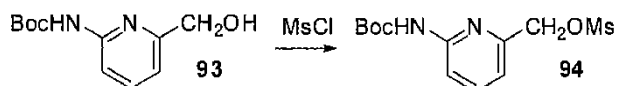
20 A una disolución de 6-aminopicolinato de etilo (**91**; 5,5 g, 33 mmol) en *t*-BuOH (120 ml) y acetona (40 ml) se añadió DMAP (0,08 g, 0,66 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (10,8 g, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se separó por concentración a presión reducida y se añadió una mezcla de hexano/diclorometano (180 ml, 3:1). La mezcla resultante se enfrió a -20°C durante 2 h. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el 6-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo **92** (11,0 g, 91%).

Etapa 3) Preparación de 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**93**).



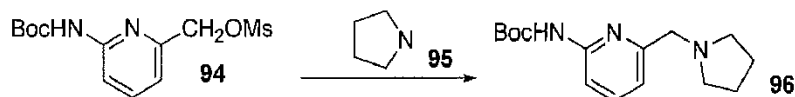
30 A una disolución agitada de 6-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (**92**; 11,0 g, 33 mmol) en THF (120 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió $LiAlH_4$ (3,80 g, 100 mmol) en THF (60 ml) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se inactivó con cuidado por la adición de agua (2,0 ml) y disolución de NaOH al 10% (4,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para dar el 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo **93** (3,0 g, 41%).

35 Etapa 4) Preparación de metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (**94**).



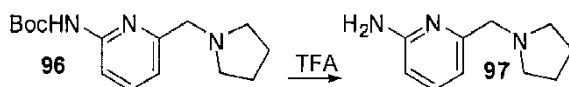
- 5 A una disolución de 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**93**; 3,0 g, 13,4 mmol) y DIPEA (5,0 g, 40 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió MsCl (2,0 g, 17,4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3×60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un rendimiento esencialmente cuantitativo del metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo **94**.

Etapa 5) Preparación de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**96**).



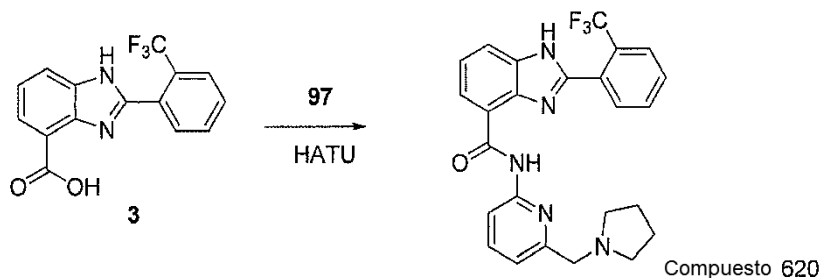
- 10 Una mezcla que contenía metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (**94**; 1,30 g, 3,2 mmol), pirrolidina (**95**; 0,46 g, 6,4 mmol) y K₂CO₃ (1,30 g, 9,6 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se concentró a presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo **96** (0,75 g, 2,7 mmol, 62% para dos etapas).

- 15 Etapa 6) Preparación de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina (**97**).



- 20 A una disolución de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**96**; 750 mg, 2,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (4,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ al residuo resultante para ajustar a pH = 9. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina **97** (440 mg, 92%).

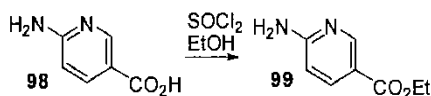
Etapa 7) Preparación de N-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 620).



- 25 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la N-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 620) a partir de ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **3** y 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina **97**. MS (ESI) calculado para C₂₅H₂₂F₃N₅O: 465,18; encontrado: 466 [M+H].

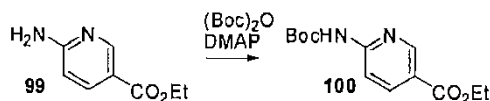
- 30 Ejemplo 27. Síntesis de N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 621).

Etapa 1) Preparación de 6-aminonicotinato de etilo (**99**).



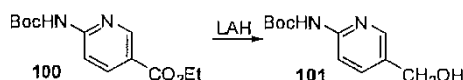
- 35 A una disolución de ácido 2-amino-5-piridinacarboxílico (**98**; 5,0 g, 36,2 mmol) en etanol (100 ml) se añadió SOCl₂ (8,6 g, 72,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ a la mezcla de reacción para ajustar a pH = 9. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el 6-aminonicotinato de etilo **99** (5,64 g, 94%).

Etapa 2) Preparación de 6-(terc-butoxicarbonilamino)nicotinato de etilo (**100**).



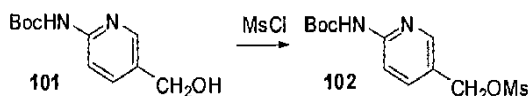
5 A una disolución de 6-aminonicotinato de etilo (**99**; 11,3 g, 68,3 mmol) en *t*-BuOH (120 ml) y acetona (40 ml) se añadió DMAP (0,17 g, 1,37 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (30,0 g, 137 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de hexano/diclorometano (180 ml, 3:1) y la mezcla de reacción se enfrió a -20°C durante 2 h. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el 6-(terc-butoxicarbonilamino)nicotinato de etilo **100** (17,0 g, 68%).

Etapa 3) Preparación de 5-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**101**).



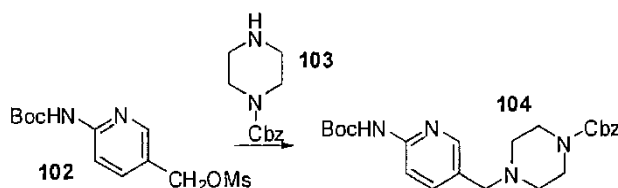
10 A una disolución agitada de 6-(terc-butoxicarbonilamino)nicotinato de etilo (**100**; 10,0 g, 27,3 mmol) en THF (40 ml) se añadió LiAlH₄ (1,92 g, 50,5 mmol) en THF (60 ml) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 6 h. Después la reacción se inactivó por la adición con cuidado de agua (1,0 ml) y disolución de NaOH al 10% (2,0 ml) a 0°C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (diclorometano:metanol = 40:1) para dar el 5-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo **101** (4,50 g, 74%).

Etapa 4) Preparación de metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metilo (**102**).



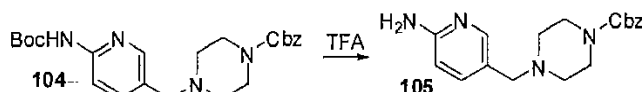
20 A una mezcla que contenía 5-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**101**; 4,5 g, 20,2 mmol) y DIPEA (16,0 g, 121 mmol) en THF (45 ml) se añadió MsCl (6,93 g, 60,5 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla después se lavó con agua (2x5 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) para dar el metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metilo **102** (3,0 g, 61%).

Etapa 5) Preparación de 4-((6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (**104**).



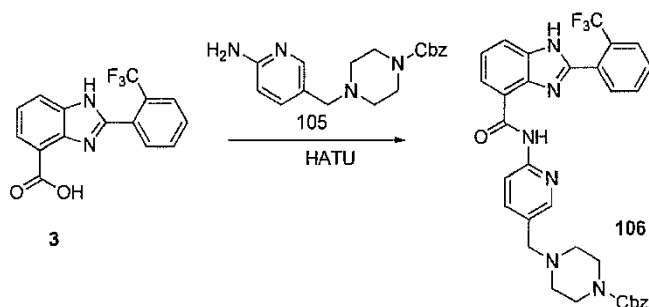
25 Una mezcla de metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metilo (**102**; 1,30 g, 5,4 mmol), piperazina-1-carboxilato de bencilo **103**; (1,42 g, 6,5 mmol), K₂CO₃ (2,30 g, 16,1 mmol) y NaI (0,08 g, 0,54 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron más con agua y se secaron para dar el 4-((6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo **104** (2,20 g, 96%).

Etapa 6) Preparación de 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (**105**).



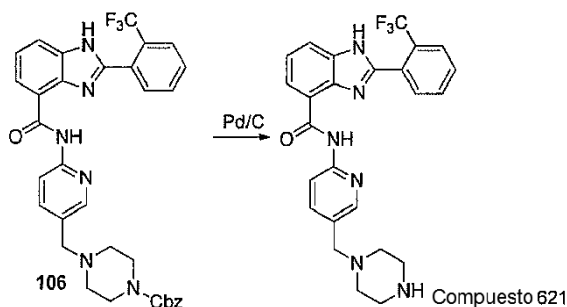
35 A una disolución de 4-((6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (**104**; 2,20 g, 5,20 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3,4 g, 31,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ para ajustar a pH = 9. La mezcla resultante después se extrajo con diclorometano (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo **105** (1,50 g, 89%).

Etapa 7) Preparación de 4-((6-(2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (106).



5 El ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico ácido (**3**; 306 mg, 1,0 mmol) y 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo **105** se sometieron al mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar el 4-((6-(2-(2-(trifluorometil)fenil)-1 H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo **106** (280 mg, 45,6%).

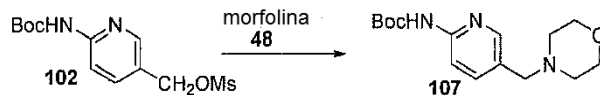
Etapa 8) Preparación de N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 621).



10 A una disolución de 4-((6-(2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (**106**; 280 mg, 0,46 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd/C (0,1 g, 5% sobre carbón). La mezcla de reacción se agitó a 1 atm de H₂ durante 12 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (diclorometano:metanol=5:1) para dar N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 621) (28,0 mg, 13%). MS (ESI) calculado para C₂₅H₂₃F₃N₆O: 480,19; encontrado: 481 [M+H].

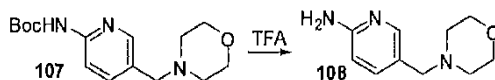
Ejemplo 28. Síntesis de 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 624).

20 Etapa 1) Preparación de 5-(morfolinometil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (107).



25 Una mezcla que contenía metanosulfonato de (6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metilo (**102**; 1,21 g, 5,0 mmol), morfolina (**48**; 1,31 g, 15,0 mmol), K₂CO₃ (2,10 g, 15,0 mmol) y NaI (0,12 g, 0,75 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 80°C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 to 1:1) para dar el 5-(morfolinometil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo **107** (1,40 g, 95%).

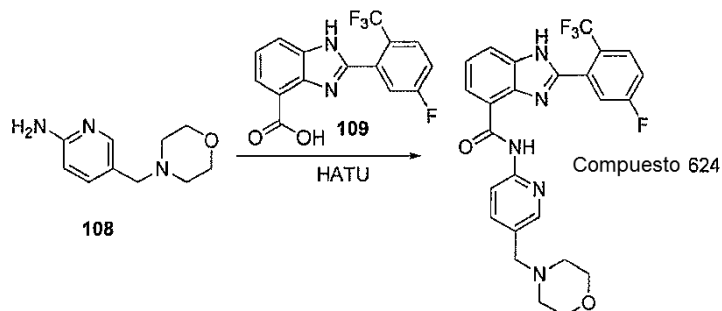
Etapa 2) Preparación de 5-(morfolinometil)piridin-2-amina (108).



30 A una disolución de 5-(morfolinometil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**107**; 1,40 g, 4,77 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (10,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ al residuo

resultante para ajustar a pH = 9. La mezcla se extrajo con diclorometano (3×25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar la 5-(morfolinometil)piridin-2-amina **108** (0,85 g, 92%).

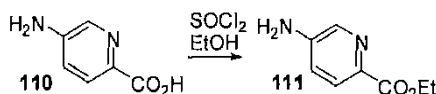
- 5 Etapa 3) Preparación de 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 624).



- 10 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes para preparar la 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 624) a partir de 5-(morfolinometil)piridin-2-amina **108** y ácido 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **109**. MS (ESI) calculado para C₂₅H₂₁F₄N₅O₂: 499,16; encontrado: 500 [M+H].

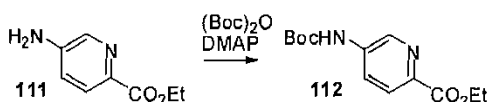
Ejemplo 29. Síntesis de 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 686).

Etapa 1) Preparación de 5-aminopicolinato de etilo (**111**).



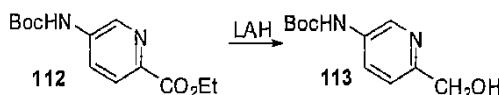
- 15 A una disolución de ácido 5-aminopicolínico (**110**; 8,4 g, 60,8 mmol) en etanol (100 ml) se añadió SOCl₂ (14,5 g, 120 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ para ajustar a pH = 9. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se secaron a presión reducida para dar el 5-aminopicolinato de etilo **111** (7,5 g, 75%).

- 20 Etapa 2) Preparación de 5-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (**112**).



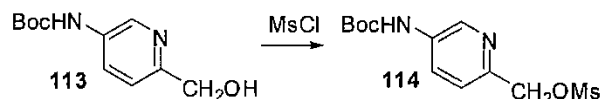
- 25 A una mezcla de 5-aminopicolinato de etilo (**111**; 7,5 g, 45 mmol) en *t*-BuOH (60 ml) y acetona (20 ml) se añadió DMAP (0,10 g, 0,9 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (19,6 g, 90 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Se añadieron hexanos (150 ml) y la mezcla se enfrió a -20°C durante 2 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar el 5-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo **112** (8,9 g, 53%).

Etapa 3) Preparación de 6-(hidroximetil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (**113**).



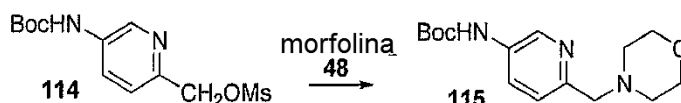
- 30 A una disolución agitada de 5-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (**112**; 8,9 g, 24,0 mmol) en éter etílico (200 ml) se añadió LiAlH₄ (1,80 g, 48 mmol) en éter etílico (100 ml) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 3 h y después se inactivó con cuidado añadiendo agua (1,0 ml) y disolución de NaOH al 10% (2,0 ml). La mezcla se filtró; el filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el 6-(hidroximetil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **113** (4,20 g, 78%).

Etapa 4) Preparación de metanosulfonato de (5-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (**114**).



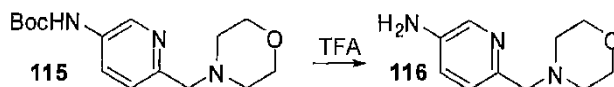
5 A una disolución de 6-(hidroximetil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (**113**; 4,20 g, 18,8 mmol) y DIPEA (7,0 g, 56,4 mmol) en THF (20 ml) se añadió MsCl (2,8 g, 24,4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h y después se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el metanosulfonato de (5-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo **114** (5,50 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 5) Preparación de 6-(morfolinometil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (**115**).



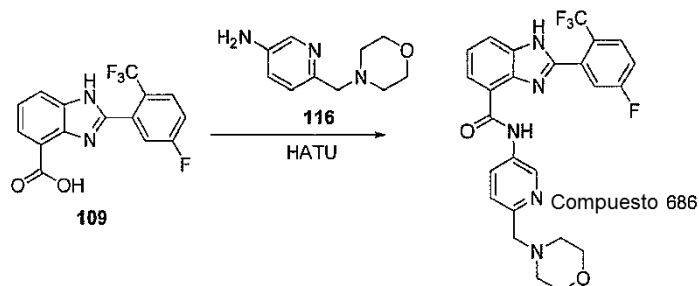
15 Una mezcla que contenía metanosulfonato de (5-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (**114**; 1,70 g), morfolina (**48**; 1,0 g, 11,3 mmol) y K₂CO₃ (2,30 g, 16,9 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1 a 1:3) para dar el 6-(morfolinometil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **115** (1,20 g, 71% para dos etapas).

Etapa 6) Preparación de 6-(morfolinometil)piridin-3-amina (**116**).



20 A una disolución de 6-(morfolinometil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (**115**; 1,20 g, 4,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió TFA (6,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió suficiente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ al residuo para ajustar a pH = 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar la 6-(morfolinometil)piridin-3-amina **116** (450 mg, 56%).

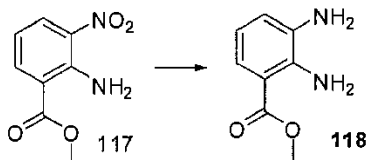
Etapa 7) Preparación de 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 686).



30 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes para preparar la 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 686) a partir de 6-(morfolinometil)piridin-3-amina **116** y ácido 2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **109**. MS (ESI) calculado para C₂₅H₂₁F₄N₅O₂: 499,16; encontrado: 500 [M+H].

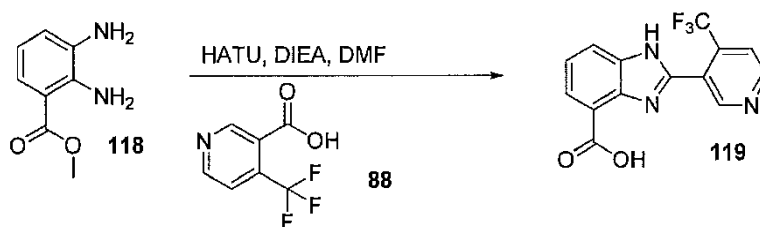
Ejemplo 30. Síntesis de N-(5-metiltiazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 703).

Etapa 1) Preparación de 2,3-diaminobenzoato de metilo (118).



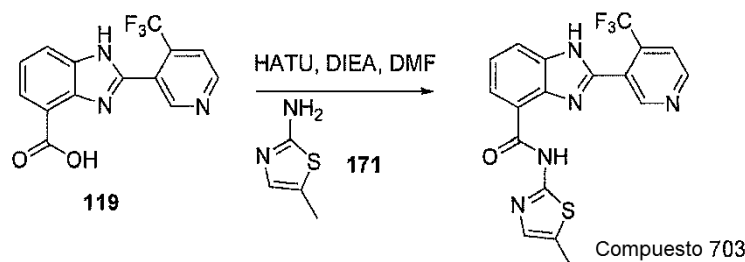
- 5 Se disolvió 2-amino-3-nitrobenzoato de metilo (**117**; 3,2 g) en EtOAc (100 ml) y se añadió Pd sobre C al 10% (200 mg). La mezcla de reacción resultante se hidrogenó a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar rendimiento esencialmente cuantitativo del 2,3-diaminobenzoato de metilo **118**.

Etapa 2) Preparación de ácido 2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (119).



- 10 El ácido 4-(trifluorometil)nicotínico (**88**; 1,00 g, 5,23 mmol) se recogió en DMF (8 ml) junto con 2,3-diaminobenzoato de metilo (**118**; 0,86 g, 5,23 mmol), HATU (2,98 g, 7,84 mmol) y DIEA (1,82 ml, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el 2-amino-3-(4-(trifluorometil)nicotinamido)benzoato de metilo bruto. Este material se recogió en 5 ml de ácido acético glacial y se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 h adicionales. Después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución acuosa diluida de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el 2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo bruto. Este material se recogió en MeOH (8 ml) y H₂O (8 ml) que contenía LiOH (0,4 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se neutralizó con HCl 6 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 570 mg de ácido 2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (35% de rendimiento a partir de 2,3-diaminobenzoato de metilo) **119**. MS (ESI) calculado para C₁₄H₈F₃N₃O₂: 307,06; encontrado: 308 [M+H].
- 15
- 20

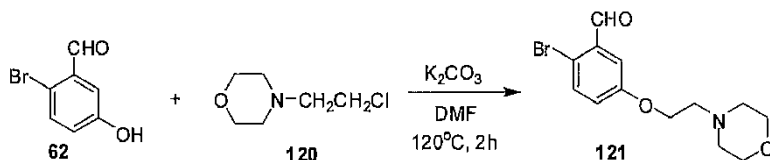
- 25 Etapa 3) Preparación de N-(5-metiltiazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 703).



- 30 El ácido 2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **119** se acopló con el 2-amino-5-metiltiazol **171** usando el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida mostrado antes, para dar la N-(5-metiltiazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 703). MS (ESI) calculado para C₁₈H₁₂F₃N₅OS: 403,07; encontrado: 404 [M+H].

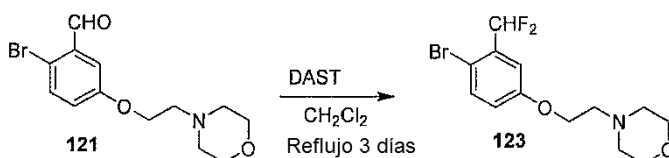
Ejemplo 31. Síntesis de 2-(2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (Compuesto 723).

Etapas 1) Preparación de 2-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (121).



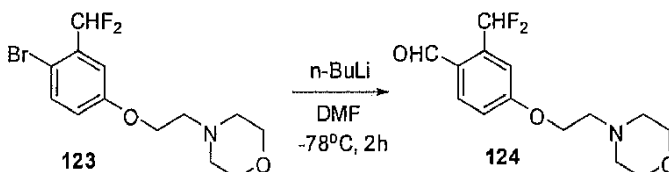
- 5 A una mezcla de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (**62**; 3 g, 15 mmol) e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (**120**; 5,6 g, 30 mmol) en DMF (75 ml) se añadió K_2CO_3 (10,3 g, 74,6 mmol). Después de 2 h de reacción a $120^\circ C$ durante 3 h, la mezcla de reacción se inactivó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna dio el 2-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído **121** (3,3 g, 72%) en forma de un sólido marrón.

10 Etapas 2) Preparación de 4-(2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenoxi)etil)-morfolina (123).



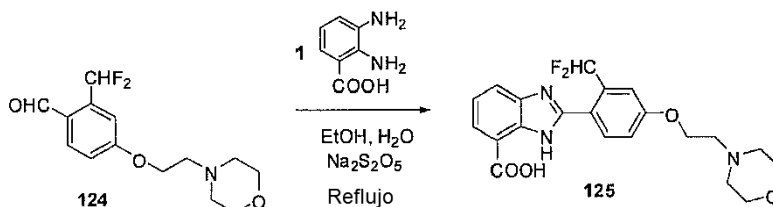
- 15 A una disolución de 2-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (**121**; 4,7 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió una disolución de DAST (3,63 g, 22,5 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna dio la 4-(2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenoxi)etil)morfolina **123** (3,13 g, 63%) en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapas 3) Preparación de 2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (124).



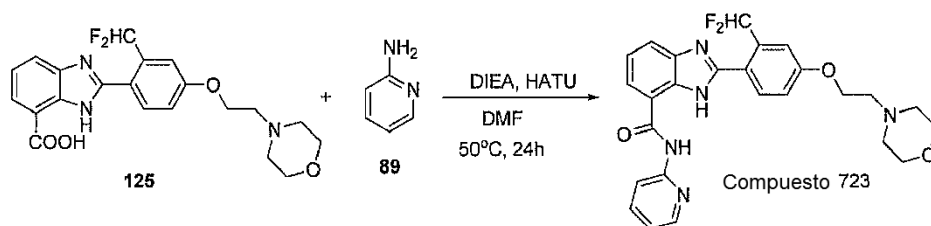
- 20 A una disolución de 4-(2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenoxi)etil)morfolina (**123**; 2,8 g, 8,38 mmol) en THF (90 ml) se añadió *n*-BuLi (solución 1,6 M en hexanos, 7 ml, 11,2 mmol) a $-78^\circ C$. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h y después se añadió gota a gota DMF (1,24 g, 17 mmol). Después de agitar la mezcla a $-78^\circ C$ durante 30 min adicionales, se añadió disolución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el 2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído **124** (1,6 g, 67%) en forma de un aceite amarillo marrón.

Etapas 4) Preparación de ácido 2-(2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (125).



- 30 El ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 222 mg, 1,5 mmol) y el correspondiente 2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído **124** se sometieron al mismo procedimiento general detallado antes para dar el ácido 2-(2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico **125** (300 mg, 48%).

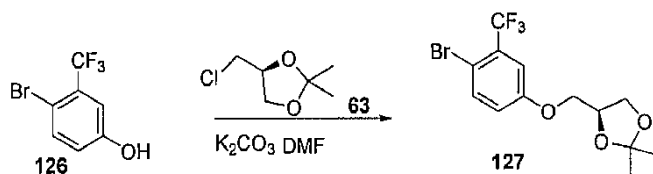
Etapa 5) Preparación de 2-(2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (Compuesto 723).



5 Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la 2-(2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (Compuesto 723) a partir del ácido 2-(2-(difluorometil)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico **125** y 2-aminopiridina **89**. MS (ESI) calculado para $C_{25}H_{21}F_4N_5O_2$: 499,16; encontrado: 500 [M+H].

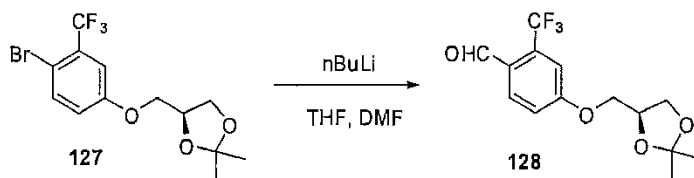
Ejemplo 32. Síntesis de (R)-2-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 757).

10 Etapa 1) Preparación de (S)-4-((4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**127**)



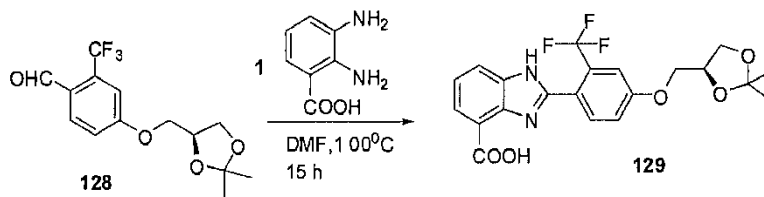
15 Se añadió el (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**63**; 3,3 g, 20,5 mmol) a una mezcla que contenía 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (**126**; 5 g, 20 mmol) y K_2CO_3 (8,30 g, 60 mmol) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante 6 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:EtOAc = 50:1) para dar el (S)-4-((4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (4 g, 56%).

Etapa 2) Preparación de (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-(trifluorometil)benzaldehído (**128**).



20 Se añadió gota a gota una disolución de nBuLi en hexanos (6,76 ml, 1,6 M en hexanos) a una disolución de (S)-4-((4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**127**; 3,20 g, 9 mmol) en THF (50 ml) a -78°C a lo largo de un periodo de 30 min. Después de agitar durante 10 min adicionales, se añadió gota a gota DMF (1,4 ml) a lo largo de un periodo de 10 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:EtOAc = 50:1) para dar el (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-(trifluorometil)benzaldehído **128** (2,3 g, 84%).

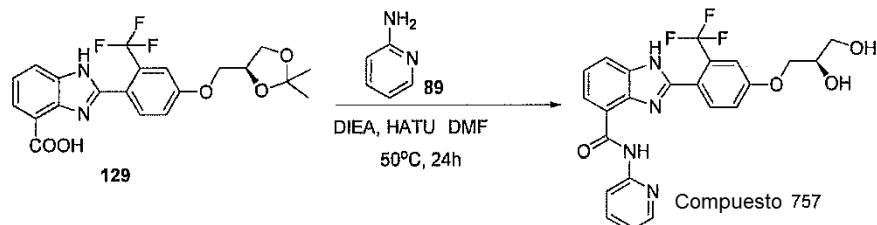
Etapa 3) Preparación de ácido (S)-2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**129**).



30 El (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-(trifluorometil)benzaldehído **128** se hizo reaccionar con ácido 2,3-diaminobenzoico **1** siguiendo el mismo procedimiento general señalado antes con el fin de preparar el ácido (S)-2-(4-

((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **129**.

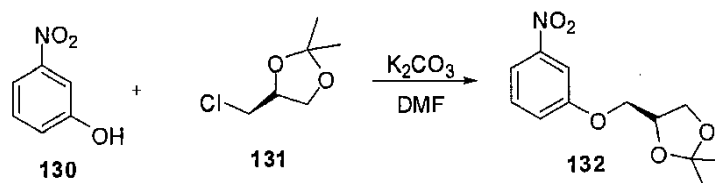
Etapa 4) Preparación de (R)-2-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 757).



- 5 El ácido (S)-2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **129** se hizo reaccionar con 2-amionopiridina **89** usando la misma secuencia de reacción indicada antes en el ejemplo 25, etapa 5, para preparar la (R)-2-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 757). MS (ESI) calculado para $C_{23}H_{19}F_3N_5O_4$: 472,14; encontrado: 473 [M+H].

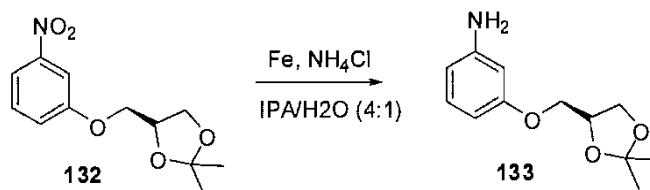
- 10 Ejemplo 33. Síntesis de (S)-N-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 725).

Etapa 1) Preparación de (R)-2,2-dimetil-4-((3-nitrofenoxi)metil)-1,3-dioxolano (**132**).



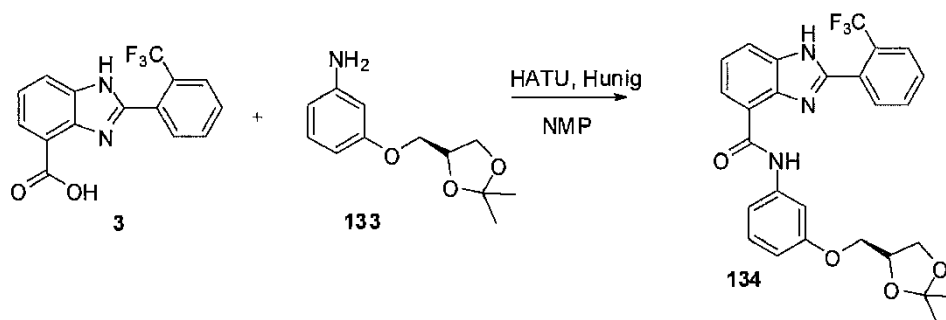
- 15 El 3-nitrofenol (**130**; 2,0 g, 14,37 mmol) se recogió en 20 ml de DMF anhidra junto con carbonato potásico anhidro (4,96 g, 35,93 mmol) y (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**131**; 2,55 ml, 18,68 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó en el reactor de microondas, con agitación, a 160°C durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se aclaró con agua, se filtró y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía usando acetato de etilo:pentanos para obtener el producto deseado **132** en forma de un aceite de color ámbar (52%).

Etapa 2) Preparación de (R)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina (**133**).



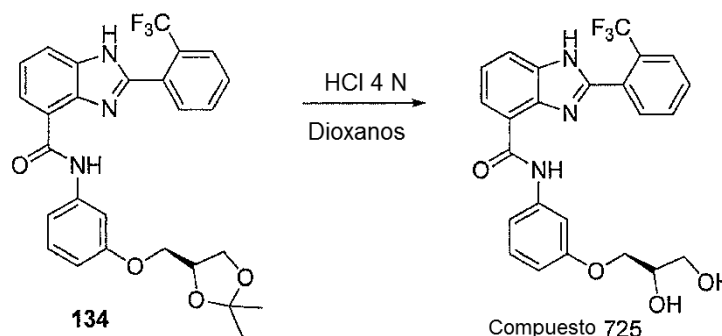
- 20 En atmósfera de nitrógeno, se combinaron Fe en polvo (2,38 g, 42,54 mmol) y NH_4Cl (2,38 g, 42,54 mmol), seguido de la adición de (R)-2,2-dimetil-4-((3-nitrofenoxi)metil)-1,3-dioxolano (**132**; 1,8 g, 7,09 mmol) y una mezcla 4:1 de isopropanol:agua (30 ml:10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h. El material bruto se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar la (R)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina **133** (1,2 g, 79% de rendimiento). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25

Etapa 3) Preparación de (R)-N-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**134**).



5 El ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**3**; 75 mg, 0,24 mmol) se recogió en NMP (2 ml) junto con (R)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina (**133**; 64,3 mg, 0,288 mmol) y HATU (186 mg, 0,49 mmol). Se añadió DIEA (81 μ l, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la temperatura se elevó a 60°C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. Los sólidos recogidos se purificaron más por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado **134**, en forma de un sólido amarillo (51,5 mg, 42%).

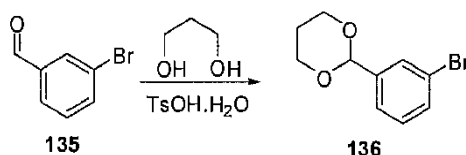
10 Etapa 4) Preparación de (S)-N-(3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 725).



15 A una disolución de (R)-N-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**134**; 51,5 mg, 0,1 mmol) en 3 ml de THF se añadió HCl 4 N gota a gota hasta que se observó cambio de color, la disolución oscurece, momento en el que se añade 1 ml adicional de HCl y la disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y después se concentró a presión reducida. La suspensión amarillenta resultante se purificó por HPLC preparativa. El producto deseado (Compuesto 725) se obtuvo en forma de un sólido blanco (32,5 mg, 64%). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{20}F_3N_3O_4$: 471,14; encontrado: 472 [M+H].

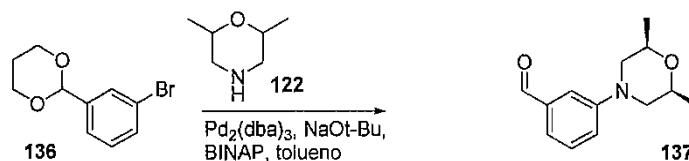
20 Ejemplo 34. Síntesis de 2-(3-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 576).

Etapa 1) Preparación de 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxano (**136**).



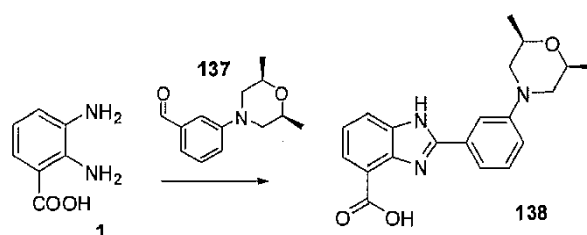
25 Una mezcla que contenía 3-bromobenzaldehído (**135**; 18,5 g, 100 mmol), propano-1,3-diol (9,1 g, 120 mmol) y TsOH (0,1 g) en tolueno (200 ml) se agitó a reflujo en un separador de agua Dean-Stark durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con disolución acuosa de Na_2CO_3 al 5% (200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar rendimiento esencialmente cuantitativo del 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxano **136** bruto en forma de un aceite amarillo (25 g).

Etapa 2) Preparación de 3-(2,6-dimetilmorfolino)benzaldehído (137).



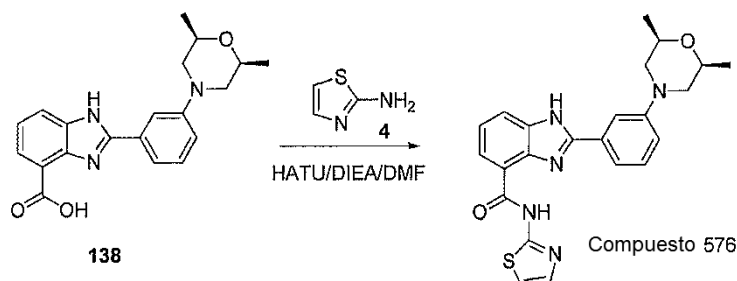
Una mezcla que contenía 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxano (**136**; 2,0 g, 8,23 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (**122**; 1,14 g, 9,88 mmol), Pd₂(dba)₃ (50 mg), NaOt-Bu (1,39 g, 14,0 mmol) y BINAP (100 mg) en 20 ml de tolueno se agitó a reflujo durante 5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió suficiente HCl 1 N (50 ml) para ajustar a pH = 1. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaOH(ac.) para ajustar a pH = 11. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía (éter de petróleo:EtOAc = 10:1) dio el 3-(2,6-dimetilmorfolino)benzaldehído **137** en forma de un aceite amarillo (1,36 g, rendimiento: 72%).

10 Etapa 3) Preparación de ácido 2-(3-((2,6-dimetilmorfolino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (138).



El ácido 2,3-diaminobenzoico (**1**; 0,94 g, 6,2 mmol) y 3-(2,6-dimetilmorfolino)-benzaldehído (**137**; 1,36 g, 6,2 mmol) se sometieron a las mismas condiciones generales indicadas antes para preparar el ácido 2-(3-((2,6-dimetilmorfolino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **138** con un 87% de rendimiento (1,9 g).

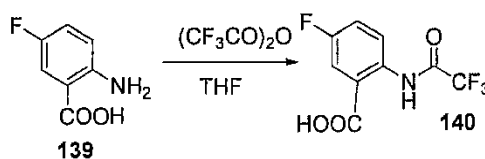
15 Etapa 4) Preparación de 2-(3-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 576).



Se usó el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la 2-(3-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 576) a partir del ácido 2-(3-((2,6-dimetilmorfolino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **138** y 2-aminotiazol **4**. MS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅F₂N₅O₃: 433,16; encontrado: 434 [M+H].

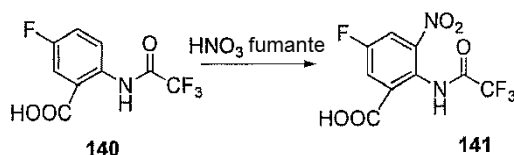
Ejemplo 35. Síntesis de (R)-2-(2-(difluorometil)fenil)-N-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 811).

Etapa 1) Preparación de ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (140).



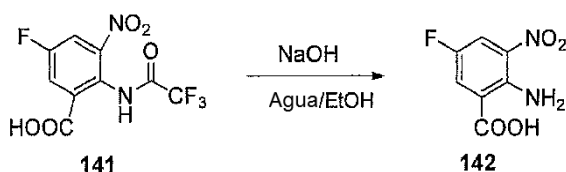
El ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (**139**; 1,0 g, 6,4 mmol) se recogió en 10 ml de THF anhidro y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (3,6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico **140** (1,3 g, 80%).

Etapa 2) Preparación de ácido 5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (141).



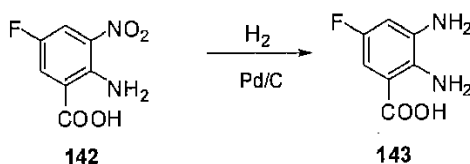
5 Se añadió ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (**140**; 1,29 g, 5,1 mmol) en pequeñas porciones, a ácido nítrico fumante (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h y después se vertió en hielo-agua (10 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido 5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico **141** (1,2 g, 80%).

Etapa 3) Preparación de ácido 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoico (142).



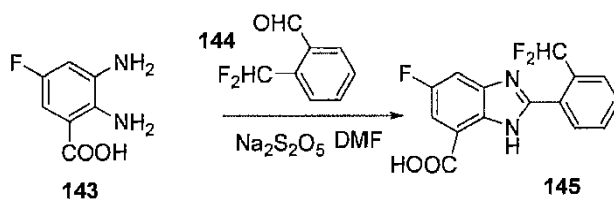
10 A una disolución de ácido 5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (**141**; 1,2 g, 4,1 mmol) en etanol (20 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Los sólidos de color naranja resultantes se acidificaron con HCl diluido, se filtraron y secaron para dar el ácido 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoico **142** (0,73 g, 90%).

Etapa 4) Preparación de ácido 2,3-diamino-5-fluorobenzoico (143).



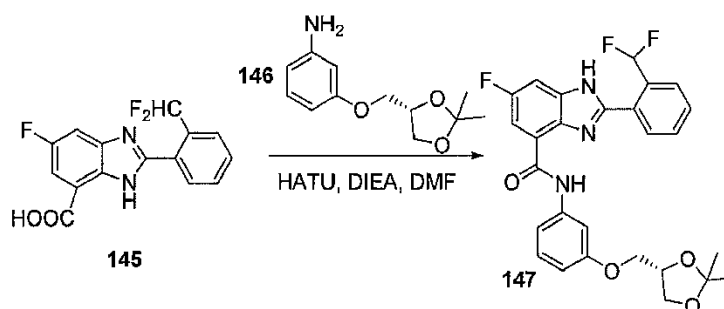
15 Se disolvió ácido el 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoico (**142**; 0,73 g) en metanol (10 ml). A esta disolución se añadió Pd/C al 5% (0,1 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 18 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el ácido 2,3-diamino-5-fluorobenzoico **143** en forma de un sólido marrón (0,59 g, 95%).

20 Etapa 5) Preparación de ácido 2-(2-(difluorometil)fenil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (144).



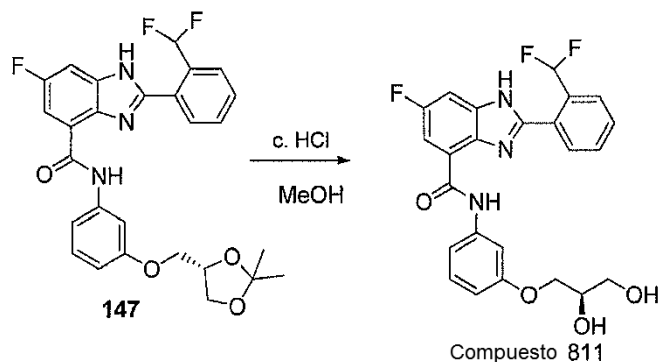
25 El ácido 2,3-diamino-5-fluorobenzoico (**143**; 0,826 g, 5,29 mmol) y 2-(difluorometil)benzaldehído **144** se sometieron a las mismas condiciones generales indicadas antes, para preparar el ácido 2-(2-(difluorometil)fenil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico **145**, que se obtuvo con 65% de rendimiento (0,7 g). MS (ESI) calculado para C₁₅H₉F₃N₂O₂: 306,6; encontrado: 307 [M+H].

Etapa 6) Preparación de (S)-2-(2-(difluorometil)fenil)-N-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**147**).



5 El ácido 2-(2-(difluorometil)fenil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (**145**; 250 mg, 0,82 mmol) se acopló con (S)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina **146** (preparada como se ha descrito para el compuesto **133** en el ejemplo 33, etapas 1-2, excepto que se usó el (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en la etapa 1) como se ha indicado antes. La (S)-2-(2-(difluorometil)fenil)-N-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida **147** se obtuvo con 48% de rendimiento (200 mg). MS (ESI) calculado para $C_{27}H_{24}F_3N_3O_4$: 511,17; encontrado: 512 [M+H].

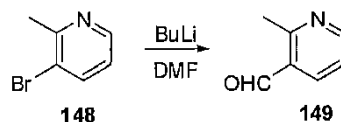
10 Etapa 7) Preparación de (R)-2-(2-(difluorometil)fenil)-N-(3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 811).



15 Se añadieron 10 gotas de HCl concentrado a una disolución de (S)-2-(2-(difluorometil)fenil)-N-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (**147**; 200 mg, 0,391 mmol) en metanol (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para dar la (R)-2-(2-(difluorometil)fenil)-N-(3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 811) (160 mg, 87%). MS (ESI) calculado para $C_{27}H_{24}F_3N_3O_4$: 511,17; encontrado: 512 [M+H].

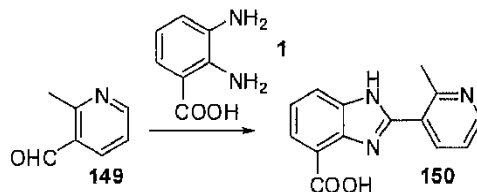
20 Ejemplo 36. Síntesis de 2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 814).

Etapa 1) Preparación de 2-metilnicotinaldehído (**149**).



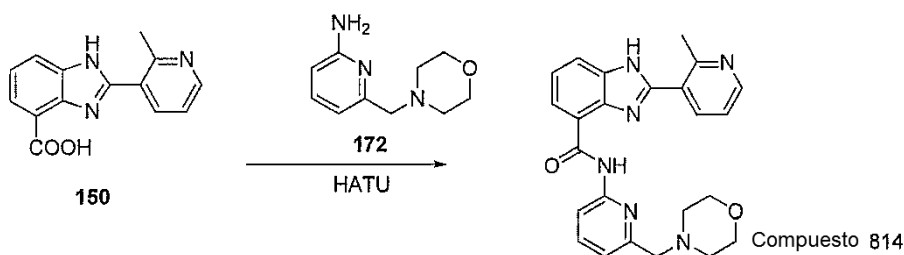
25 A una disolución de 3-bromo-2-metilpiridina (**148**; 10 g, 58,1 mmol) en THF (150 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M, 25,6 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después se añadió DMF (1,30 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a -78°C . La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa de NH_4Cl . Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el 2-metilnicotinaldehído **149** (2,18 g, 31%).

Etapa 2) Preparación de ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150).



El 2-metilnicotinaldehído (**149**; 2,18 g, 18 mmol) se sometió a las condiciones convencionales usadas para preparar bencimidazoles sustituidos por reacción del ácido 2,3-diaminobenzoico **1**. El producto deseado, el ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico ácido **150**, se obtuvo por purificación usando cromatografía, seguido de cristalización en EtOAc (0,43 g, 11%).

Etapa 3) Preparación de 2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 814).



El ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **150** se acopló con 6-morfolinometilpiridin-2-amina **172** (preparada usando 6-aminopicolinato de etilo en la etapa 1) por el procedimiento convencional de acoplamiento de amida detallado antes, para preparar la 2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 814). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_2$: 428,20; encontrado: 429 [M+H].

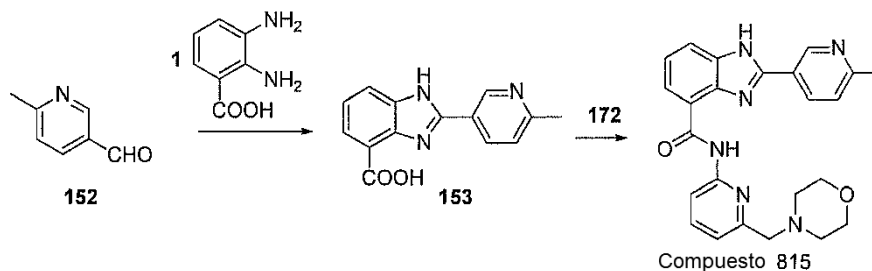
Ejemplo 37. Síntesis de 2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 815).

Etapa 1) Preparación de 6-metilnicotinaldehído (152).



A una disolución de 5-bromo-2-metilpiridina (**151**; 10 g, 58,1 mmol) en THF (150 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M, 25,6 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después se añadió DMF (1,30 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a -78°C . La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa de NH_4Cl . Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el 6-metilnicotinaldehído **152** (5,0 g, 72%).

Etapa 2) Preparación de 2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 815).

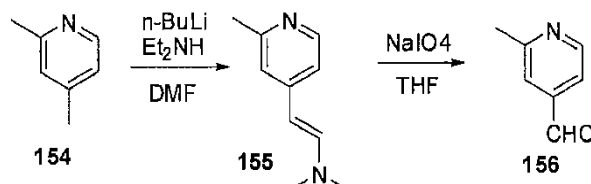


El 6-metilnicotinaldehído **152** se acopló con el ácido 2,3-diaminobenzoico **1** usando las mismas condiciones convencionales detalladas antes para preparar el correspondiente bencimidazol sustituido **153**. El ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **153** resultante se acopló con 6-morfolinometilpiridin-2-amina **172** usando el mismo procedimiento convencional de acoplamiento de amida, para preparar la 2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(6-

(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 815). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_2$: 428,20; encontrado: 429 [M+H].

Ejemplo 38. Síntesis de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 816).

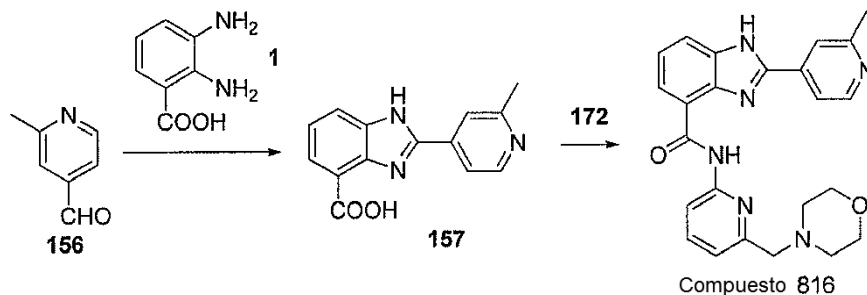
5 Etapa 1) Preparación de 2-metilisonicotinaldehído (156).



A una disolución de 2,4-lutidina (**154**; 10 g, 93,3 mmol) en THF (150 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M, 41,1 ml) a -78°C . Después se añadió dietilamina (8,19 g, 112 mmol) a esta temperatura seguido de DMF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa de NH_4Cl . Tras calentar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar la enamina intermedia **155**.

A una disolución de NaIO_4 (40 g) en agua (200 ml) se añadió la enamina intermedia **155** anterior en CH_2Cl_2 (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió suficiente NaOH 2 N para ajustar el pH de la mezcla a 8. Después la mezcla se filtró, se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el 2-metilisonicotinaldehído **156** (4 g, 35%).

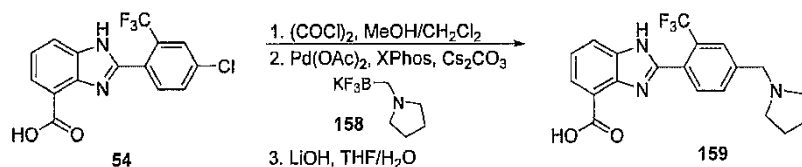
Etapa 2) Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 816).



20 El 2-metilisonicotinaldehído **156** se acopló con ácido 2,3-diaminobenzoico **1** usando las mismas condiciones convencionales detalladas antes para preparar el ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **157**, que después se acopló con 6-morfolinometilpiridin-2-amina **172** usando el mismo procedimiento convencional de acoplamiento de amida, para preparar la 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 816). MS (ESI) calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_2$: 428,20; encontrado: 429 [M+H].

25 Ejemplo 39. Síntesis de 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 828).

Etapa 1) Preparación de ácido 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (159).

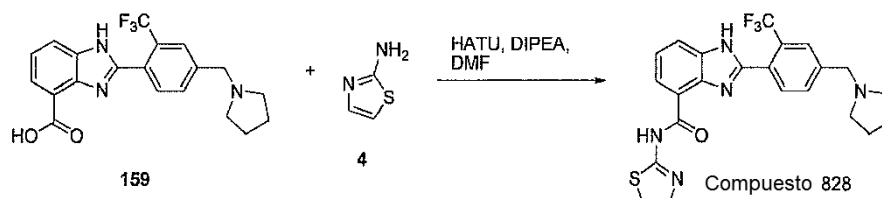


30 El ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**54**; 500 mg, 1,46 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (15 ml). Se añadió metanol (2 ml) para solubilizar. A la disolución de la reacción se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (130 μl , 1,46 mmol). Después de haber agitado la reacción a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/pentano) dio el 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido naranja (no se muestra la estructura) (390 mg, rendimiento: 75%).

Un tubo sellado que contenía la mezcla de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (390 mg, 1,10 mmol), 1-trifluoroboratometilpirrolidina de potasio (**158**; 212 mg, 1,11 mmol), Pd (OAc)₂ (22 mg, 0,03 mmol), XPhos (31 mg, 0,06 mmol), y carbonato de cesio (1,0 g, 3,3 mmol) se vació de aire y después se cargó con nitrógeno dos veces. A la mezcla se añadió THF/H₂O (10:1, 4,4 ml). La suspensión se calentó a 80°C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ + Et₃N al 1%) proporcionó el 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato metilo (no se muestra la estructura) en forma de un sólido amarillo (544 mg).

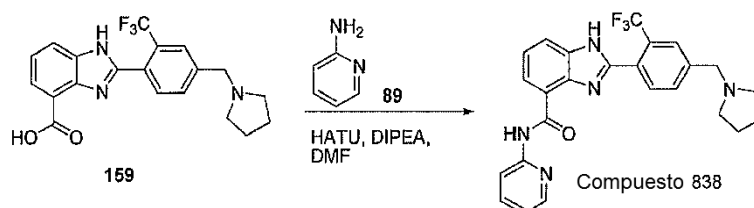
El 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (544 mg) y LiOH (95 mg, 4 mmol) se disolvieron en THF/H₂O (1:1, 24 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se calentó a 50°C durante la noche. Los disolventes se separaron a vacío. El residuo se recogió en agua y el pH se ajustó a 7-8 con HCl 1 N. Después de dejar agitar la mezcla durante 1 h, los sólidos se recogieron por filtración para dar el ácido 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **159** en forma de un sólido pálido (170 mg, rendimiento de 2 etapas: 40%). MS (ESI) calculado para C₂₀H₁₈F₃N₃O₂: 389,14; encontrado: 390 [M+H].

Etapa 2) Preparación de 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 828).



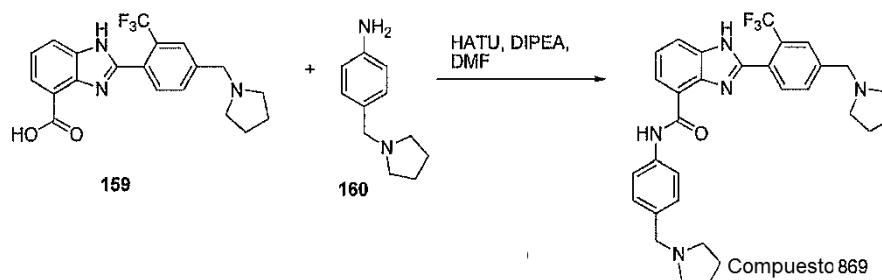
A una disolución de ácido 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**159**; 60 mg, 0,154 mmol), 2-aminotiazol (**4**; 17 mg, 0,169 mmol), y HATU (117 mg, 0,308 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (107 µl, 0,616 mmol). La reacción se calentó con microondas a 140°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa y posterior liofilización con disolución acuosa diluida de HCl dio la sal de HCl de la 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 828) en forma de un sólido de color marrón (24,3 mg, rendimiento: 31%). MS (ESI) calculado para C₂₃H₂₀F₃N₅OS: 471,13; encontrado: 472 [M+H].

Ejemplo 40. Síntesis de N-(piridin-2-il)-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 838).



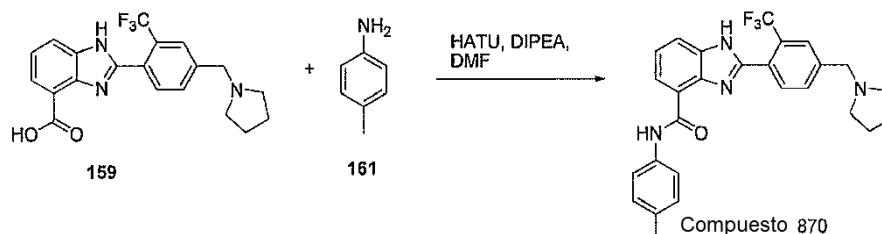
El ácido 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **159** se acopló con 2-aminopiridina **89** usando el mismo procedimiento general indicado antes en el ejemplo 39, para preparar la N-(piridin-2-il)-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 838). MS (ESI) calculado para C₂₅H₂₂F₃N₅O: 465,18; encontrado: 466 [M+H].

Ejemplo 41. Síntesis de 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 869).



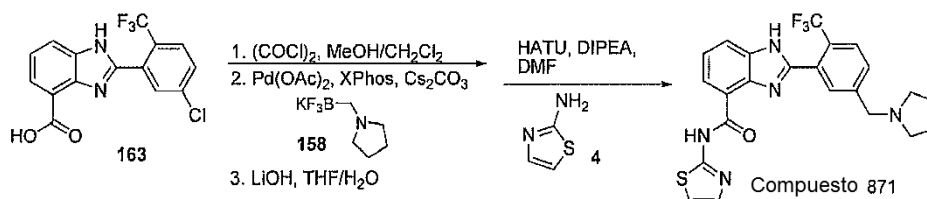
El ácido 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **159** se acopló con 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina **160** para producir 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 869) usando el mismo procedimiento general indicado en el ejemplo 39. MS (ESI) calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O$: 547,26; encontrado: 548 [M+H].

- 5 Ejemplo 42. Síntesis de 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-p-tolil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 870).



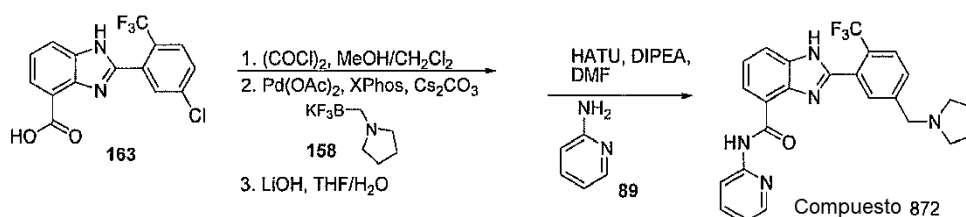
- 10 El ácido 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **159** se acopló con la *p*-toluidina **161** para producir la 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-*p*-tolil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 870) usando el mismo procedimiento general indicado en el ejemplo 39, como el material de partida. MS (ESI) calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_4O$: 478,20; encontrado: 479 [M+H].

Ejemplo 43. Síntesis de 2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 871).



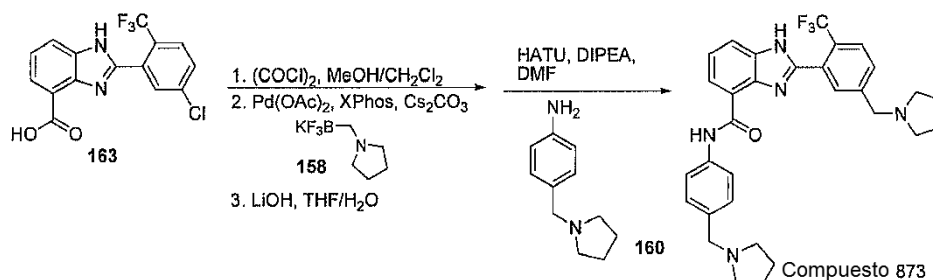
- 15 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes en el ejemplo 39, etapas 1 y 2, excepto que se usó el ácido 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **163** como el material de partida, para preparar la 2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 871). MS (ESI) calculado para $C_{23}H_{20}F_3N_5OS$: 471,13; encontrado: 472 [M+H].

- 20 Ejemplo 44. Síntesis de N-(piridin-2-il)-2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 872).



- 25 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes en el ejemplo 39, etapa 1 y ejemplo 40, excepto que se usó el ácido 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **163** como el material de partida, para preparar la N-(piridin-2-il)-2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 872). MS (ESI) calculado para $C_{25}H_{22}F_3N_5O$: 465,18; encontrado: 466 [M+H].

Ejemplo 45. Síntesis de 2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 873).



5 Se usó el mismo procedimiento general indicado antes en el ejemplo 39, etapa 1 y ejemplo 41, excepto que se usó el ácido 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **163** como el material de partida, para preparar la 2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 873). MS (ESI) calculado para C₃₁H₃₂F₃N₅O: 547,26; encontrado: 548 [M+H].

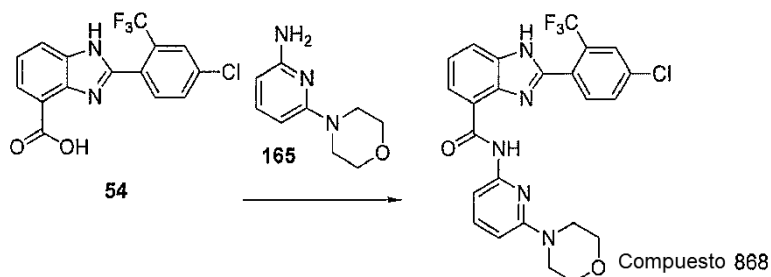
Ejemplo 46. Síntesis de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 868).

10 Etapa 1) Preparación de 6-morfolinopiridin-2-amina (**165**).



15 Una mezcla que contenía 4-cloro-2-aminopiridina (**164**; 26 g, 0,20 mol), K₂CO₃ (0,40 mol) y morfolina (**48**; 0,6 mol) en DMSO (150 ml) se agitó a 190°C durante 10 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1) para dar la 6-morfolinopiridin-2-amina **165** (17 g, 47%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2) Preparación de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 868).



20 La 6-morfolinopiridin-2-amina **165** se acopló con el ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico **54** usando el mismo procedimiento general de acoplamiento de amida descritos antes, para preparar la 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (Compuesto 868). MS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉ClF₃N₅O₂: 501,12; encontrado: 502 [M+H].

25 Ejemplo 47. Actividad Biológica

30 Se usó un ensayo basado en espectrometría de masas para identificar los moduladores de la actividad de SIRT1. El ensayo de espectrometría de masas utiliza un péptido que tiene restos de 20 aminoácidos de la siguiente manera: Ac-EE-K(biotina)-GQSTSSHSK(Ac)NleSTEG-K(5TMR)-EE-NH₂ (SEC ID NÚM: 1) donde K(Ac) es un resto lisina acetilado y Nle es una norleucina. El péptido está marcado con el fluoróforo 5TMR (excitación 540 nm/emisión 580 nm) en el término C. La secuencia del sustrato de péptido se basa en p53 con varias modificaciones. Además, el resto metionina naturalmente presente en la secuencia se reemplazó con la norleucina, ya que la metionina puede ser susceptible a oxidación durante la síntesis y la purificación.

El ensayo de espectrometría de masas se lleva a cabo de la siguiente manera: Se incubaron sustrato peptídico 0,5 μM y βNAD⁺ 120 μM con SIRT1 10 nM durante 25 minutos a 25°C en un tampón de reacción (Tris-acetato 50 mM

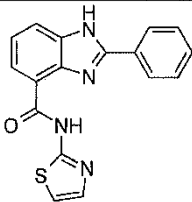
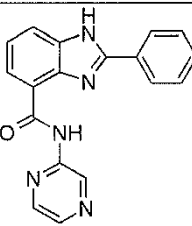
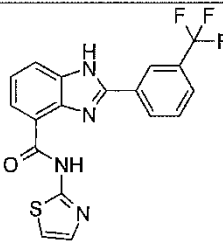
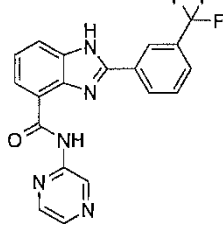
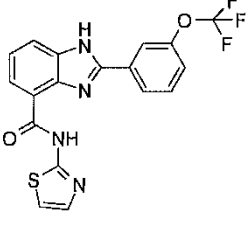
5 pH 8, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, DTT 5 mM, BSA al 0,05%). Los compuestos de ensayo se pueden añadir a la reacción como se describió anteriormente. El gen de SirT1 se clona en un vector que contiene el promotor T7 y se transforma en BL21(DE3). Después de 25 minutos de incubación con SIRT1, se añaden 10 µl de ácido fórmico al 10% para detener la reacción. Las reacciones se sellan y congelan para posterior análisis de espectrometría de masas. La determinación de la masa del péptido de sustrato permite la determinación precisa del grado de acetilación (es decir, el material de partida) en comparación con el péptido desacetilado (producto).

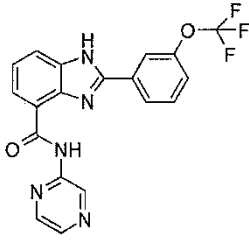
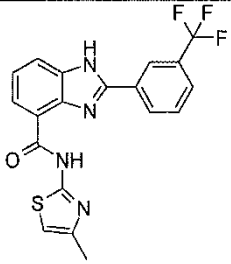
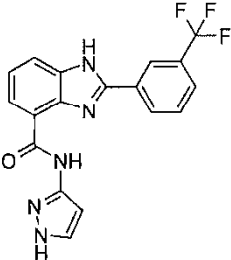
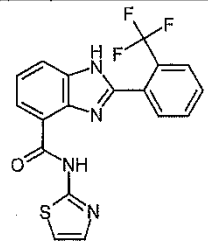
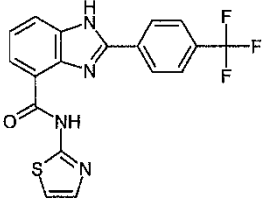
10 Un control para inhibición de actividad de sirtuina se lleva a cabo añadiendo 1 µl de nicotinamida 500 mM como control negativo al comienzo de la reacción (por ejemplo, permite la determinación de la inhibición de sirtuina máxima). Se realiza un control para activación de actividad de sirtuina usando 10 nM de proteína sirtuina, con 1 µl de DMSO en lugar del compuesto, para determinar la cantidad de desacetilación del sustrato en un tiempo de medición determinado dentro del intervalo lineal del ensayo. Este tiempo de medición es el mismo que se usó para los compuestos de ensayo y, dentro del intervalo lineal, el punto final representa un cambio en velocidad.

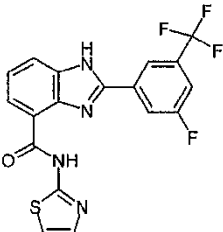
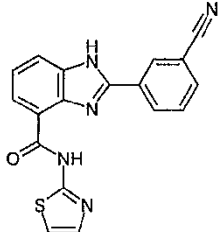
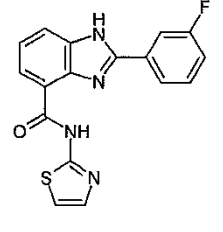
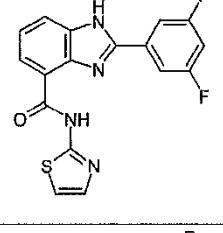
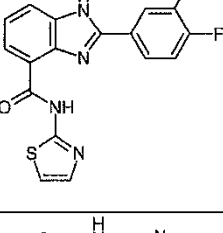
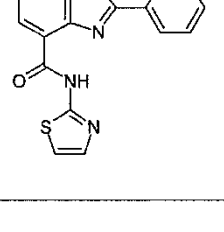
15 Para el ensayo precedente, la proteína SIRT1 se expresó y purificó de la siguiente manera. El gen de SirT1 se clonó en un vector que contiene el promotor T7 y se transformó en BL21(DE3). La proteína se expresó por inducción con IPTG 1 mM como una proteína de fusión marcada con His N-terminal a 18°C durante una noche, y se cosechó a 30,000 x g. Las células se lisaron con lisozima en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, Tris[2-carboxietil] fosfina 2 mM (TCEP), 10 µM ZnCl₂, NaCl 200 mM) y se trataron además con ultrasonidos durante 10 min para lisis completa. La proteína se purificó en una columna Ni-NTA (Amersham) y se mezclaron las fracciones que contenían la proteína pura, se concentraron y se pasaron por una columna (Sephadex S200 26/60 global). La proteína soluble que
20 contenía el pico se recogió y se pasó por una columna de intercambio iónico (MonoQ). La elución en gradiente (200 mM - 500 mM NaCl) produjo la proteína pura. Esta proteína se concentró y dializó contra tampón de diálisis (20 mM Tris-HCl, 2 mM TCEP) durante una noche. La proteína se repartió en alícuotas y se congeló a -80°C hasta uso posterior.

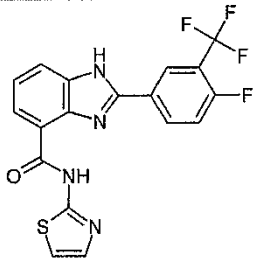
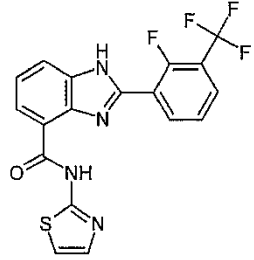
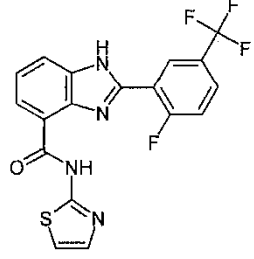
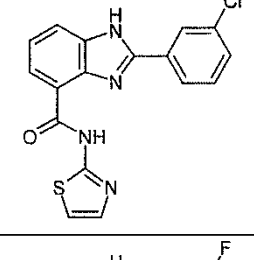
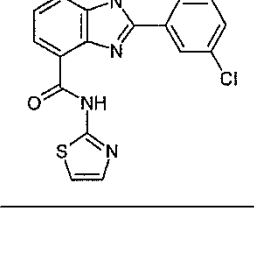
25 Los compuestos moduladores de sirtuina que activaron SIRT1 se identificaron usando el ensayo anteriormente descrito y se indican en la tabla 1. Los valores de CE_{1,5} para los compuestos activantes se representan por A (CE_{1,5} <1,0 µM), B (CE_{1,5} 1-25 µM), C (CE_{1,5} >25 µM). El porcentaje de activación máxima se representa por A (activación >200%) o B (activación <200%).

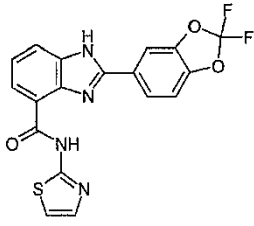
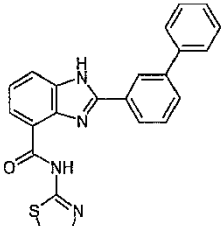
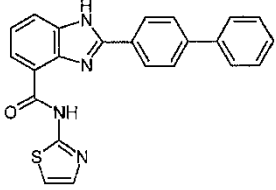
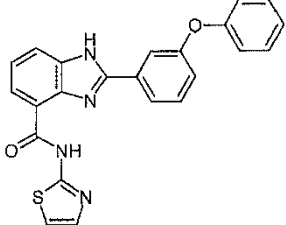
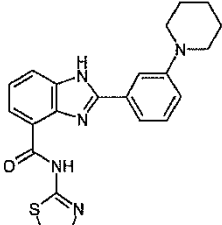
Tabla 1

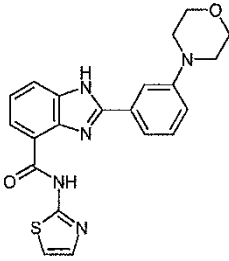
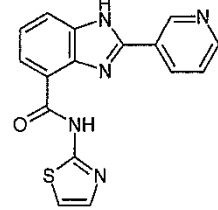
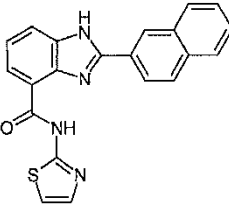
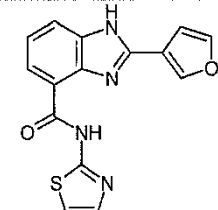
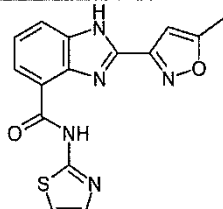
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
200	321		B	A
201	316		B	A
202	389		A	A
203	384		A	A
204	405		A	A

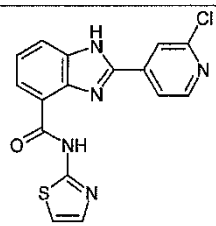
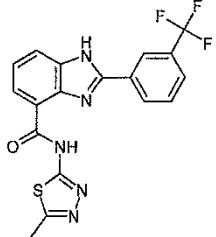
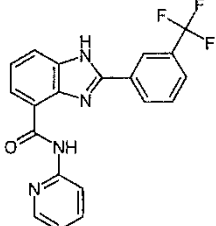
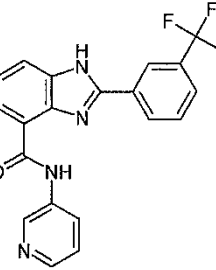
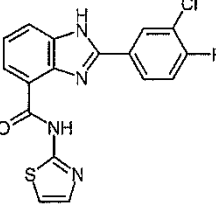
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
205	400		A	A
206	403		B	A
207	372		B	A
208	389		A	A
209	389		C	B

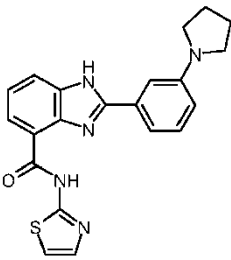
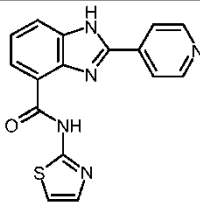
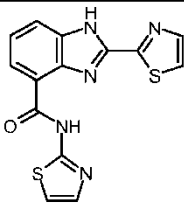
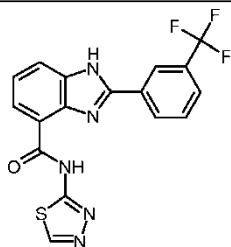
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
210	407		B	B
211	346		B	A
212	339		B	A
213	357		B	A
214	357		C	B
215	322		B	A

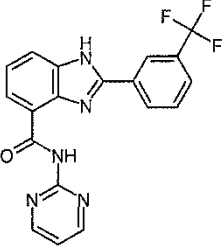
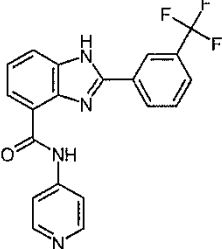
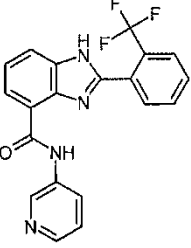
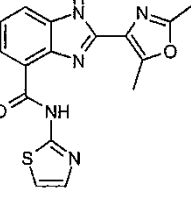
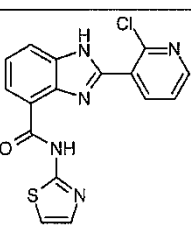
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
216	407		C	B
217	407		C	B
218	407		B	A
219	355		B	A
220	373		B	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
221	401		C	B
222	397		C	B
223	397		C	B
224	413		B	A
225	404		B	A

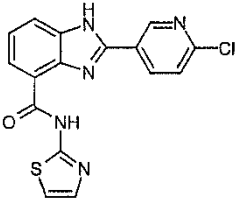
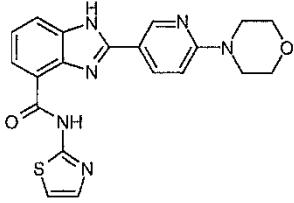
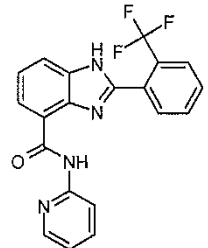
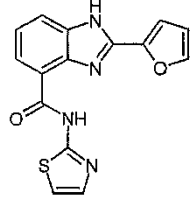
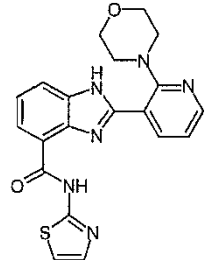
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
226	406		A	A
227	322		B	A
228	371		B	A
229	311		B	A
230	326		A	B

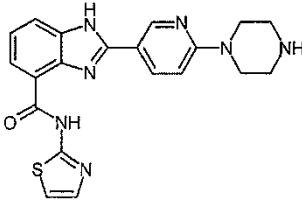
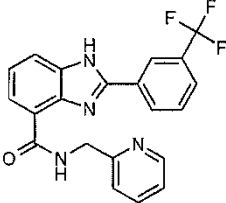
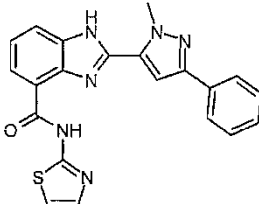
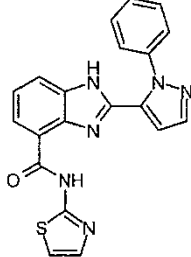
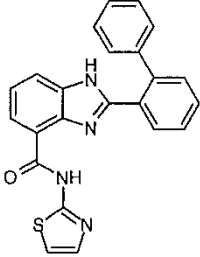
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
231	356		A	A
232	404		B	A
233	383		B	A
234	383		A	A
235	373		B	A

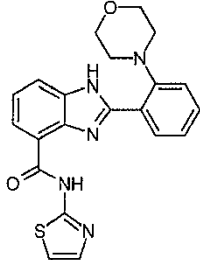
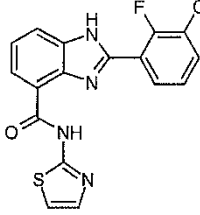
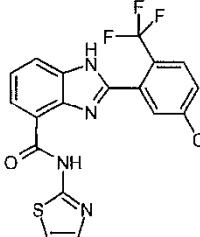
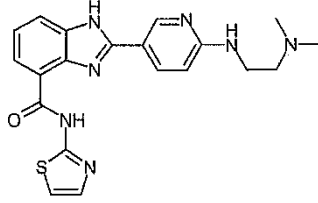
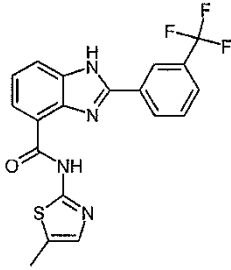
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
236	390		B	B
237	322		B	B
238	328		B	B
239	390		C	B

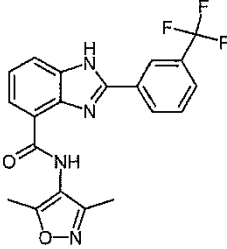
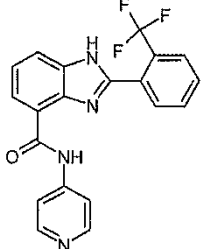
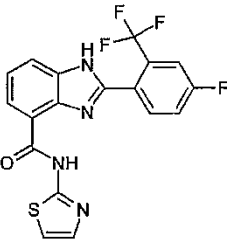
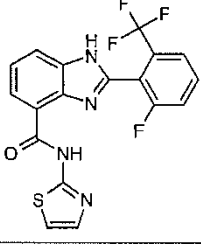
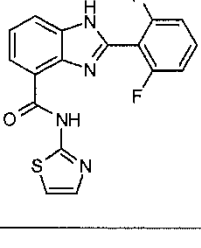
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
241	384		C	B
242	383		B	B
243	383		A	A
244	340		B	A
245	356		B	A

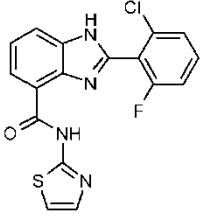
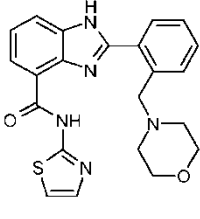
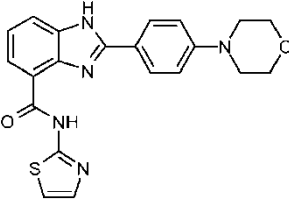
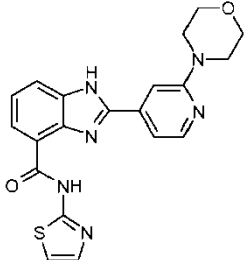
ES 2 581 237 T3

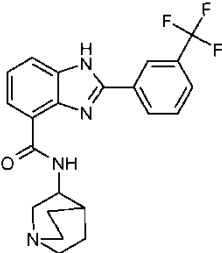
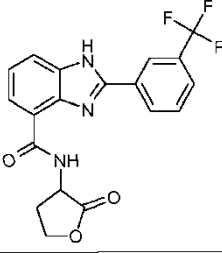
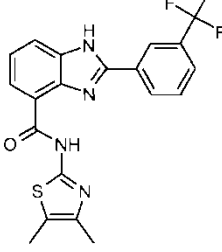
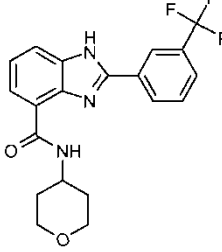
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
246	356		B	B
247	407		A	A
248	383		B	A
249	311		B	A
250	407		B	A

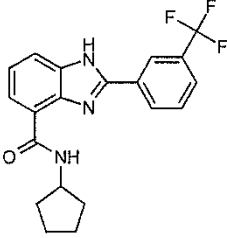
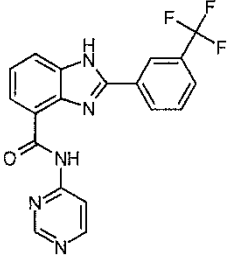
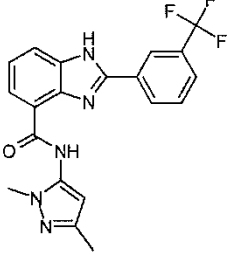
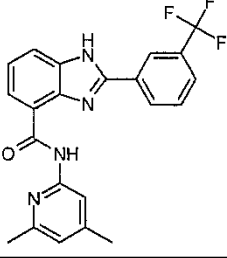
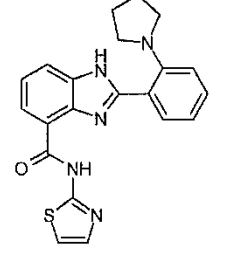
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
251	406		A	A
252	397		B	A
253	401		A	A
254	387		A	A
255	397		B	A

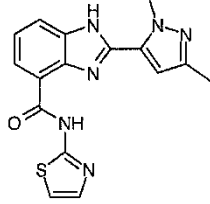
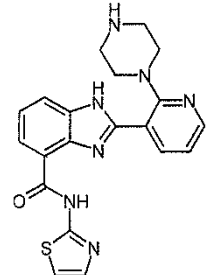
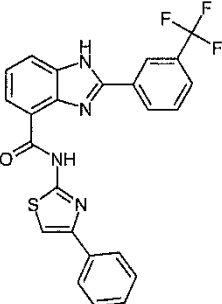
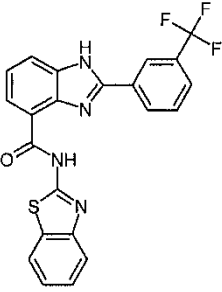
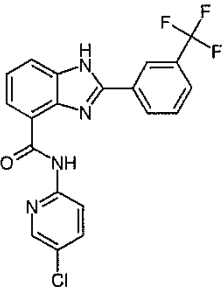
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
256	406		B	A
257	373		B	A
258	423		B	A
259	408		B	A
260	403		B	B

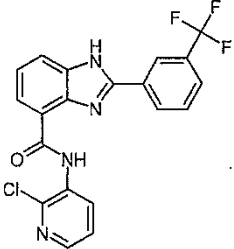
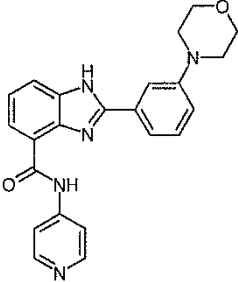
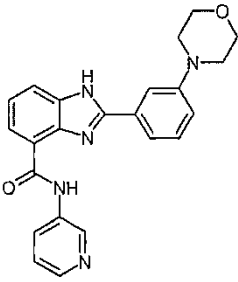
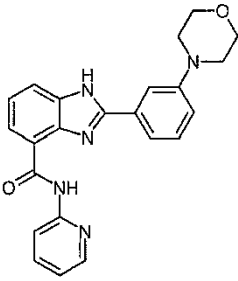
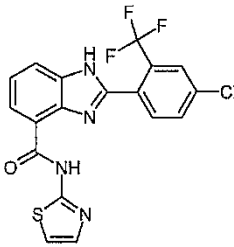
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
261	401		C	B
262	383		A	A
263	407		A	A
264	407		B	A
265	357		B	A

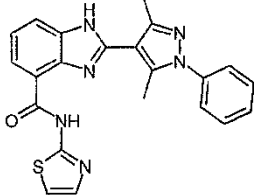
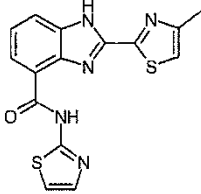
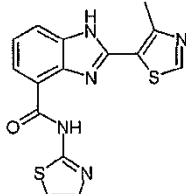
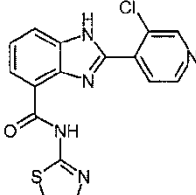
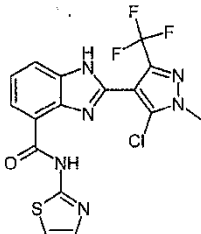
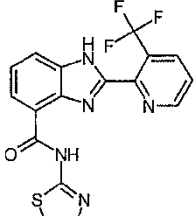
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
266	373		B	A
267	420		B	A
268	406		A	A
269	407		A	A

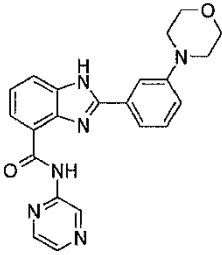
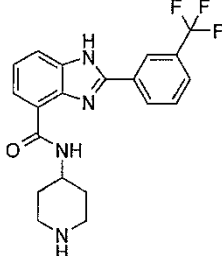
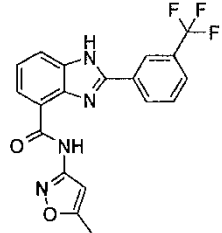
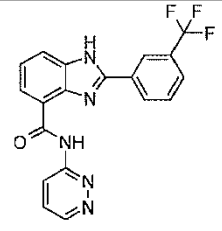
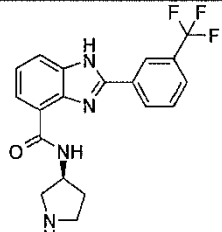
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
272	415		B	A
273	390		B	A
274	417		A	A
275	390		B	A

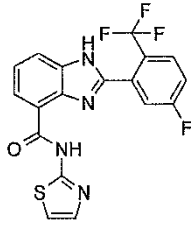
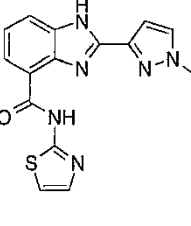
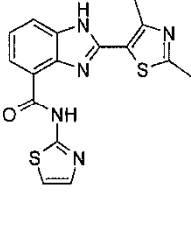
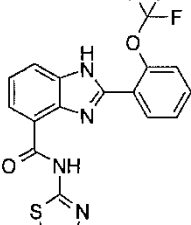
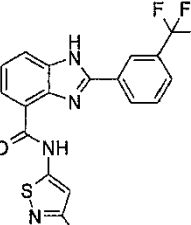
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
276	374		C	B
277	384		B	A
278	400		B	A
279	411		A	A
280	390		B	A

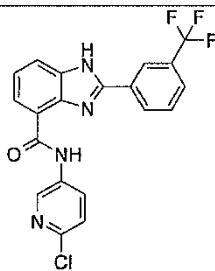
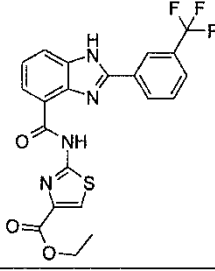
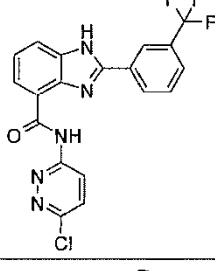
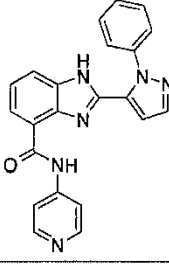
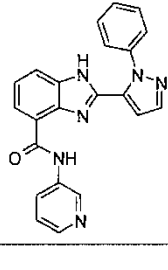
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
281	339		A	A
282	406		B	A
283	465		B	A
284	439		B	A
285	417		B	A

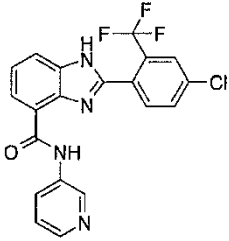
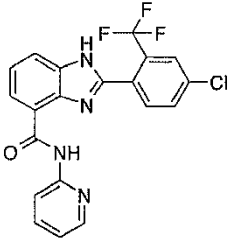
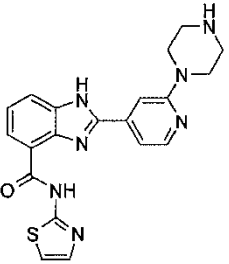
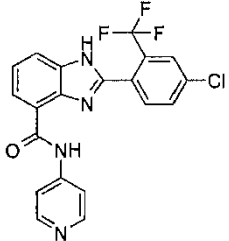
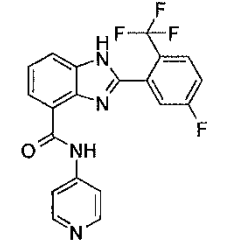
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
286	417		B	A
287	400		A	A
288	400		A	A
289	400		A	A
290	423		A	A

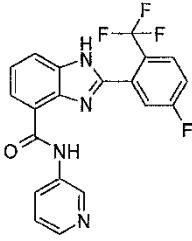
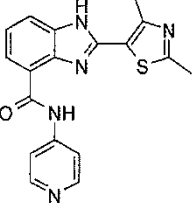
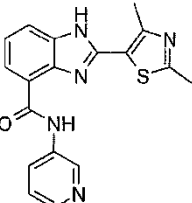
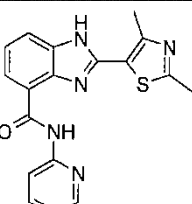
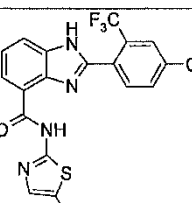
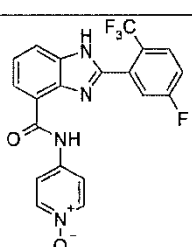
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
291	415		A	A
292	342		A	A
293	342		B	A
294	356		B	A
295	427		A	A
296	390		B	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
297	401		A	A
298	389		B	A
299	387		B	A
300	384		A	A
301	375		C	B

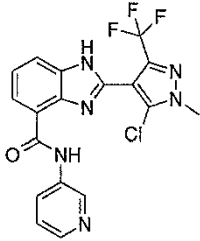
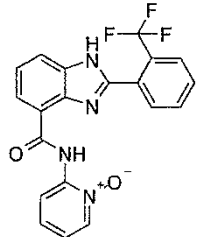
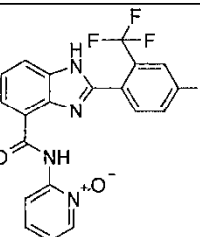
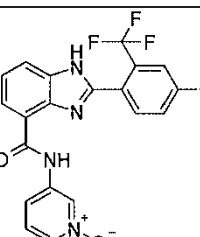
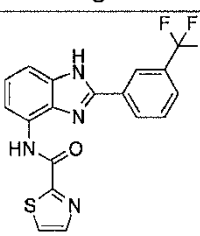
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
302	407		A	A
303	325		B	A
304	356		A	A
305	405		A	A
306	403		B	B

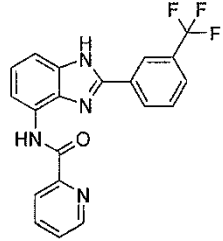
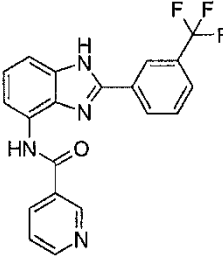
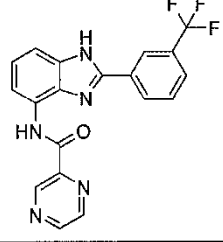
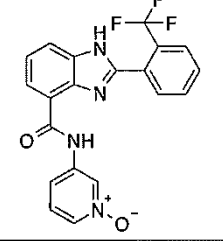
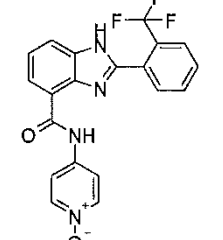
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
307	417		B	B
308	461		B	A
309	418		C	B
310	381		A	A
311	381		B	A

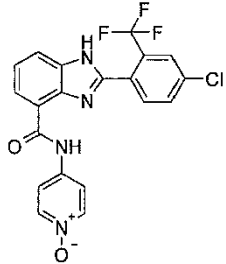
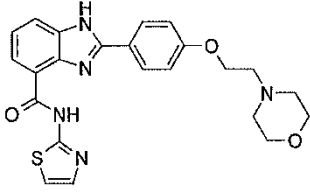
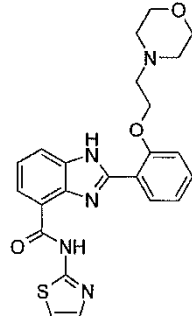
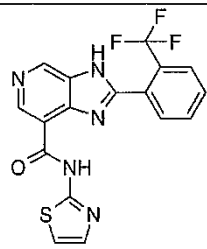
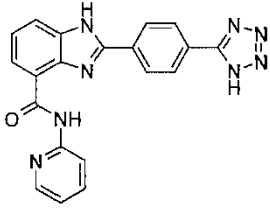
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
312	417		A	A
313	417		A	A
314	406		B	A
315	417		A	A
316	401		A	A

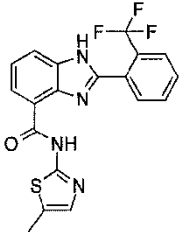
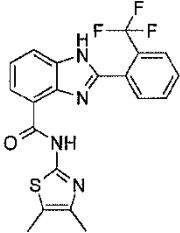
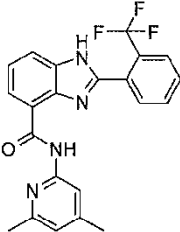
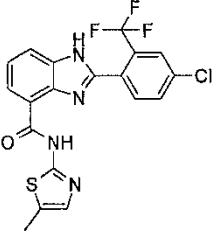
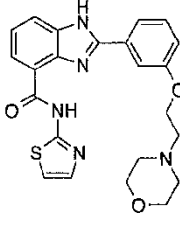
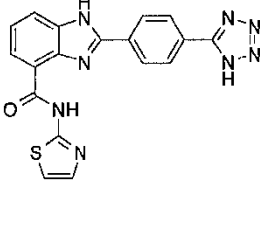
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
317	401		A	A
318	350		A	A
319	350		A	A
320	350		B	A
321	441		A	A
322	417		A	A

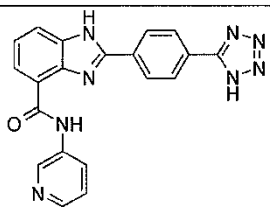
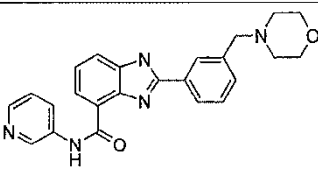
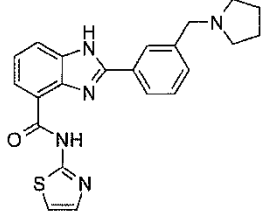
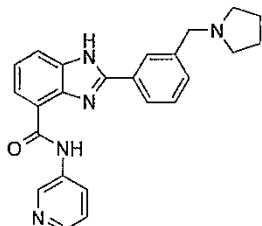
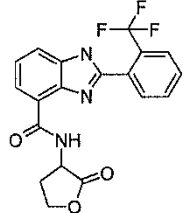
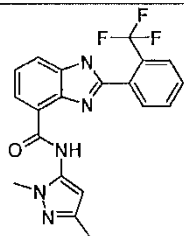
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
323	401		A	A
324	411		A	A
325	411		A	A
326	411		B	A
327	421		A	A

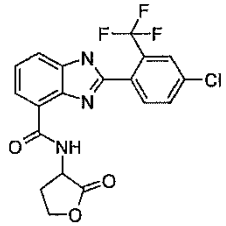
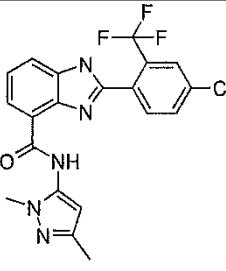
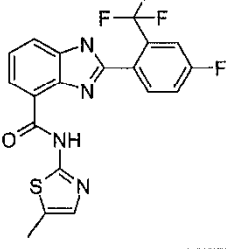
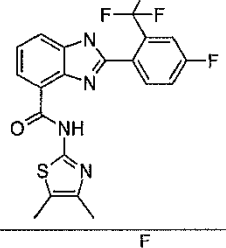
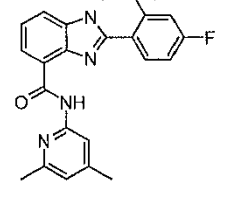
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
328	421		A	A
329	399		B	A
330	433		B	A
331	433		A	A
332	389		B	A

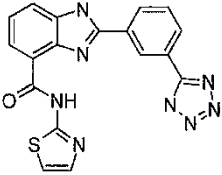
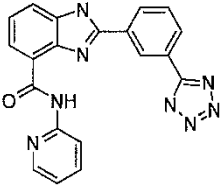
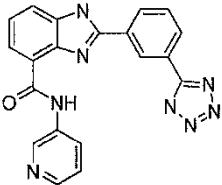
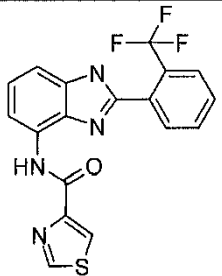
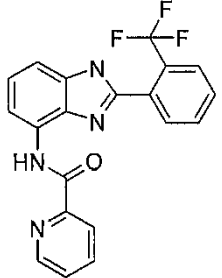
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
333	383		B	A
334	383		B	A
335	384		B	A
336	399		A	A
337	399		A	A

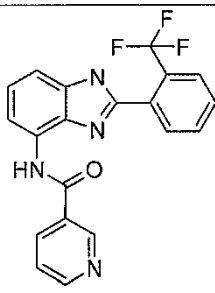
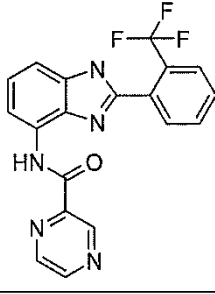
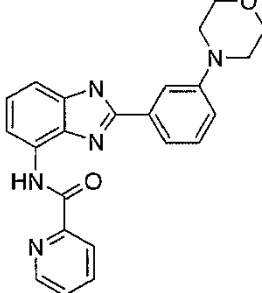
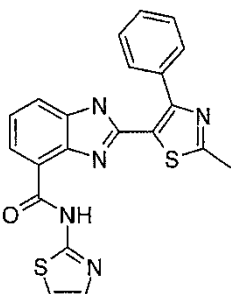
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
338	433		A	A
339	450		A	A
340	450		A	A
341	390		A	A
342	383		A	A

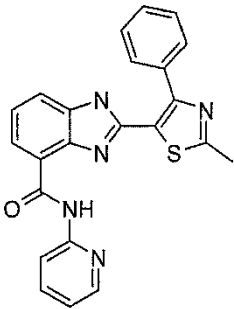
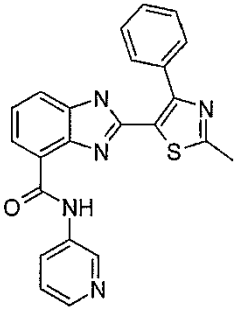
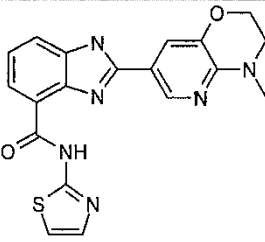
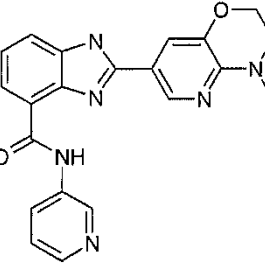
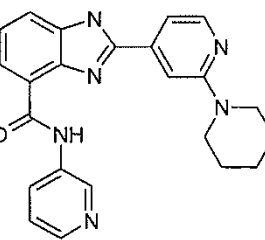
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
343	403		A	A
344	416		A	A
345	411		A	A
346	437		A	A
347	450		B	A
348	389		A	A

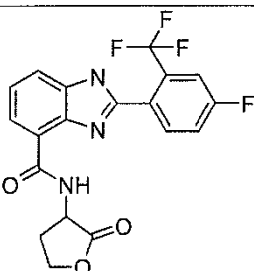
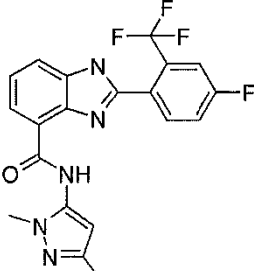
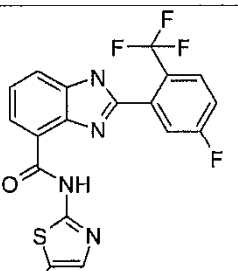
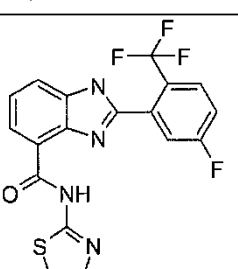
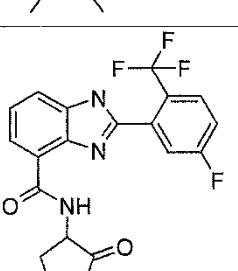
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
349	383		A	B
350	414		B	A
351	404		B	A
352	398		B	A
353	390		C	B
354	400		A	A

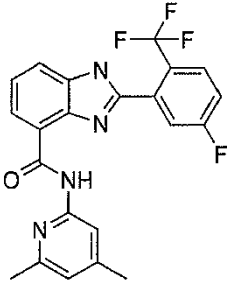
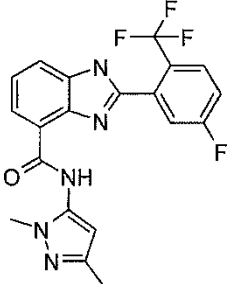
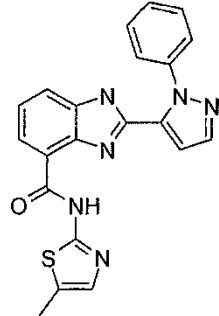
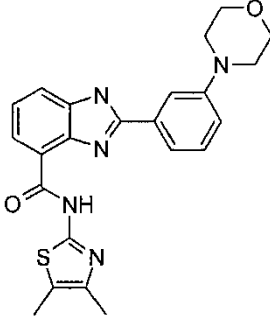
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
355	424		B	A
356	434		A	A
357	421		A	A
358	435		A	A
359	429		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
360	389		A	A
361	383		A	A
362	383		A	A
363	389		B	A
364	383		B	A

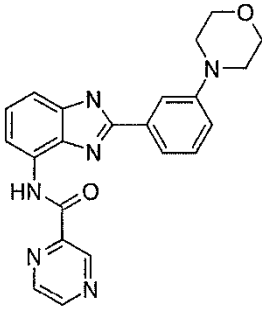
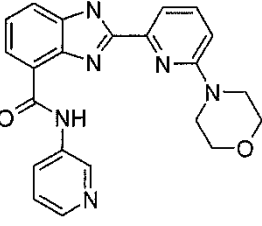
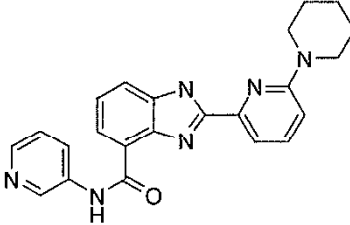
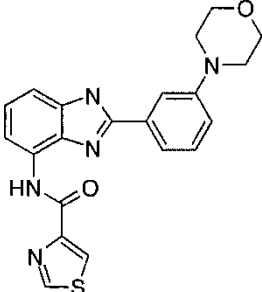
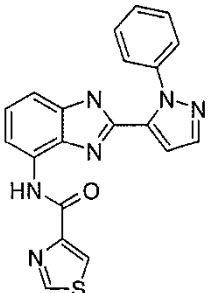
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
365	383		B	A
366	384		B	A
367	400		B	A
368	418		A	A

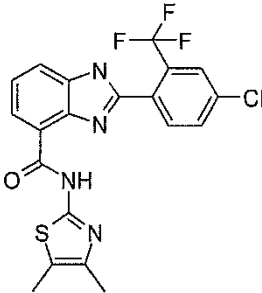
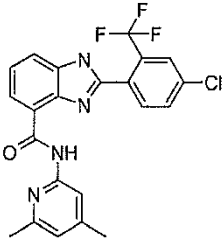
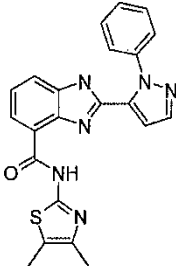
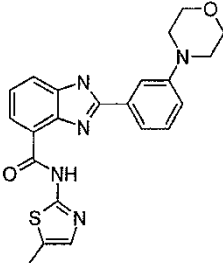
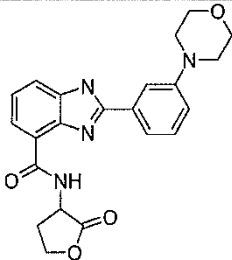
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
369	412		A	A
370	412		A	A
371	393		A	A
372	387		A	A
373	399		B	A

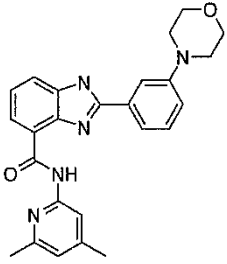
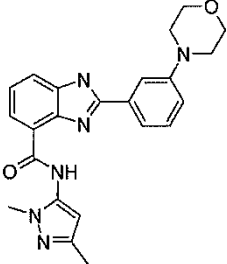
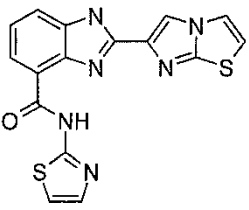
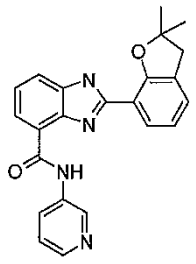
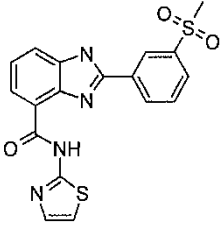
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
374	408		C	B
375	418		A	A
376	421		A	A
377	435		A	A
378	408		C	B

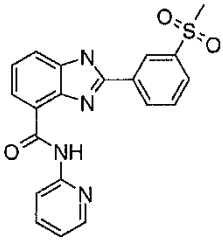
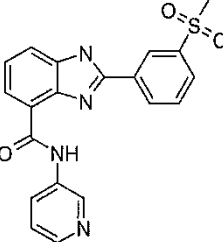
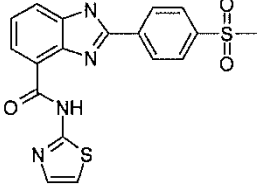
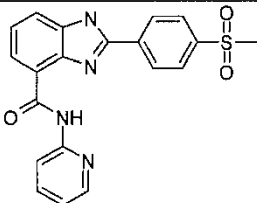
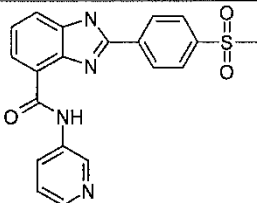
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
379	429		A	A
380	418		A	A
381	401		A	A
382	434		A	A

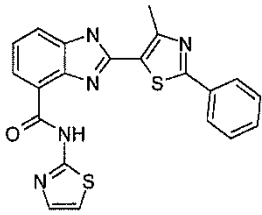
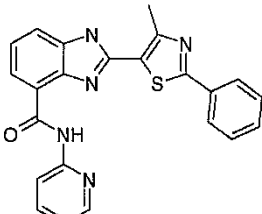
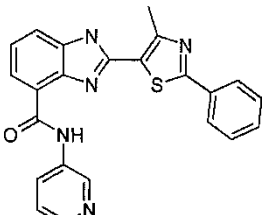
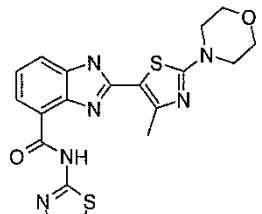
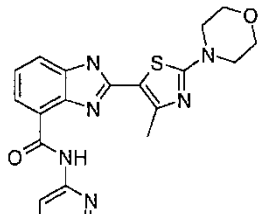
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
383	391		B	B
384	407		B	A
385	401		B	A
386	401		B	A
387	402		B	A

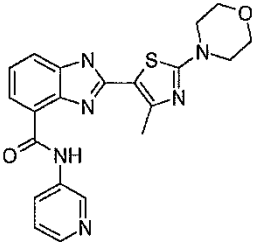
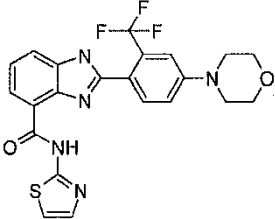
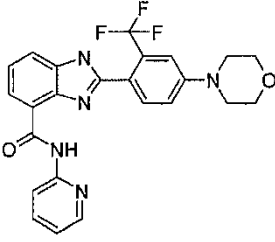
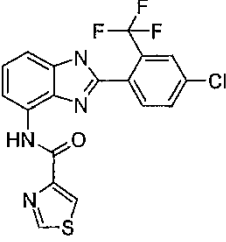
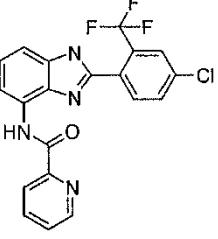
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
388	401		B	A
389	401		B	A
390	399		B	B
391	406		B	A
392	387		B	A

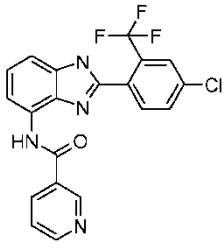
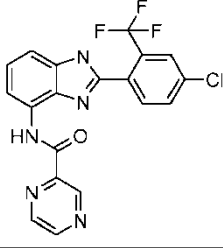
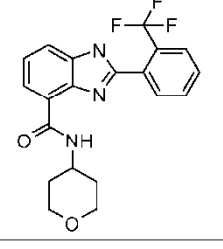
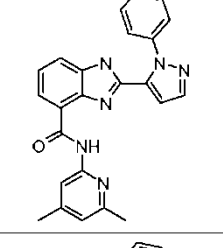
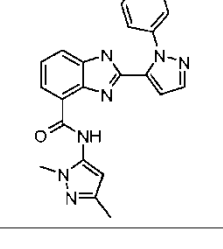
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
393	451		A	A
394	445		A	A
395	415		A	A
396	420		A	A
397	407		B	A

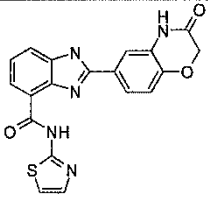
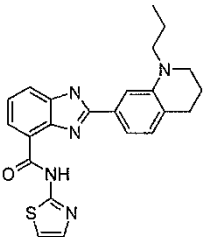
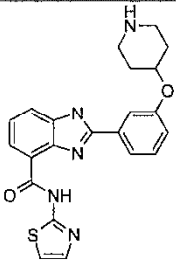
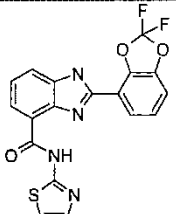
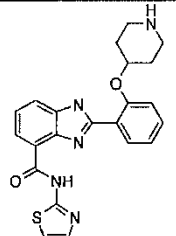
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
398	428		A	A
399	417		A	A
400	367		A	A
401	385		B	A
402	399		A	A

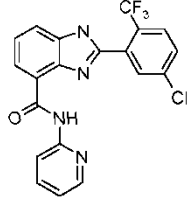
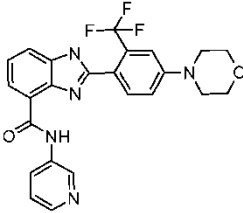
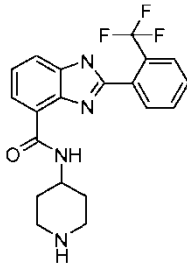
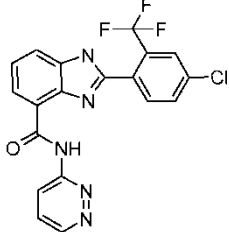
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
403	393		B	A
404	393		A	A
405	399		B	B
406	393		B	A
407	393		C	B

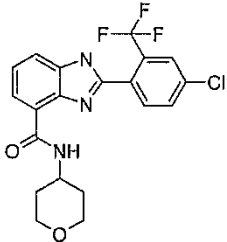
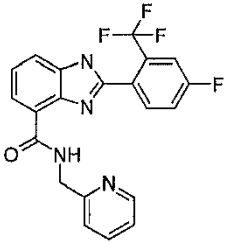
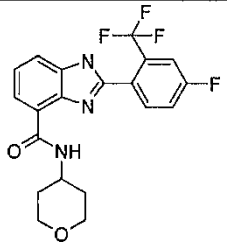
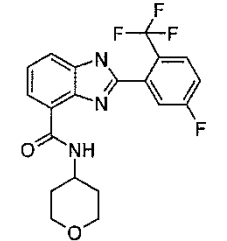
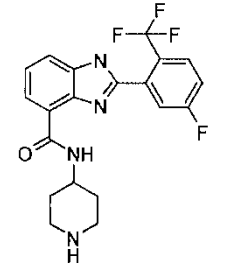
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
408	418		A	A
409	412		A	A
410	412		A	B
411	427		A	A
412	421		A	A

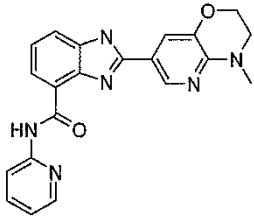
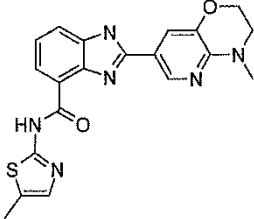
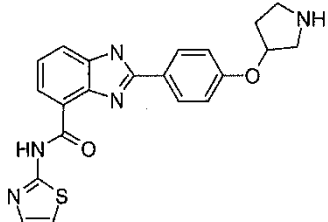
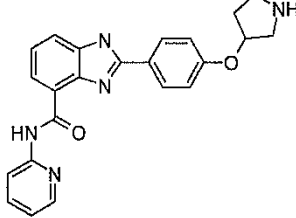
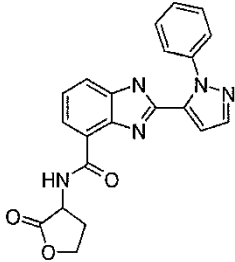
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
413	421		A	A
414	474		A	A
415	468		A	A
416	423		B	B
417	417		B	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
418	417		B	A
419	418		B	A
421	390		C	B
422	409		A	A
423	398		B	A

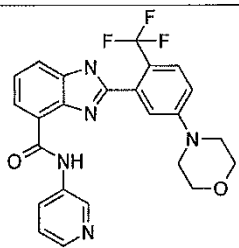
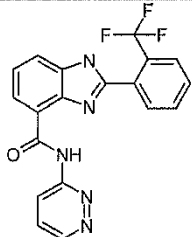
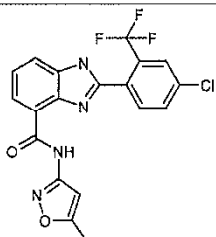
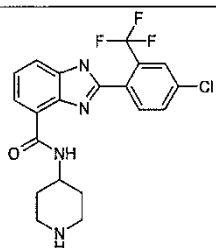
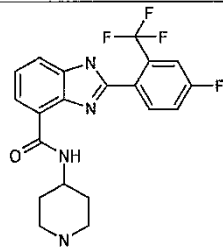
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
424	392		A	B
425	418		B	A
426	420		A	A
427	401		A	A
428	420		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
429	417		C	B
430	468		A	A
431	389		C	B
432	418		A	A

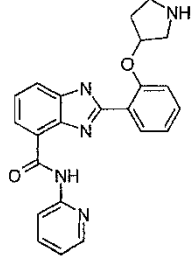
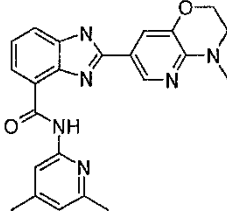
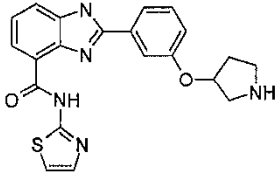
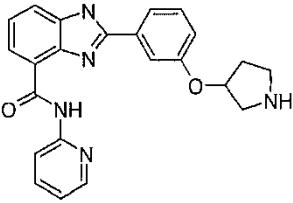
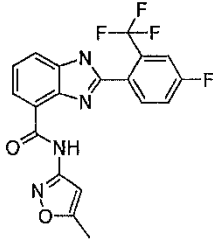
Comp. n°	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
434	424		B	B
435	415		B	B
436	408		B	B
437	408		C	B
438	407		C	B

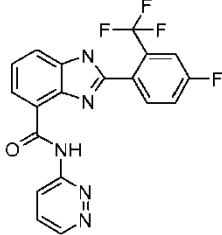
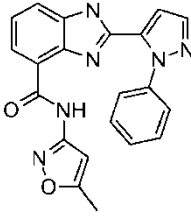
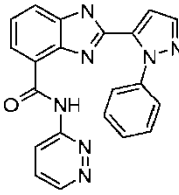
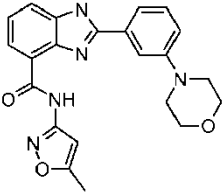
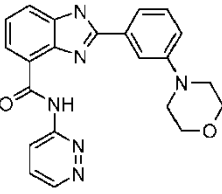
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
439	387		C	B
440	407		A	A
441			A	A
442	400		A	A
443	388		C	B

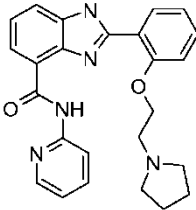
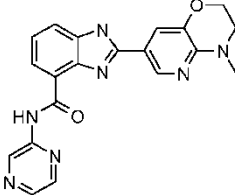
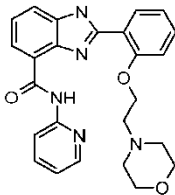
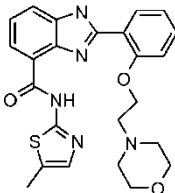
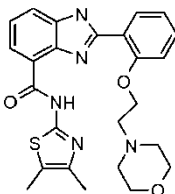
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
444	404		C	B
445	391		B	A
446	391		A	B
447	420		A	A
448	474		A	A
449	468		A	A

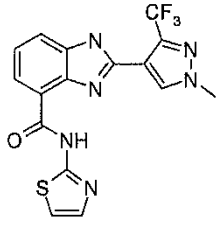
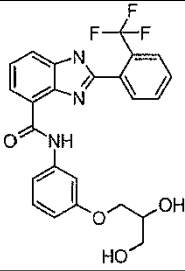
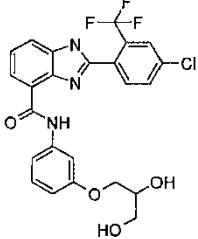
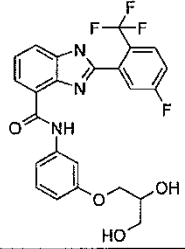
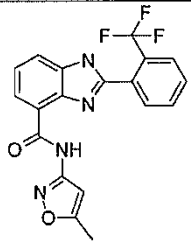
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
450	468		A	A
451	384		A	A
452	421		A	A
453	423		C	B
454	407		C	B

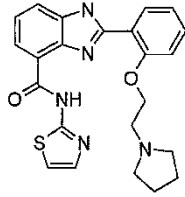
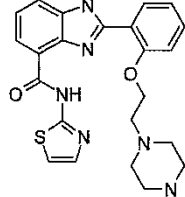
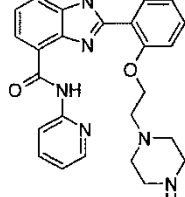
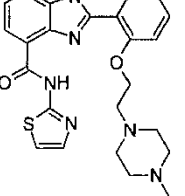
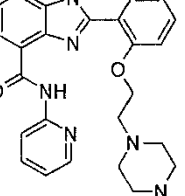
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
455	405		A	A
456	402		A	A
457	388		A	A
458	421		A	A
459	406		B	A

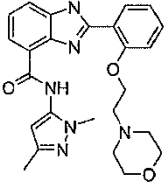
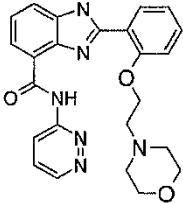
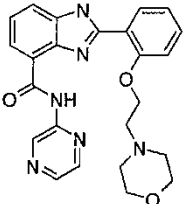
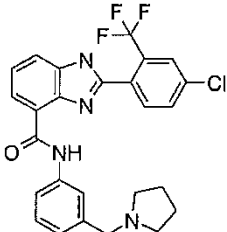
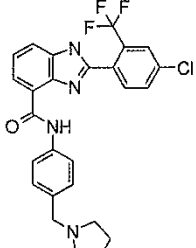
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
460	400		B	A
461	415		A	A
462	406		A	A
463	400		B	A
464	405		A	A

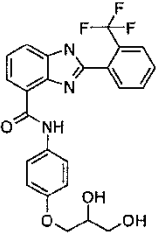
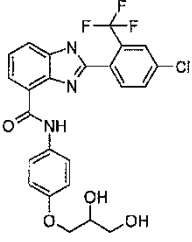
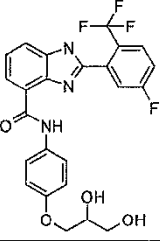
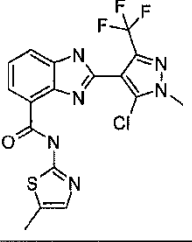
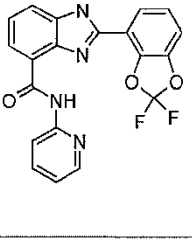
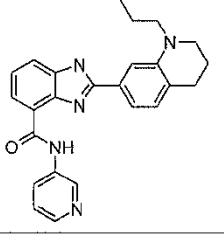
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
465	402		A	A
466	385		B	A
467	382		B	A
469	404		B	A
470	401		B	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
472	428		B	B
473	388		B	A
474	444		B	A
475	464		B	A
476	478		B	A

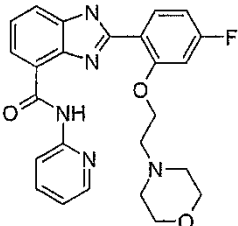
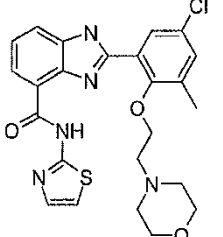
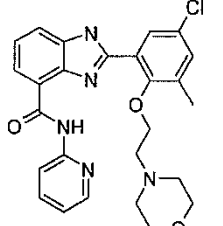
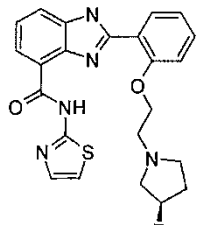
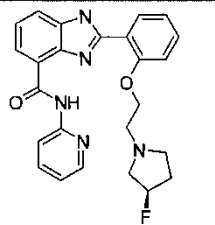
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
477	393		A	A
478	472		A	A
479	506		A	A
480	490		A	A
481	387		A	A

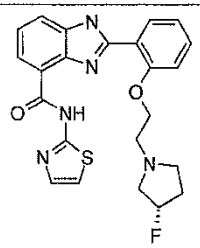
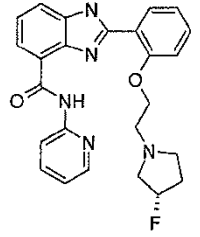
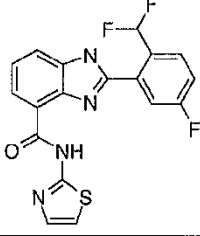
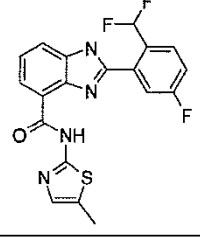
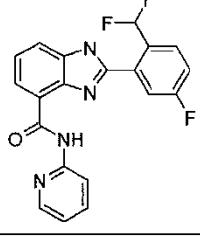
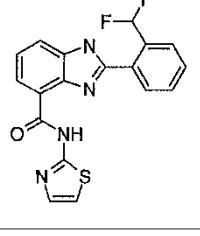
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
482	434		B	A
483	449		B	A
484	443		B	A
485	491		B	A
486	485		B	A

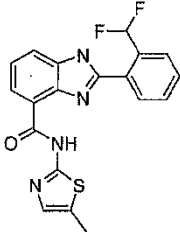
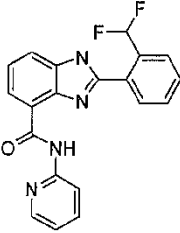
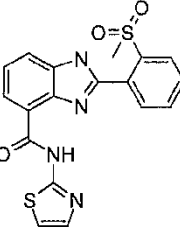
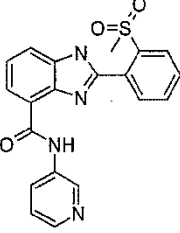
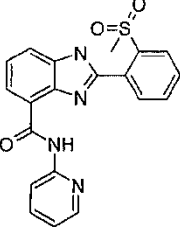
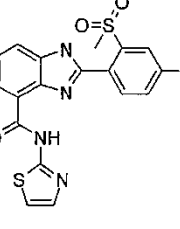
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
487	461		B	A
488	445		B	B
489	445		B	B
490	499		A	A
491	499		A	A

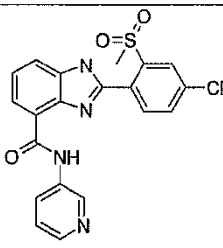
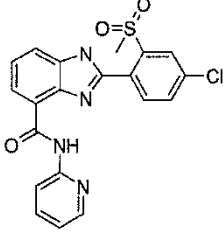
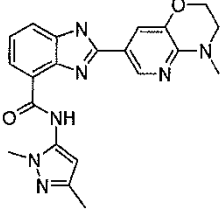
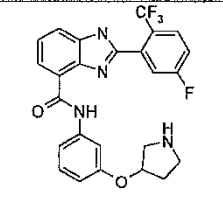
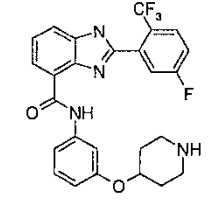
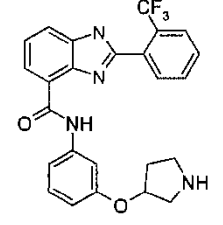
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
492	472		A	A
493	506		A	A
494	490		A	A
495	441		A	A
496	395		A	A
497	412		B	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
498	385		B	B
499	385		B	A
500	405		A	A
501	484		A	A
502	478		B	A
503	468		B	B

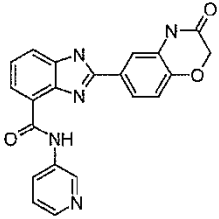
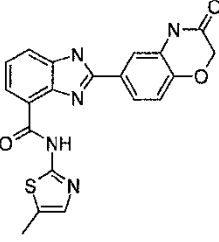
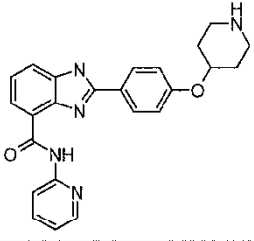
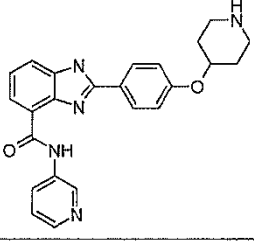
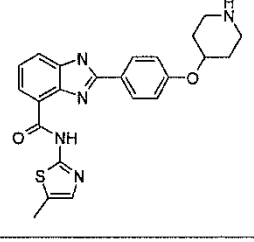
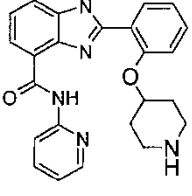
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
504	462		B	B
505	498		B	A
506	492		B	B
507	452		B	B
508	446		B	A

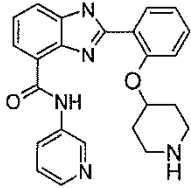
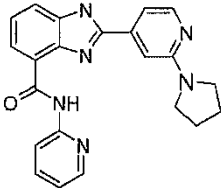
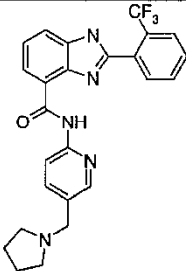
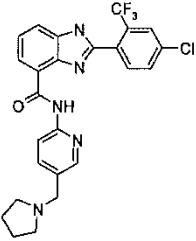
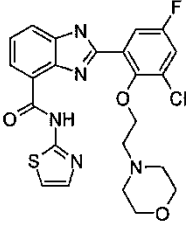
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
509	452		A	B
510	446		B	B
511	389		B	A
512	403		A	A
513	383		A	A
514	371		A	A

Compd #	[M+H] ⁺	Structure	EC _{1,5}	Fold Act.
515	385		A	A
516	365		A	A
517	399		B	A
518	393		B	A
519	393		A	A
520	433		B	A

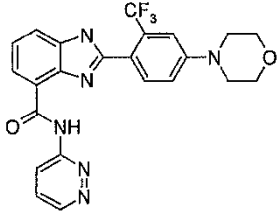
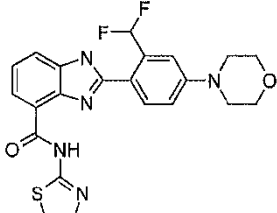
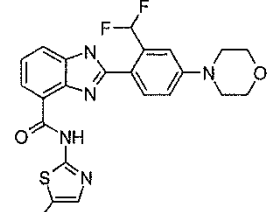
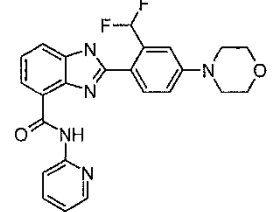
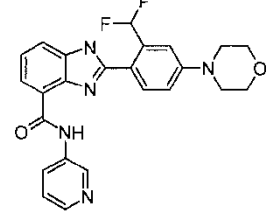
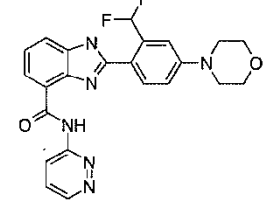
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
521	427		B	A
522	427		A	A
523	404		C	B
524	485		A	A
525	499		A	A
526	467		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
527	419		A	A
528	413		A	A
529	447		A	A
530	441		A	A
531	395		A	A
532	415		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
533	386		C	B
534	406		A	A
535	414		A	A
536	414		B	A
537	434		A	A
538	414		B	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
539	414		B	A
540	385		A	A
541	466		A	A
542	500		A	A
543	502		B	B

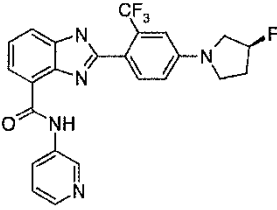
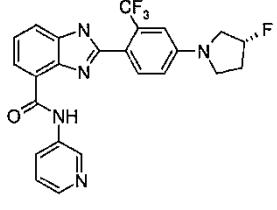
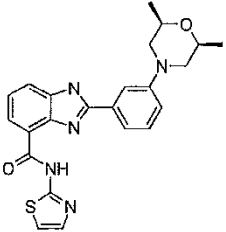
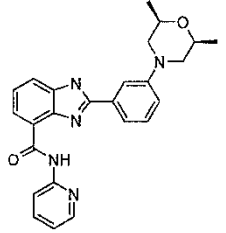
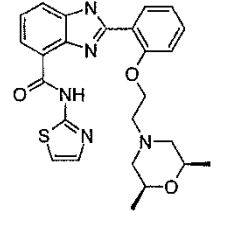
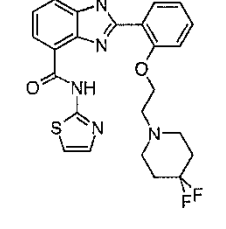
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
544	496		B	B
545	464		A	A
546	458		B	A
547	506		B	B
548	500		A	B
549	488		A	A

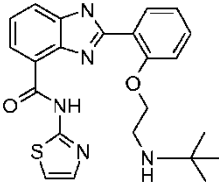
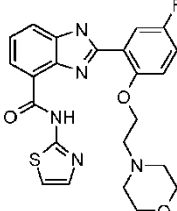
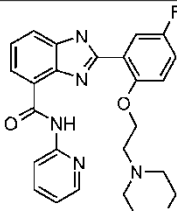
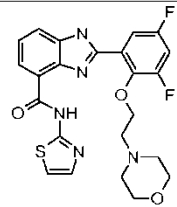
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
550	469		A	A
551	456		A	A
552	470		A	A
553	450		A	A
554	450		A	A
555	451		A	A

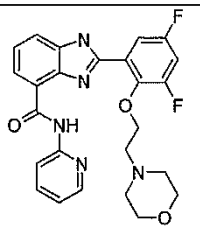
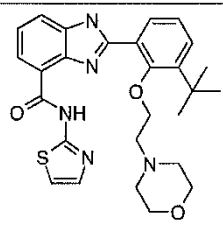
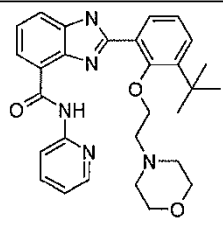
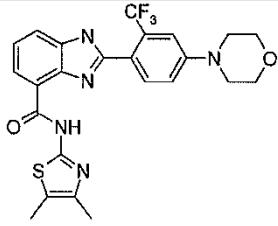
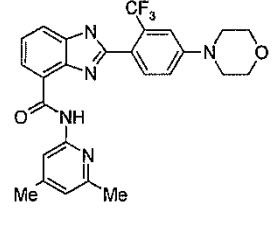
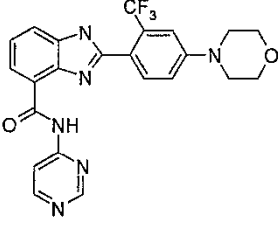
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
556	461		A	A
557	475		A	A
558	455		A	A
559	389		A	A
560	403		A	A
561	383		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
562	405		A	A
563	419		A	A
564	399		B	A
565	386		B	B
566	414			
567	414		A	A

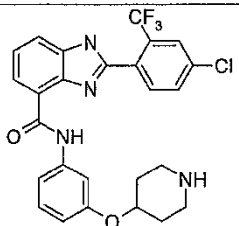
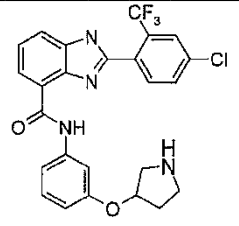
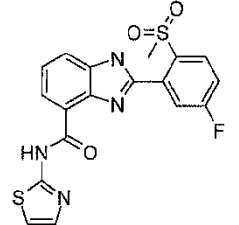
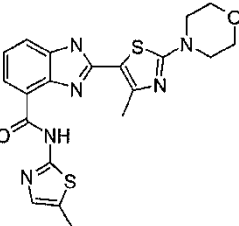
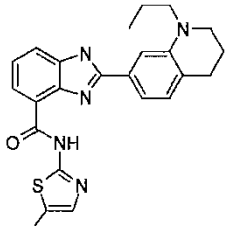
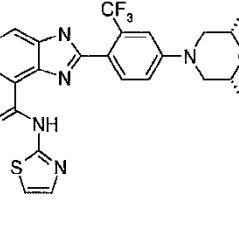
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
568	385		C	B
569	398		B	A
570	418		B	B
571	496		A	A
572	458		B	A
573	452		A	A

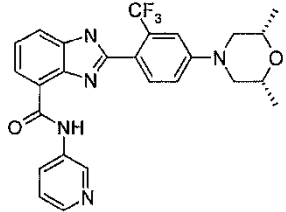
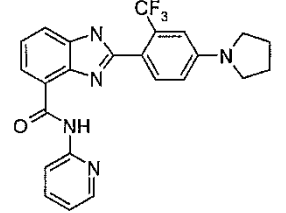
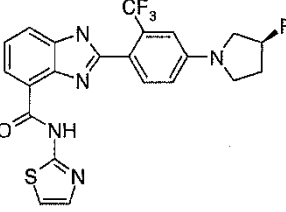
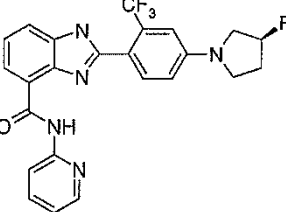
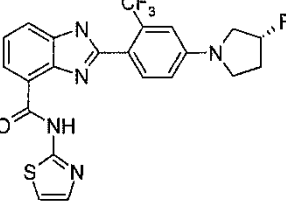
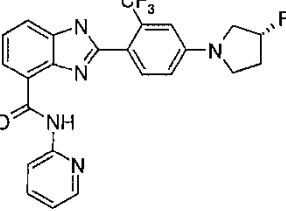
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
574	470		A	A
575	470		A	A
576	434		A	A
577	428		A	A
578	478		B	B
579	484		C	B

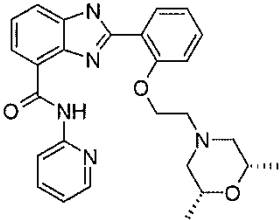
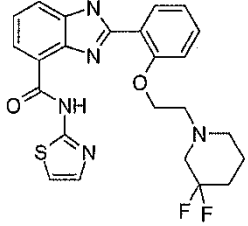
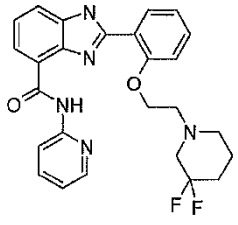
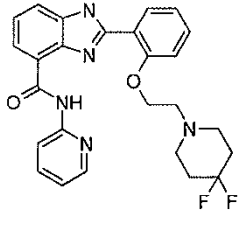
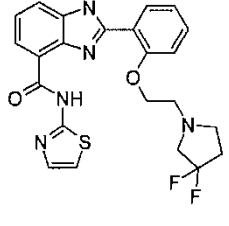
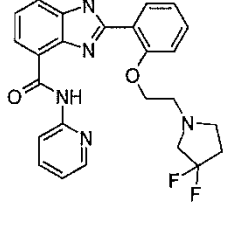
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
580	436		B	A
583	468		B	A
584	462		B	A
585	486		B	B

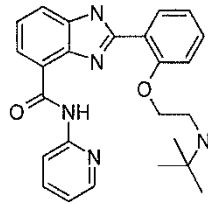
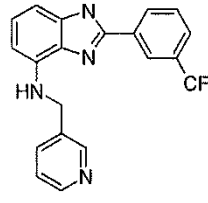
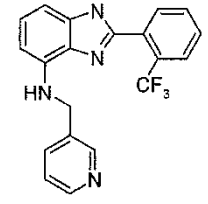
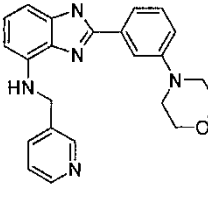
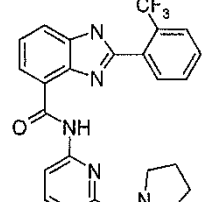
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
586	480		B	B
587	506		B	B
588	500		B	B
589	502		A	A
590	496		A	A
591	469		A	A

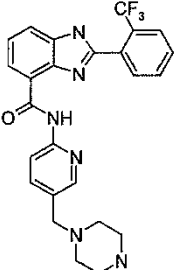
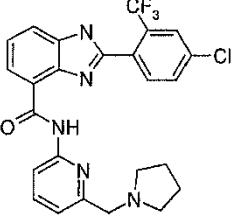
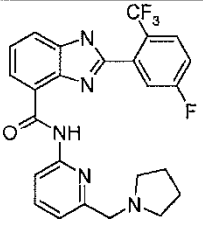
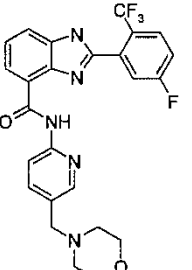
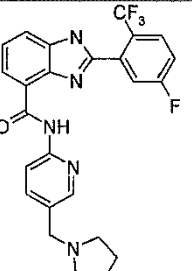
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
592	485		A	A
593	451		A	A
594	461		A	A
595	475		A	A
596	455		A	A
597	481		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
598	515		A	A
599	501		A	A
600	417		B	A
601	441		A	A
602	432		B	A
603	502		A	A

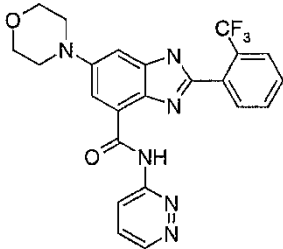
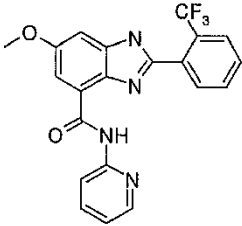
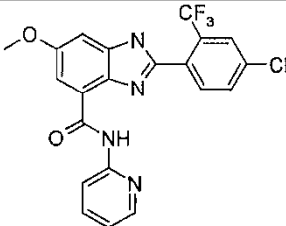
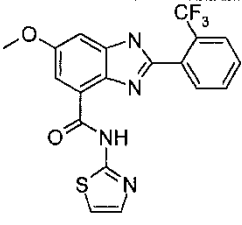
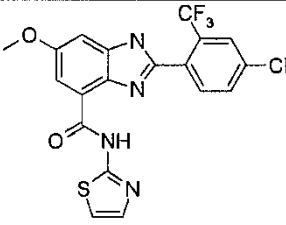
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
604	496		A	A
605	452		B	A
606	476		A	A
607	470		A	A
608	476		A	A
609	470		B	A

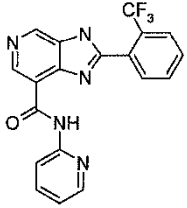
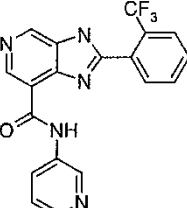
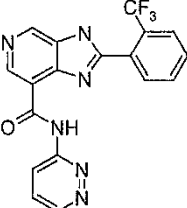
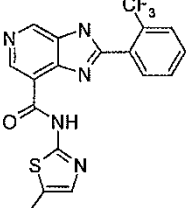
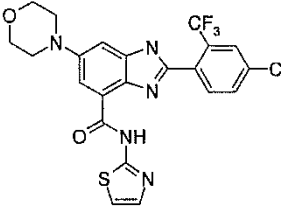
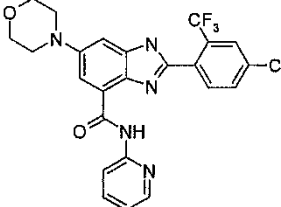
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
610	472		B	A
611	484		C	B
612	478		C	B
613	478		B	B
614	470		C	B
615	464		C	B

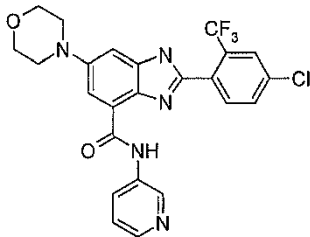
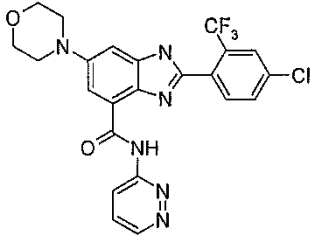
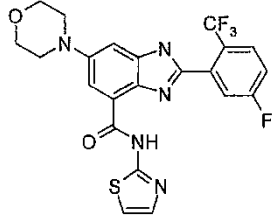
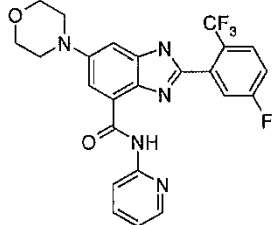
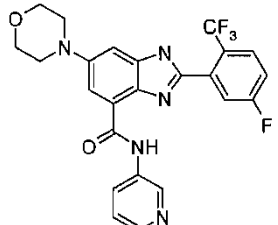
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
616	430		B	A
617	369		B	B
618	369		C	B
619	386		B	B
620	466		A	A

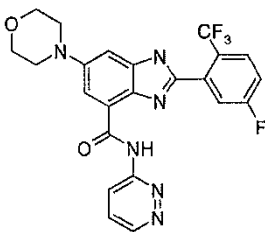
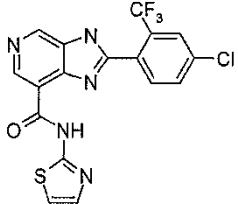
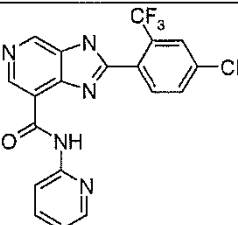
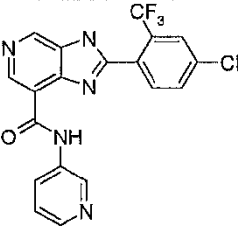
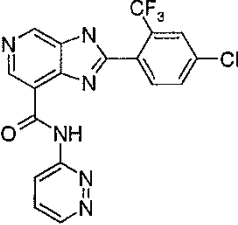
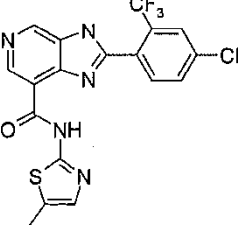
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
621	481		A	A
622	500		A	A
623	484		A	A
624	500		B	A
625	484		A	A

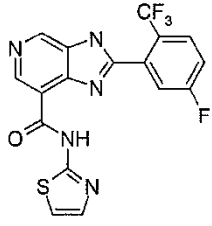
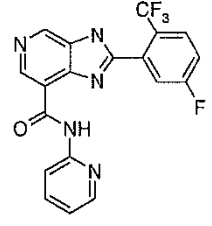
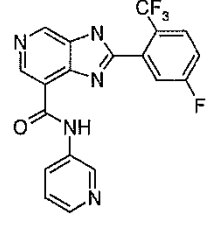
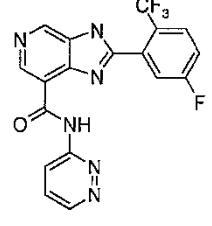
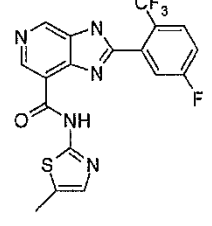
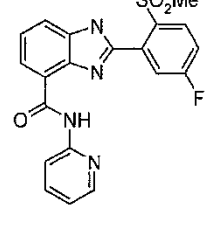
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
626	464		B	A
627	458		B	A
628	474		A	A
629	468		A	A
630	468		A	A

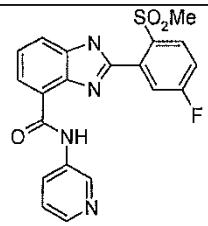
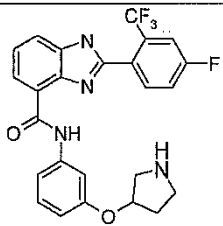
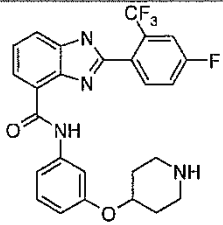
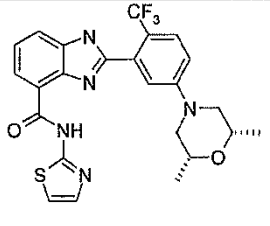
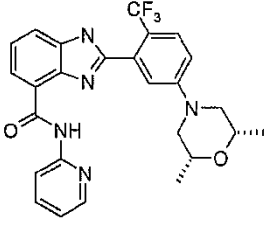
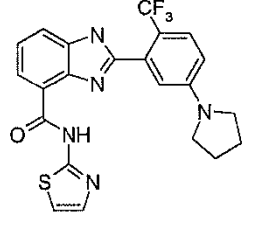
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
631	469		A	A
632	413		A	A
633	467		A	A
634	419		A	A
635	453		A	A

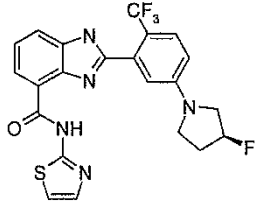
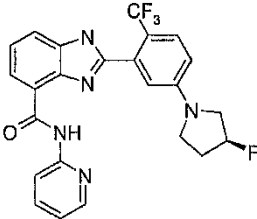
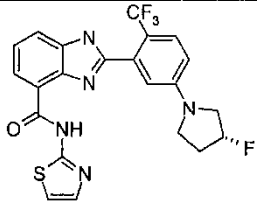
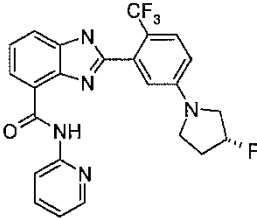
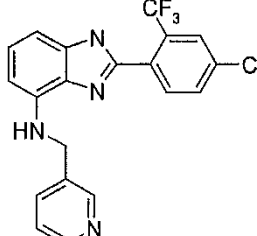
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
636	384		A	A
637	384		A	A
638	385		A	A
639	404		A	A
640	508		A	A
641	502		A	A

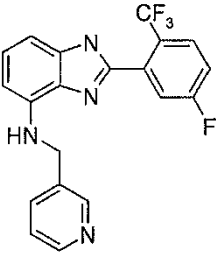
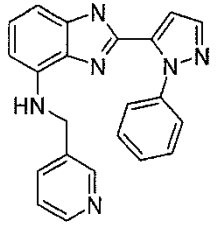
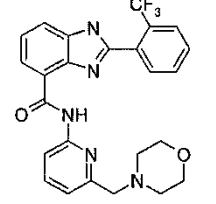
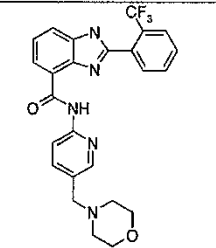
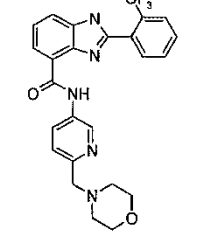
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
642	502		A	A
643	503		A	A
644	492		A	A
645	486		A	A
646	486		A	A

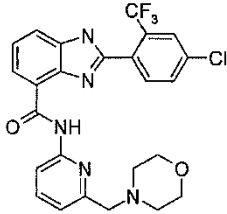
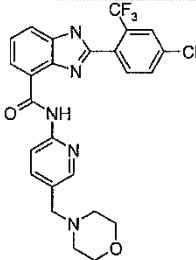
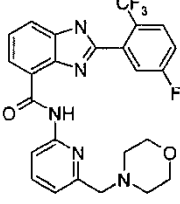
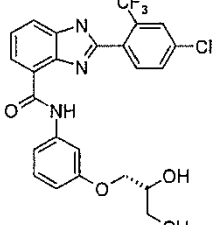
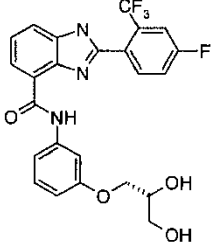
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
647	487		A	A
648	424		A	A
649	418		A	A
650	418		A	A
651	419		A	A
652	438		A	A

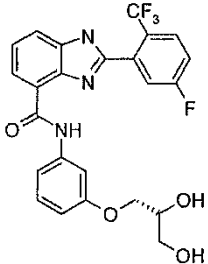
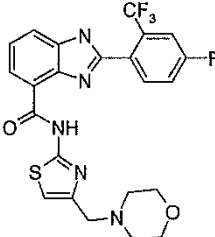
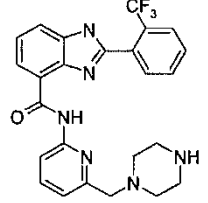
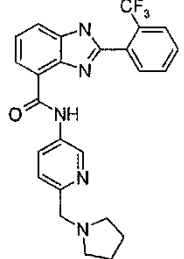
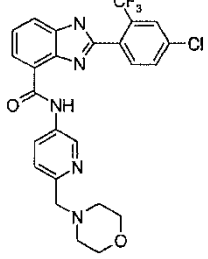
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
653	408		B	A
654	402		B	A
655	402		A	A
656	403		A	A
657	422		A	A
658	411		A	A

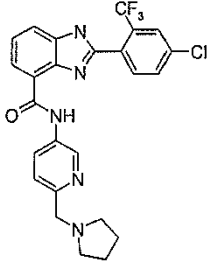
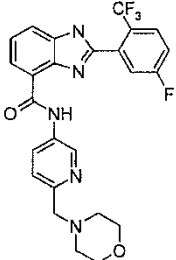
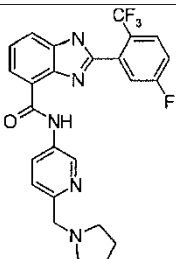
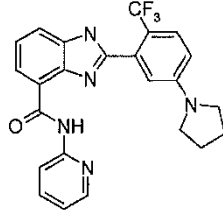
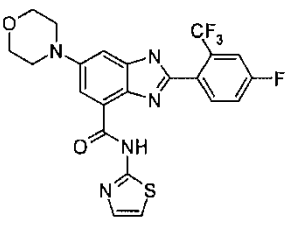
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
659	411		B	A
660	485		A	A
661	499		A	A
662	502		B	A
663	496		C	B
664	458		C	B

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
665	476		A	A
666	470		B	B
667	476		B	A
668	470		A	B
669	403		C	B

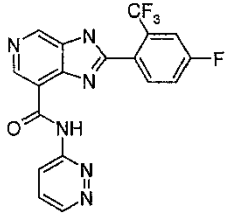
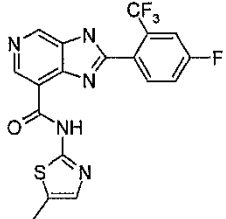
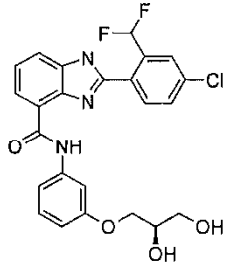
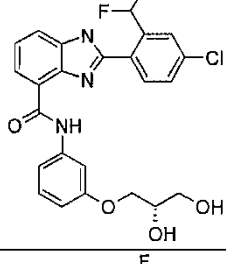
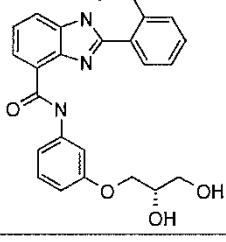
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
670	387		C	B
671	367		C	B
672	482		A	A
673	482		A	A
674	482		A	A

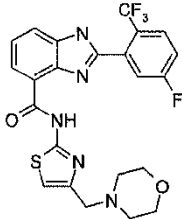
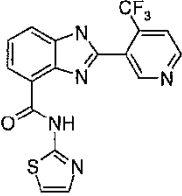
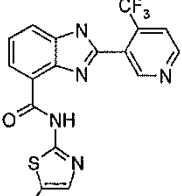
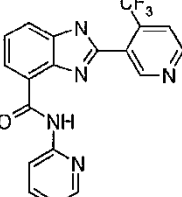
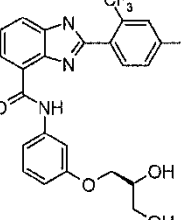
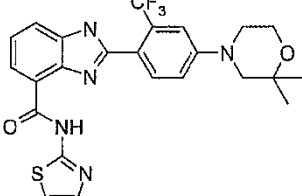
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
675	516		A	A
676	516		A	A
677	500		A	A
678	506		A	A
679	490		A	A

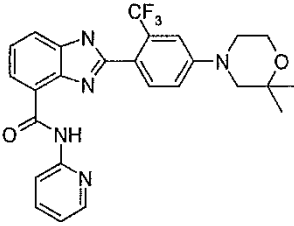
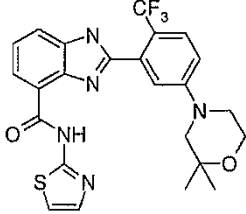
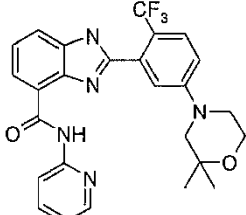
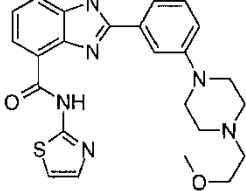
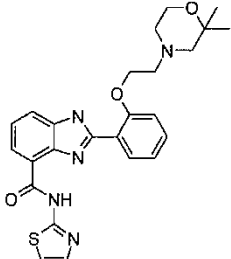
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
680	490		A	A
681	506		A	A
682	481		A	A
683	466		A	A
684	516		A	A

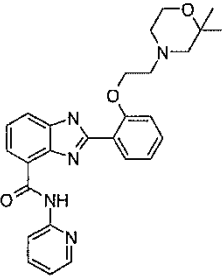
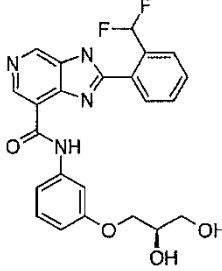
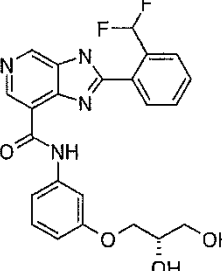
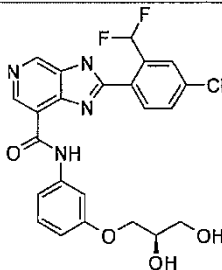
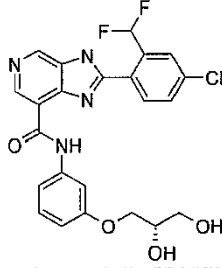
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
685	500		A	A
686	500		A	A
687	484		A	A
688	452		C	B
689	492		A	A

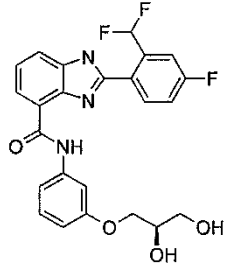
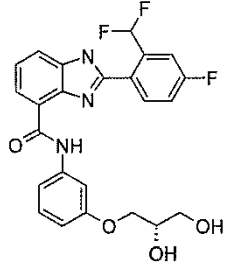
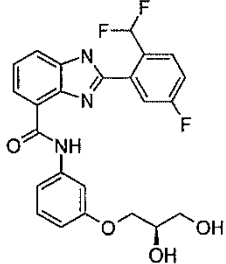
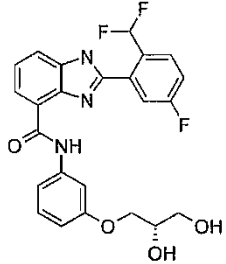
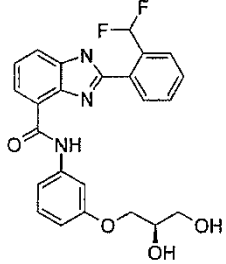
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
690	486		A	A
691	486		A	A
692	487		A	A
693	408		B	B
694	402		B	B
695	402		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
696	403		B	A
697	422		A	A
698	488		A	A
699	488		A	A
700	454		A	A

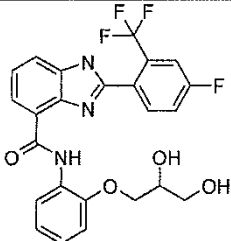
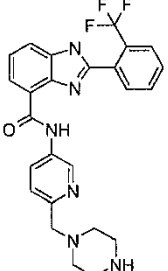
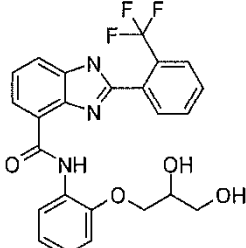
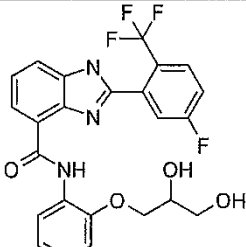
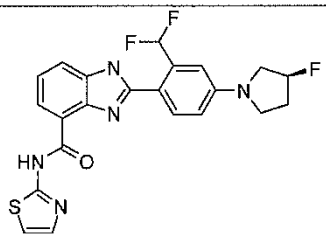
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
701	506		A	A
702	390		A	A
703	404		A	A
704	384		A	A
705	490		A	A
706	502		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
707	496		A	A
708	502		A	A
709	496		A	A
710	463		A	A
711	478		A	A

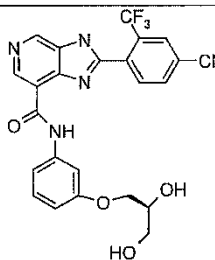
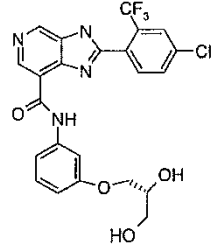
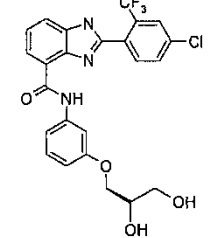
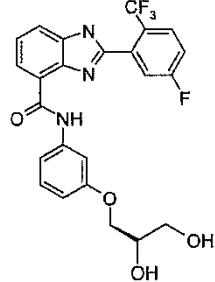
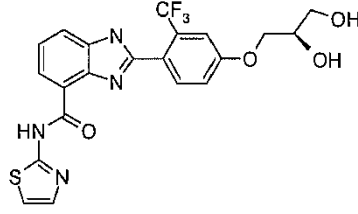
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
712	472		B	B
713	455		A	A
714	455		A	A
715	489		A	A
716	489		A	A

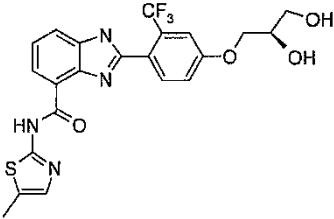
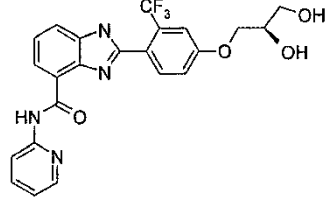
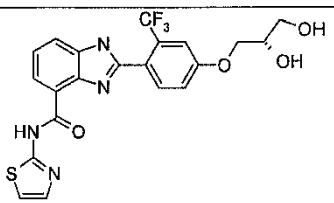
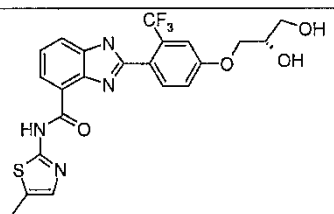
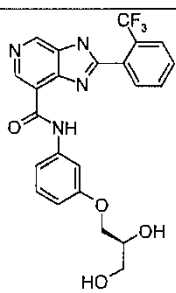
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
717	472		A	A
718	472		A	A
719	472		A	A
720	472		A	A
721	454		A	A

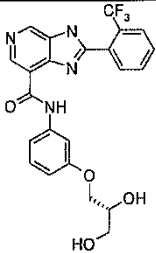
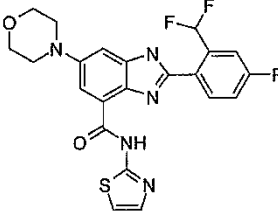
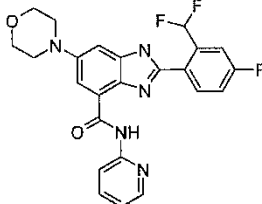
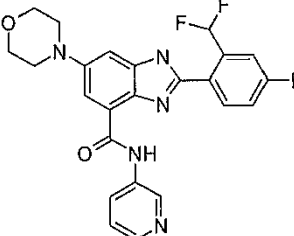
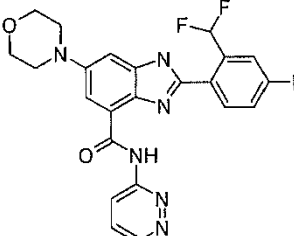
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
722	500		A	A
723	494		A	A
724	494		A	A
725	472		A	A
726	506		B	A

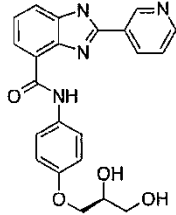
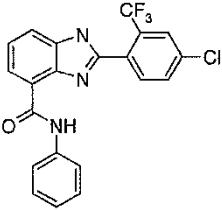
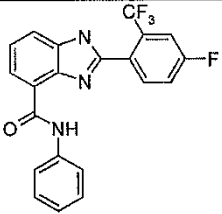
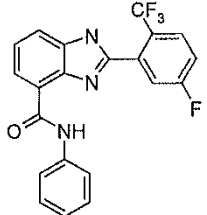
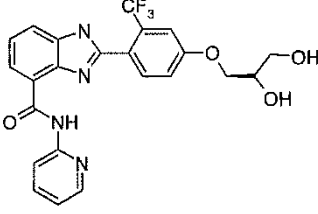
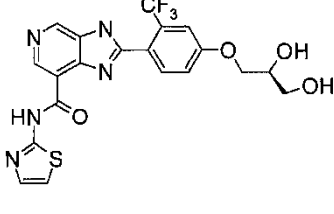
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
727	490		B	A
728	481		A	A
729	472		B	A
730	490		B	A
731	458		A	A

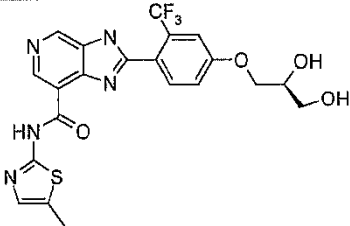
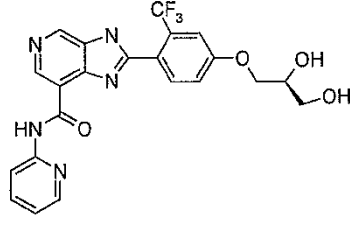
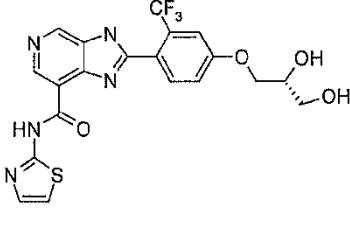
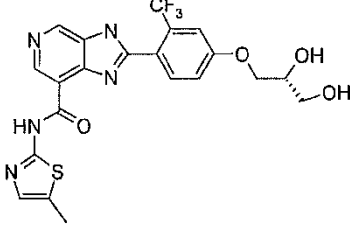
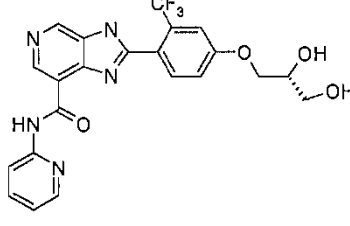
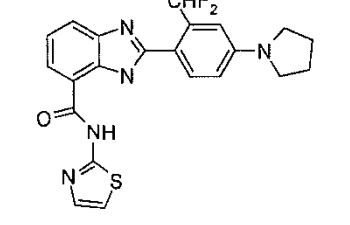
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
732	472		A	A
733	452		A	A
734	456		A	A
735	450		A	A
736	450		A	A
737	451		A	A

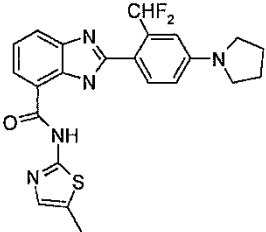
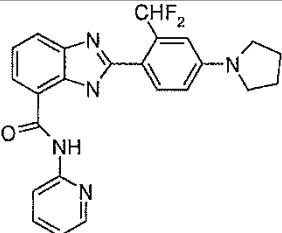
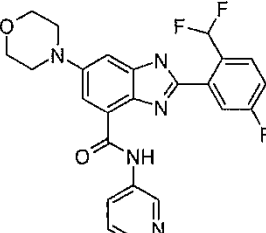
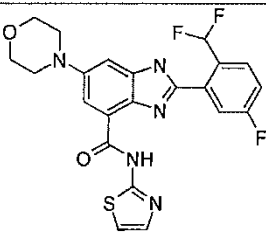
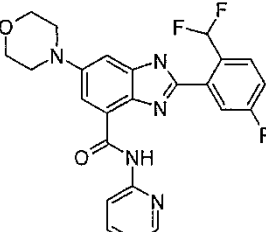
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
738	507		A	A
739	507		A	A
740	506		A	A
741	490		A	A
742	479		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
743	493		A	A
744	473		A	A
745	479		A	A
746	493		A	A
747	473		A	A

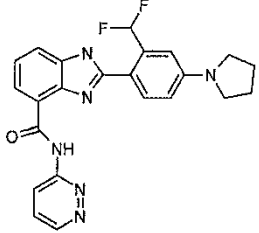
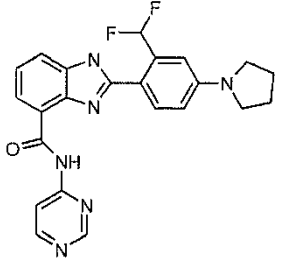
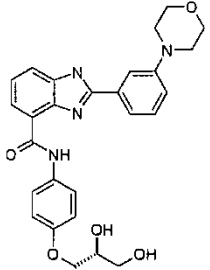
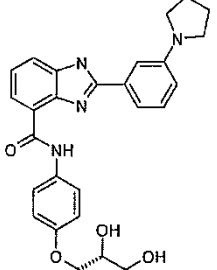
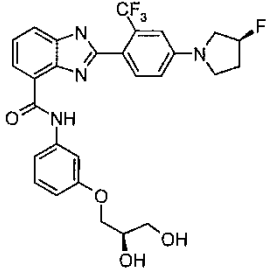
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
748	473		A	A
749	474		A	A
750	468		A	A
751	468		A	A
752	469		A	A

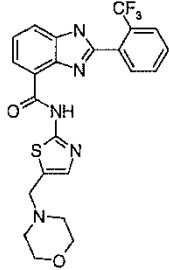
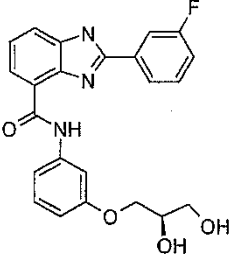
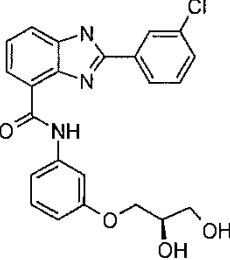
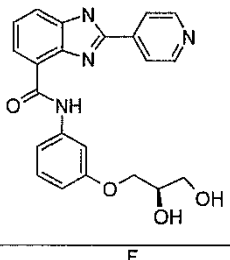
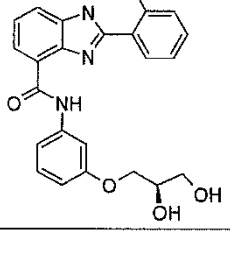
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
753	405		A	A
754	416		A	A
755	400		A	A
756	400		A	A
757	473		A	A
758	480		A	A

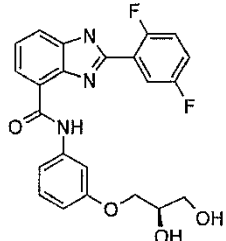
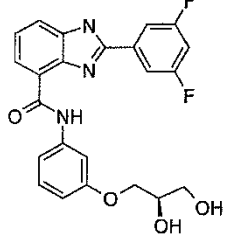
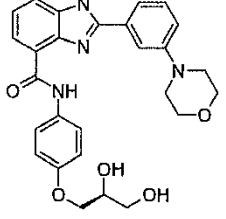
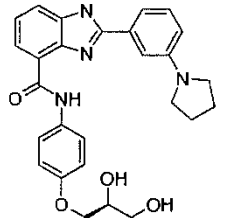
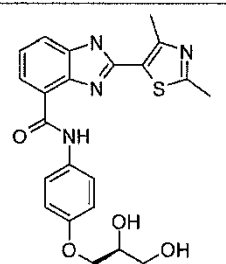
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
759	494		A	A
760	474		A	A
761	480		A	A
762	494		A	A
763	474		A	A
764	440		A	A

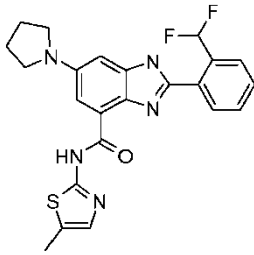
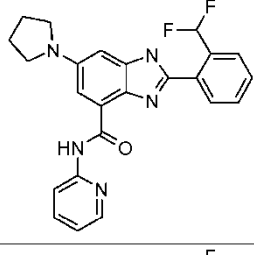
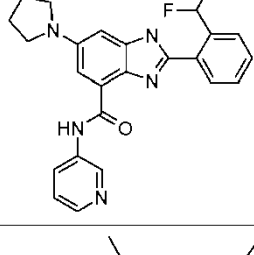
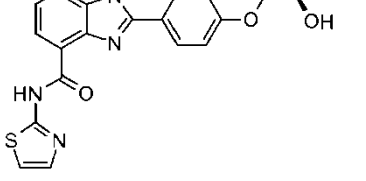
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
765	454		A	A
766	434		B	A
767	468		A	A
768	474		A	A
769	468		A	A

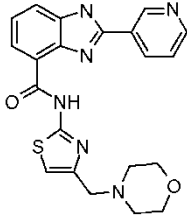
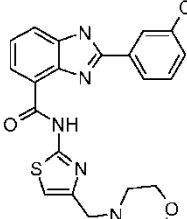
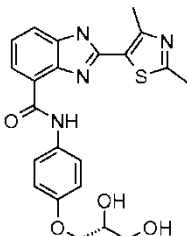
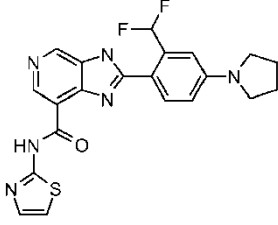
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
770	469		A	A
771	462		A	A
772	476		A	A
773	456		A	A
774	434		A	A

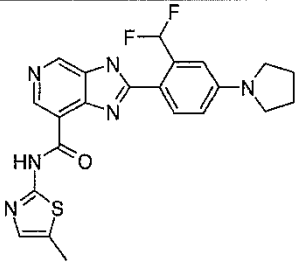
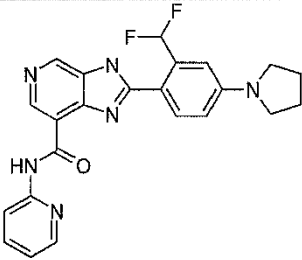
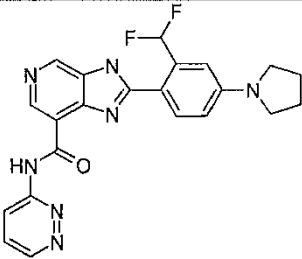
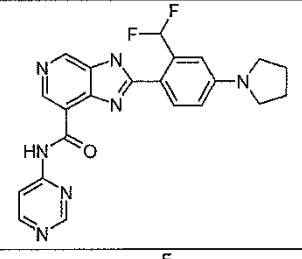
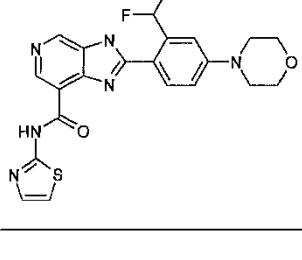
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
775	435		A	A
776	435		A	A
777	489		A	A
778	473		A	A
779	559		A	A

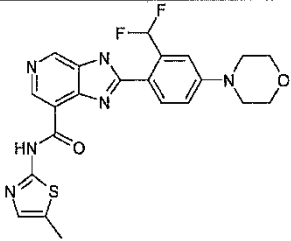
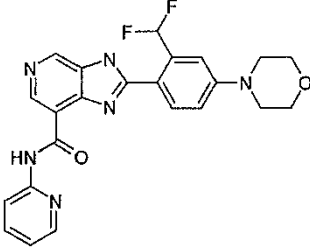
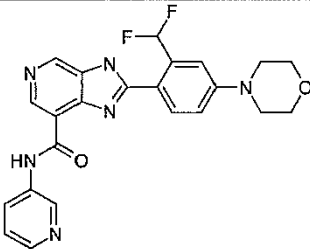
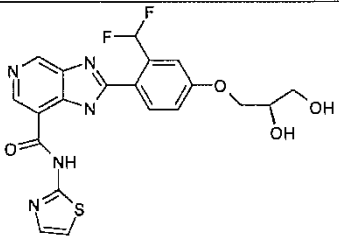
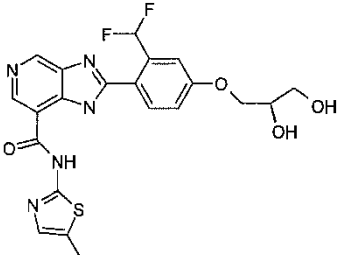
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
780	488		C	B
781	422		A	A
782	438		A	A
783	405		A	A
784	422		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
785	440		A	A
786	440		A	A
787	489		A	A
788	473		A	A
789	439		A	A

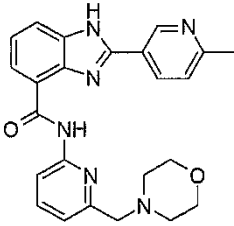
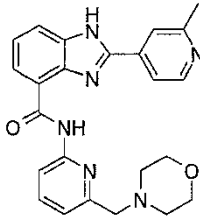
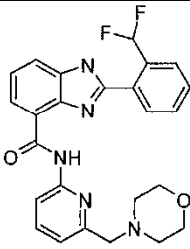
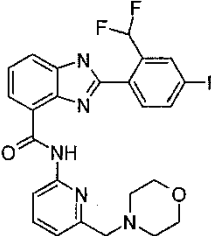
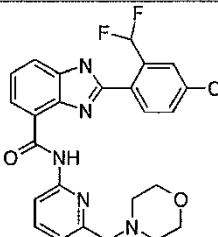
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
790	454		A	A
791	434		A	A
792	434		A	A
793	425		A	A

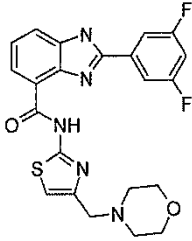
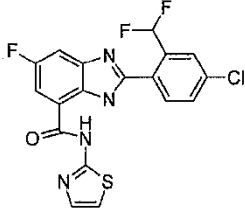
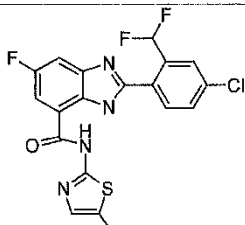
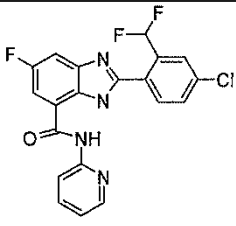
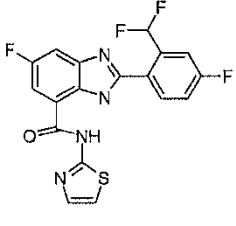
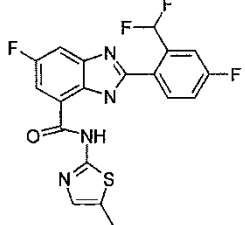
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
795	421		C	B
796	454		B	B
798	439		A	A
799	441		A	A

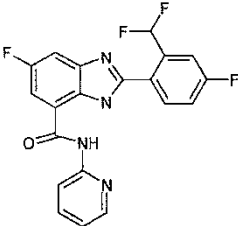
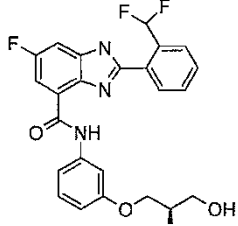
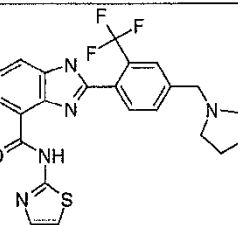
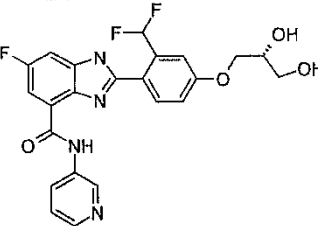
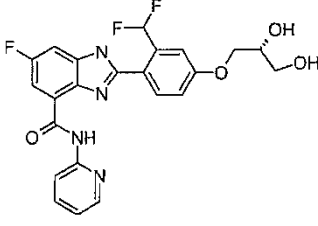
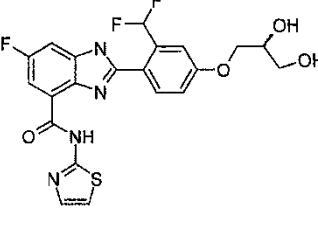
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
800	455		A	A
801	435		A	A
802	436		A	A
803	436		A	A
804	457		A	A

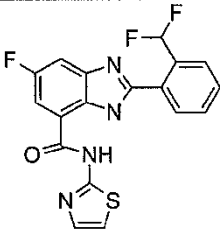
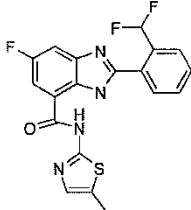
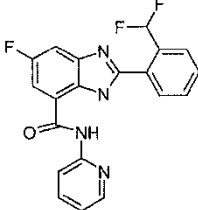
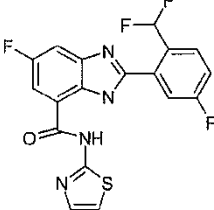
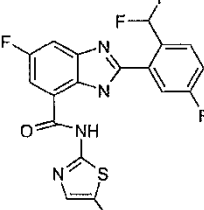
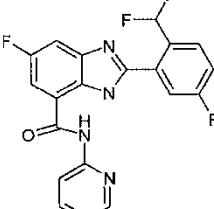
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
805	471		A	A
806	451		A	A
807	451		A	A
808	462		A	A
809	476		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
810	456		A	A
811	472		A	A
812	435		A	A
813	483		A	A
814	429		A	A

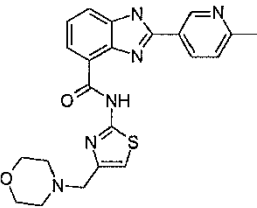
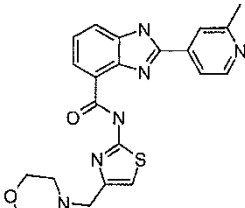
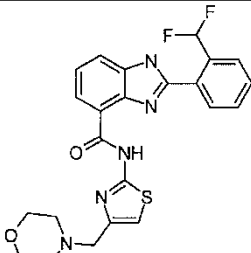
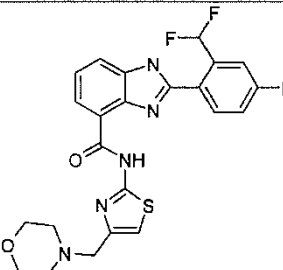
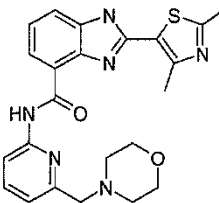
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
815	429		A	A
816	429		A	A
817	464		A	A
818	482		A	A
819	498		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
820	456		B	A
821	423		A	A
822	437		A	A
823	417		A	A
824	407		A	A
825	421		A	A

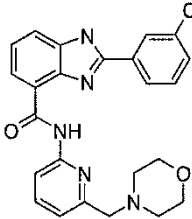
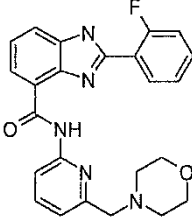
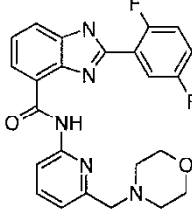
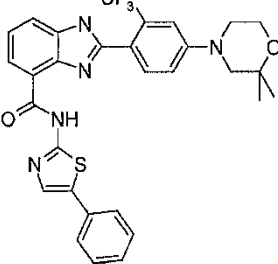
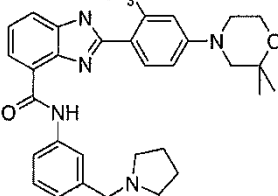
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
826	401		A	A
827	472		A	A
828	472		A	A
829	473		A	A
830	473		A	A
831	479		A	A

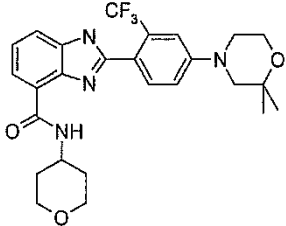
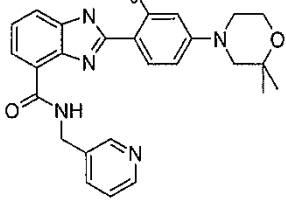
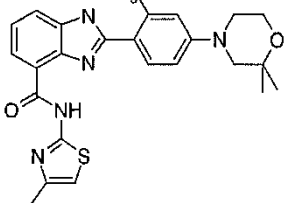
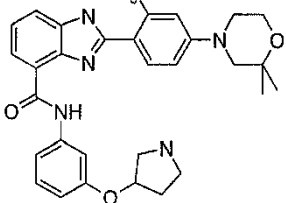
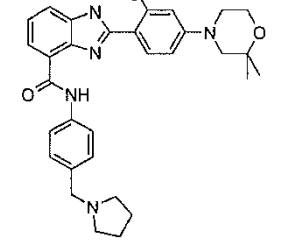
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
832	389		A	A
833	403		A	A
834	383		A	A
835	407		A	A
836	421		A	A
837	401		A	A

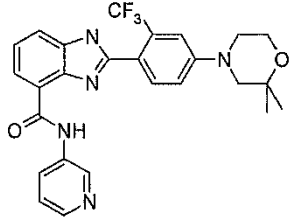
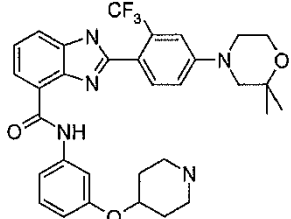
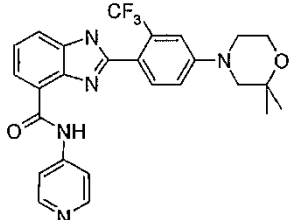
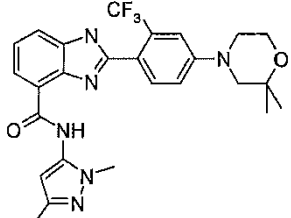
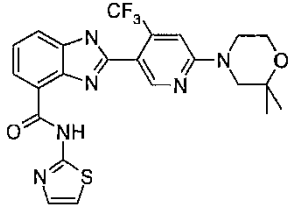
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
838	466		A	A
839	479		A	A
840	473		A	A
841	473		A	A
842	435		A	A

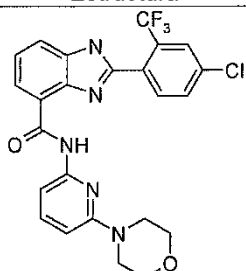
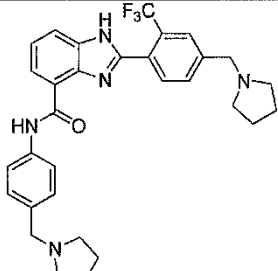
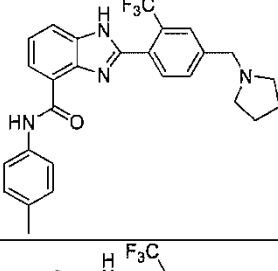
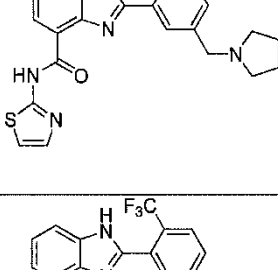
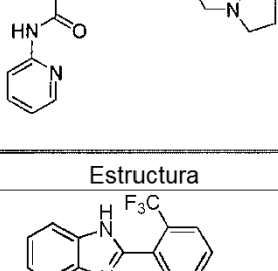
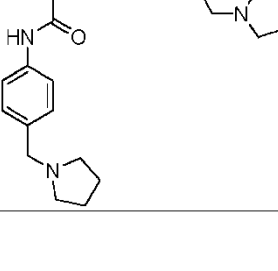
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
843	435		A	A
844	435		A	A
845	470		A	A
846	488		A	A
847	449		A	A

Compd #	[M+H] ⁺	Structure	EC _{1,5}	Fold Act.
848	455		A	A
849	504		A	A
850	415		A	A
851	432		A	A
852	450		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
853	448		A	A
854	432		A	A
855	450		A	A
856	528		A	A
857	528		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
858	453		B	A
859	460		B	A
860	466		A	A
861	530		A	A
862	528		A	A

Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
863	446		A	A
864	544		A	A
865	446		A	A
866	463		A	A
867	453		A	A

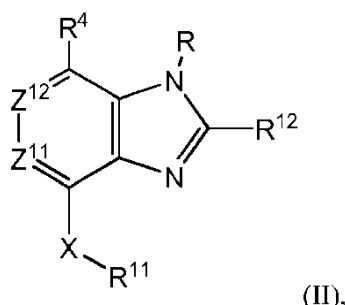
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
868	502		A	A
869	548		A	A
870	479		A	A
871	472		B	A
872	466		A	A
Comp. nº	[M+H] ⁺	Estructura	CE _{1,5}	Activación
873	548		A	A

ES 2 581 237 T3

En otra realización, el compuesto de la invención se selecciona de uno cualquiera de los números de compuesto 202, 203, 208, 226, 243, 247, 254, 262, 269, 287, 288, 289, 290, 295, 300, 302, 304, 312, 313, 315, 316, 317, 319, 321, 323, 327, 328, 340, 343, 344, 345, 346, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 368, 369, 370, 371, 372, 376, 377, 379, 380, 381, 382, 394, 395, 396, 398, 399, 409, 411, 412, 413, 414, 430, 432, 440, 446, 448, 451, 452, 455, 5
456, 457, 458, 461, 464, 465, 478, 479, 480, 481, 492, 493, 494, 495, 514, 515, 516, 531, 540, 541, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 573, 574, 575, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 601, 603, 604, 620, 622, 623, 628, 629, 630, 631, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 672, 674, 675, 677, 678, 679, 680, 681, 689, 690, 691, 692, 698, 699, 700, 701, 706, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 734, 735, 736, 737, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 749, 751, 767, 768, 769, 770, 774, 775, 776, 782, 785, 786, 789, 798, 811, 817, 10
818, 819, 820, 824, 825, 827, 829, 831, 832, 833, 834, 836, 839, 840, 841, 845, 847, 849, 851, 852, 853, 854, 855, 862, 863, 865, 866, 867, o 868 a partir de la tabla 1, anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II):



(II),

5 o una de sus sales, en donde:

uno de Z¹¹ y Z¹² es CR¹³, y el otro de Z¹¹ y Z¹² se selecciona de N y CR¹³, en donde

R¹³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-(alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro), -S-(alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro), alquilo C₁-C₄, -(alquil C₁-C₂)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-CH₂CH(OH)CH₂OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-alquil(C₁-C₃)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -S-alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo C₃-C₇;

10 R se selecciona de hidrógeno, -alquilo (C₂-C₄), -alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro, -alquil(C₁-C₄)-N(R⁷)(R⁷), -alquil(C₁-C₄)-C(O)-N(R⁷)(R⁷), -alquil(C₂-C₄)-O-R⁷, y -alquil(C₂-C₄)-N(R⁷)-C(O)-R⁷, en donde:

cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno y -alquilo C₁-C₄; o

15 dos R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)₂, y O, en donde el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un solo átomo de carbono con -OH, -alquilo C₁-C₄, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -S-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, alquilo C₁-C₄, -S-alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo C₃-C₇;

20 X se selecciona de -NH-C(=O)-†, -C(=O)-NH-†, -NH-C(=S)-†, -C(=S)-NH-†, -NH-S(=O)-†, -S(=O)-NH-†, -NH-S(O)₂-NR¹⁵-†, -NR¹⁵-S(O)₂-NH-†, -NH-C(=O)-O-†, O-C(=O)-NH-†, -NH-C(=O)NH-†, -NH-C(=O)NR¹⁵-†, -NR¹⁵-C(=O)NH-†, -NH-NR¹⁵-†, -NR¹⁵-NH-†, -O-NH-†, -NH-O-†, -NH-CR¹⁵R¹⁶-†, -CR¹⁵R¹⁶-NH-†, -NH-C(=NR¹⁵)-†, -C(=NR¹⁵)-NH-†, -NH-C(=S)-CR¹⁵R¹⁶-†, -CR¹⁵R¹⁶-C(=S)-NH-†, -NH-S(O)-CR¹⁵R¹⁶-†, -CR¹⁵R¹⁶-S(O)-NH-†, -NH-S(O)₂-CR¹⁵R¹⁶-†, -CR¹⁵R¹⁶-S(O)₂-NH-†, -NH-C(=O)-O-CR¹⁵R¹⁶-†, -CR¹⁵R¹⁶-O-C(=O)-NH-†, -NH-C(=O)-NR¹⁴-CR¹⁵R¹⁶-†, -NH-C(=O)-CR¹⁵R¹⁶-†, and -CR¹⁵R¹⁶-NH-C(=O)-O-†, en donde

25

†- representa donde X está unido a R¹¹, y;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, y -(alquil C₁-C₄)-CF₃;

30 R¹¹ es un heterociclo, en donde R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, =O, -O-alquilo C₁-C₄, -S-R¹⁴, -(alquil C₁-C₄)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-(alquil C₂-C₄)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-O-R¹⁴, y -(alquil C₁-C₄)-C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), en donde

cada R¹⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno y -alquilo C₁-C₄; o

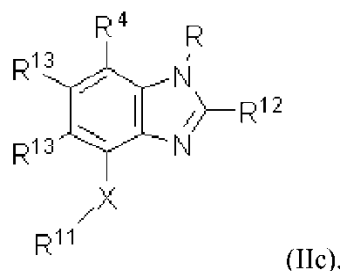
35 dos R¹⁴ se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)₂, y O, en donde:

donde R¹⁴ es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ y

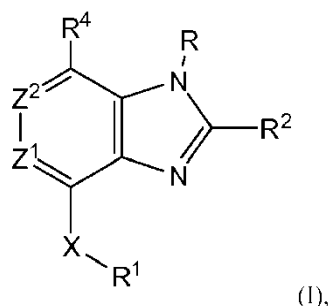
40 cuando dos R¹⁴ se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con -OH, -alquilo C₁-C₄, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con alquilo -C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con fluoro, o -(CH₂)₂-O-CH₃; y

5 R^{12} se selecciona de un carbociclo que tiene al menos 5 átomos en el anillo y un heterociclo distinto de piperazina, indazol, triazol o pirazolopiridina, en donde R^{12} está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquilo C_1-C_2 sustituido con fluoro, $-O-R^{14}$, $-S-R^{14}$, $-S(O)-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{14}$, $-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^{14})(R^{14})$, $-N(R^{14})(R^{14})$, $-O-(alquil\ C_2-C_4)-N(R^{14})(R^{14})$, $-C(O)-N(R^{14})(R^{14})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-C(O)-N(R^{14})(R^{14})$, $-O$ -fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R^{12} es fenilo, R^{12} está opcionalmente sustituido con 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con fluoro, 3,4-etilendioxi, 3,4-etilendioxi sustituido con fluoro, o $-O$ -(heterociclo saturado) en donde cualquier sustituyente fenilo, heterociclo saturado o segundo heterociclo R^{12} está opcionalmente sustituido con halógeno; $-C\equiv N$; alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_2 sustituido con fluoro, $-O$ -(alquilo C_1-C_2 sustituido con fluoro), $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-S$ -(alquilo C_1-C_4), $-S$ -(alquilo C_1-C_2 sustituido con fluoro), $-NH$ -(alquilo C_1-C_4) y $-N$ -(alquilo C_1-C_4)₂.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IIc):



3. Un compuesto de fórmula (I):



15 o una de sus sales, en donde:

uno de Z^1 y Z^2 es CR^3 , y el otro de Z^1 y Z^2 se selecciona de N y CR^3 , en donde

R^3 se selecciona en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_2 sustituido con fluoro, $-O$ -alquilo(C_1-C_2) sustituido con fluoro, $-S$ -alquilo(C_1-C_2) sustituido con fluoro, alquilo C_1-C_4 , $-O$ -alquilo(C_1-C_4), $-S$ -alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 ;

20 R se selecciona de hidrógeno, $-alquilo\ (C_2-C_4)$, $-alquilo\ (C_1-C_4)$ sustituido con fluoro, $-alquil(C_1-C_4)-N(R^7)(R^7)$, $-alquil(C_1-C_4)-C(O)-N(R^7)(R^7)$, $-alquil(C_2-C_4)-O-R^7$, y $-alquil(C_2-C_4)-N(R^7)-C(O)-R^7$, en donde:

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-alquilo\ C_1-C_4$; o

25 dos R^7 unidos al mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, y O, en donde el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un solo átomo de carbono con $-OH$, $-alquilo\ C_1-C_4$, fluoro, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$, o $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$;

30 R^1 se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_2 , $=O$, cicloalquilo C_3-C_7 , alquilo C_1-C_2 sustituido con fluoro, $-O-R^8$, $-S-R^8$, $-(alquil\ C_1-C_2)-N(R^8)(R^8)$, $-N(R^8)(R^8)$, $-O-(alquil\ C_1-C_2)-N(R^8)(R^8)$, $-(alquil\ C_1-C_2)-O-(alquil\ C_1-C_2)-N(R^8)(R^8)$, $-C(O)-N(R^8)(R^8)$, y $-(alquil\ C_1-C_2)-C(O)-N(R^8)(R^8)$, y cuando R^1 es fenilo, R^1 está opcionalmente sustituido con 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con fluoro, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con fluoro;

cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-alquilo\ C_1-C_4$; o

35 dos R^8 se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, y O, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, fluoro, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-$

C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ y el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con -OH, -alquilo C₁-C₄, fluoro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃), o -N(CH₂CH₂OCH₃)₂;

5 R² se selecciona de un carbociclo que tiene al menos 5 átomos en el anillo y un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros distinto de piperazina, en donde R² está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-R⁸, -S-R⁸, -(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -N(R⁸)(R⁸), -O-(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -(alquil C₁-C₂)-O-(alquil C₁-C₂)-N(R⁸)(R⁸), -C(O)-N(R⁸)(R⁸), -(alquil C₁-C₂)-C(O)-N(R⁸)(R⁸), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R² es fenilo, R² también está opcionalmente sustituido con 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con fluoro, 3,4-etilendioxi o 3,4-etilendioxi sustituido con fluoro, en donde cualquier sustituyente fenilo o segundo heterociclo de R² está opcionalmente sustituido con halógeno; -C≡N; alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -O-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, -O-alquilo(C₁-C₃), -S-alquilo(C₁-C₃), -S-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, -NH-alquilo(C₁-C₃) y -N-(alquilo (C₁-C₃))₂; y

15 R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -C≡N, alquilo C₁-C₂ sustituido con fluoro, -S-alquilo(C₁-C₂) sustituido con fluoro, alquilo C₁-C₄, -S-alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo C₃-C₇;

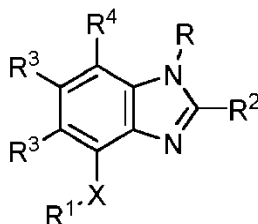
X se selecciona de -NH-C(=O)-† y -C(=O)-NH-†, en donde:

† representa donde X está unido a R¹; y

cada R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, y (alquil C₁-C₂)-CF₃, en donde:

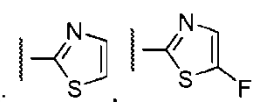
20 cuando X es -C(=O)-NH-†, Z¹ y Z² son cada uno CH, y R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R² no es piridinilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la fórmula:

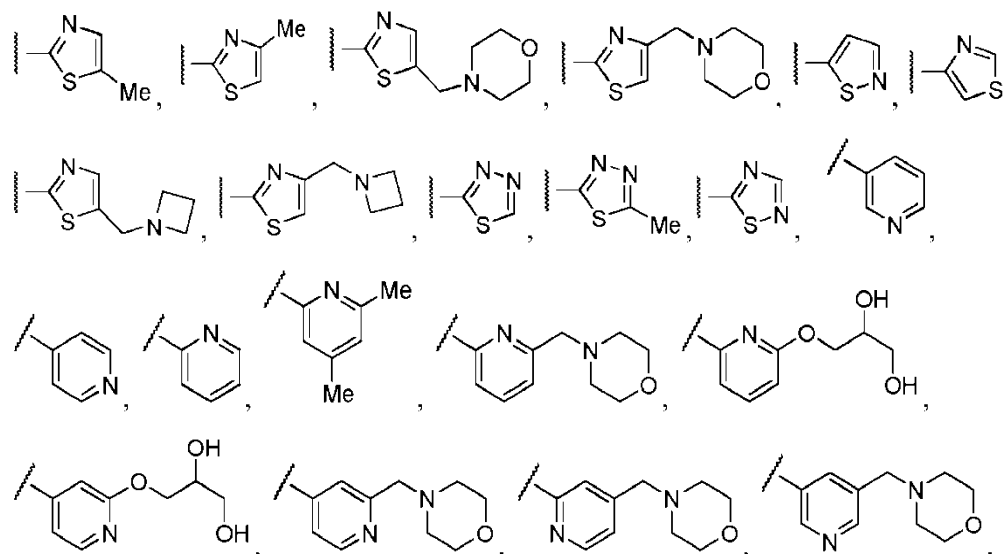


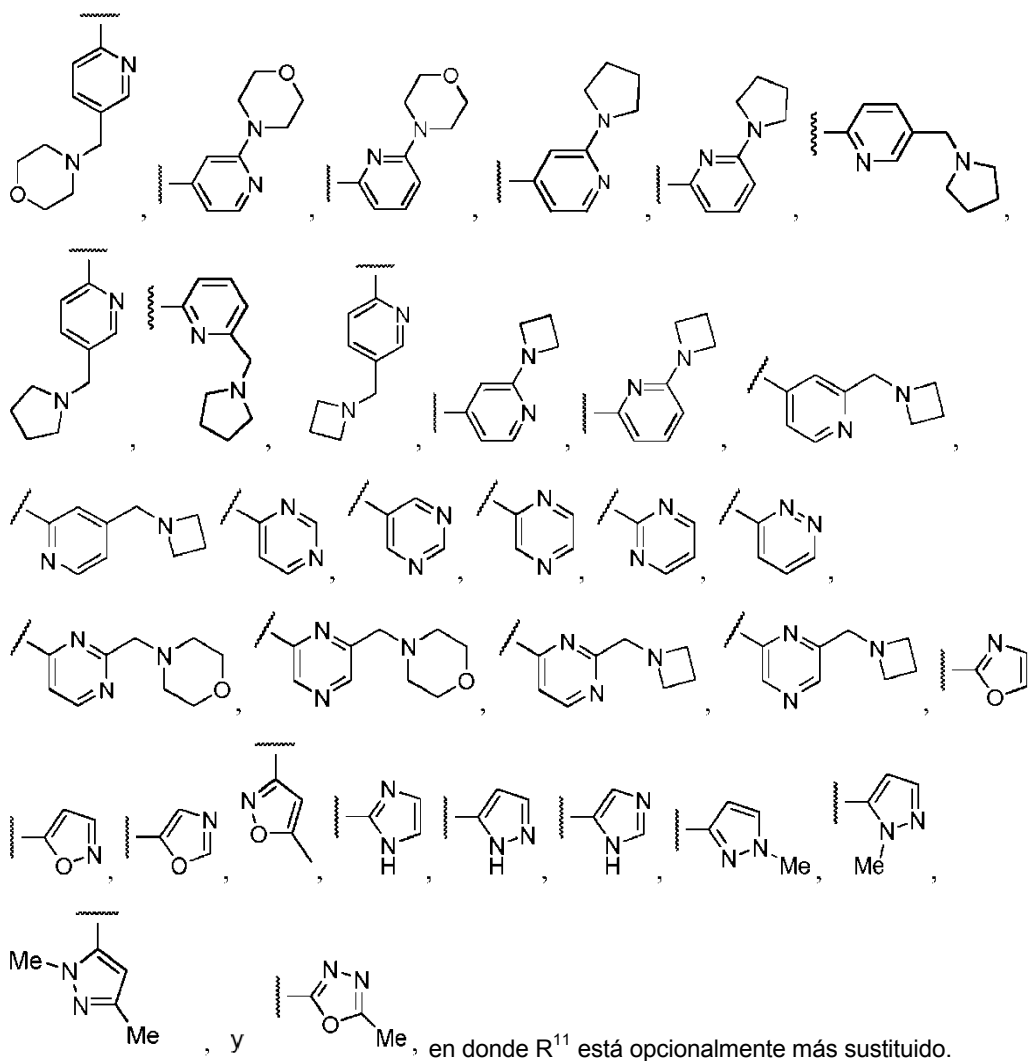
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R es hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X es -C(O)-NH-†.

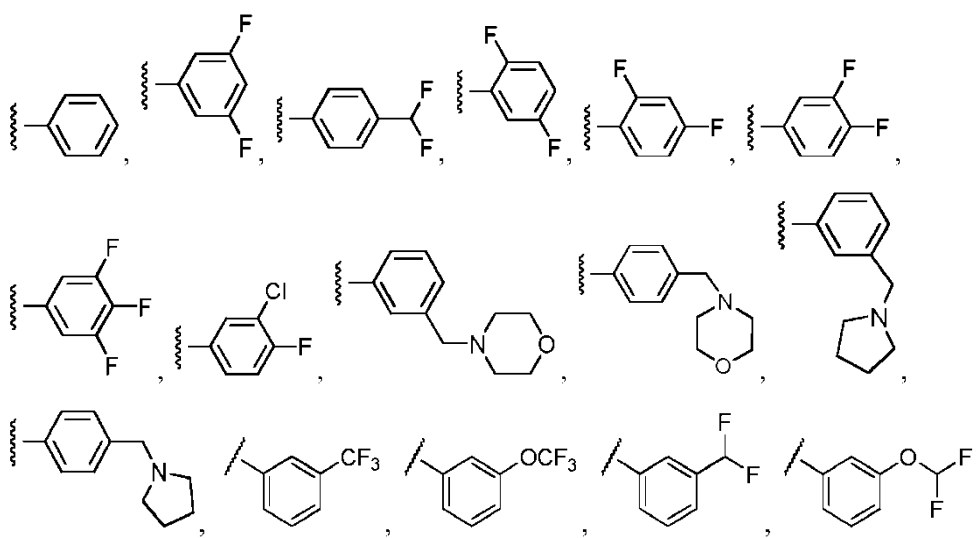


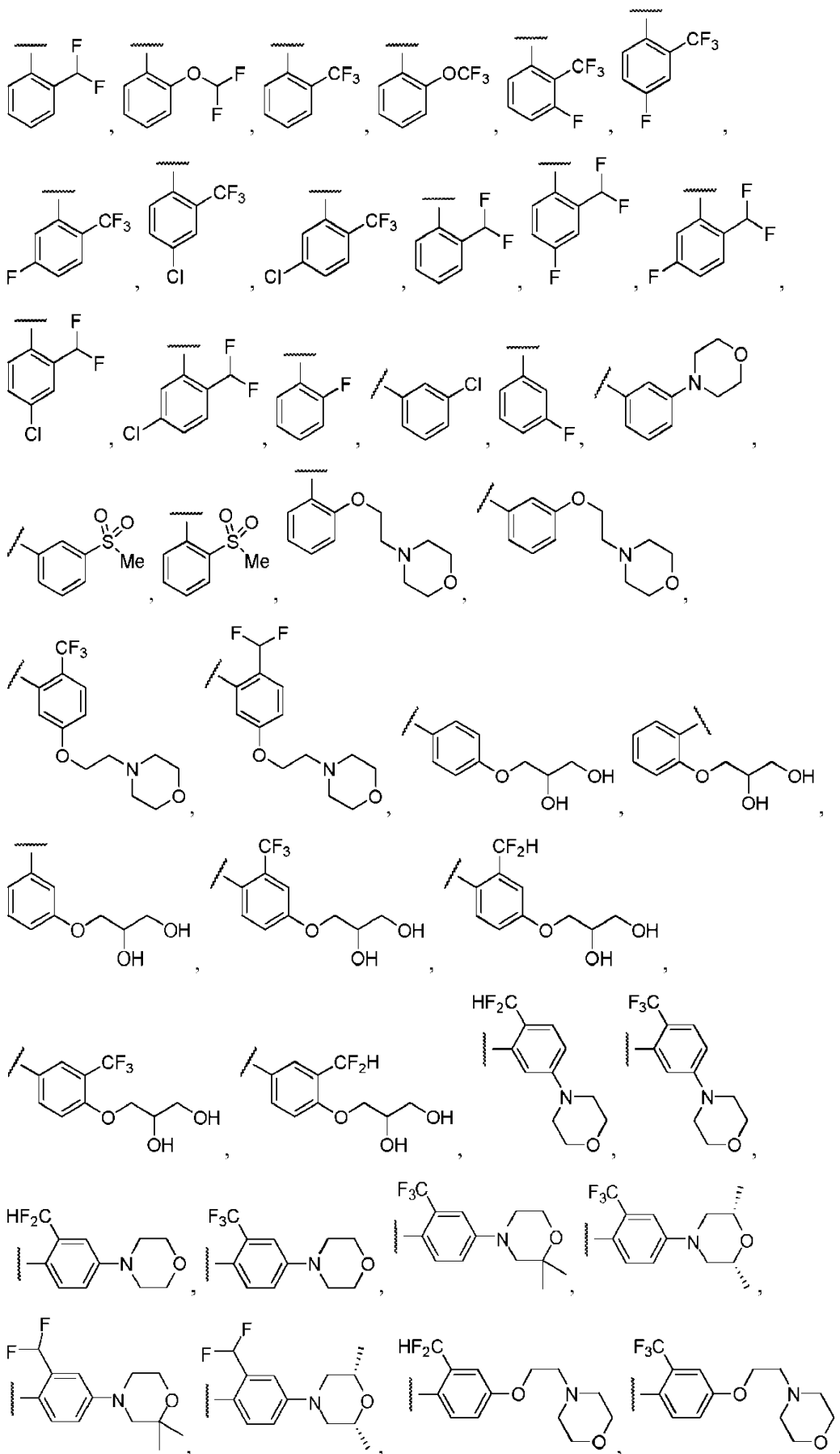
25 7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R¹¹ se selecciona de:

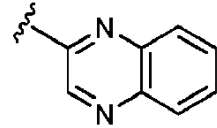
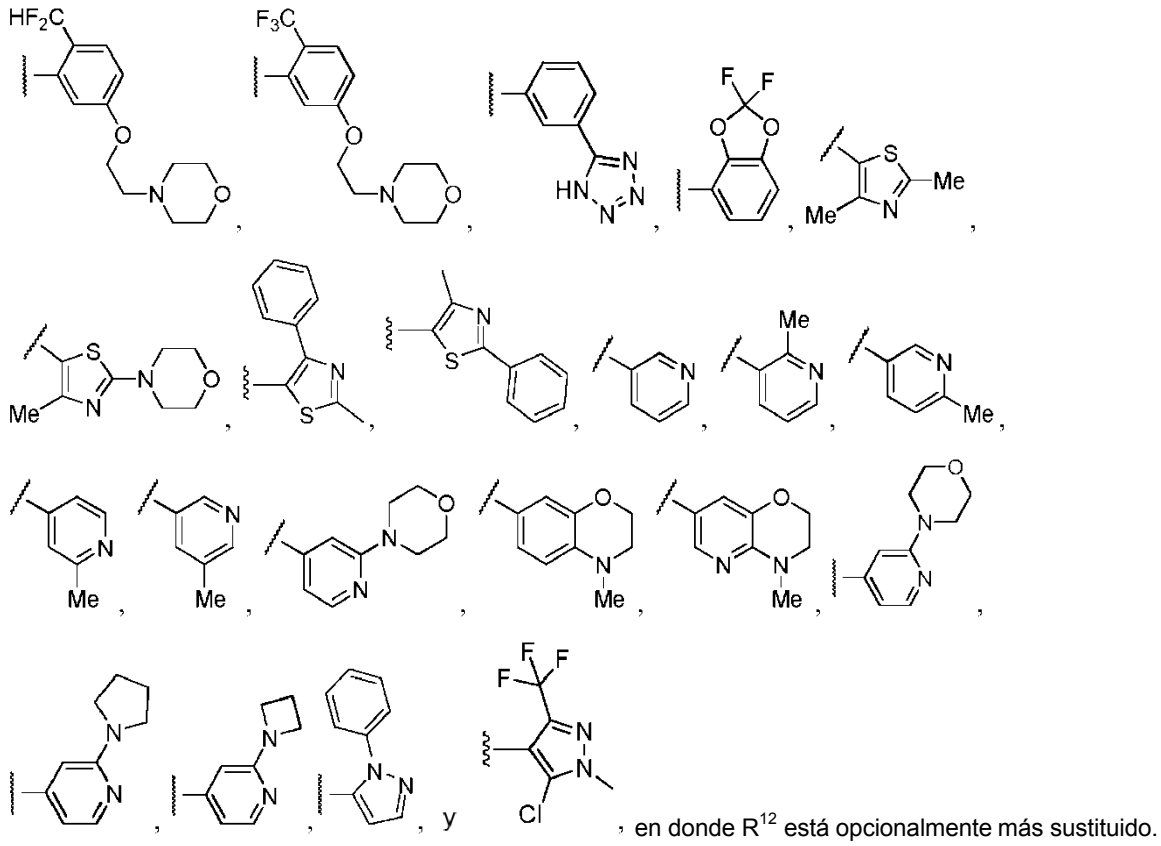




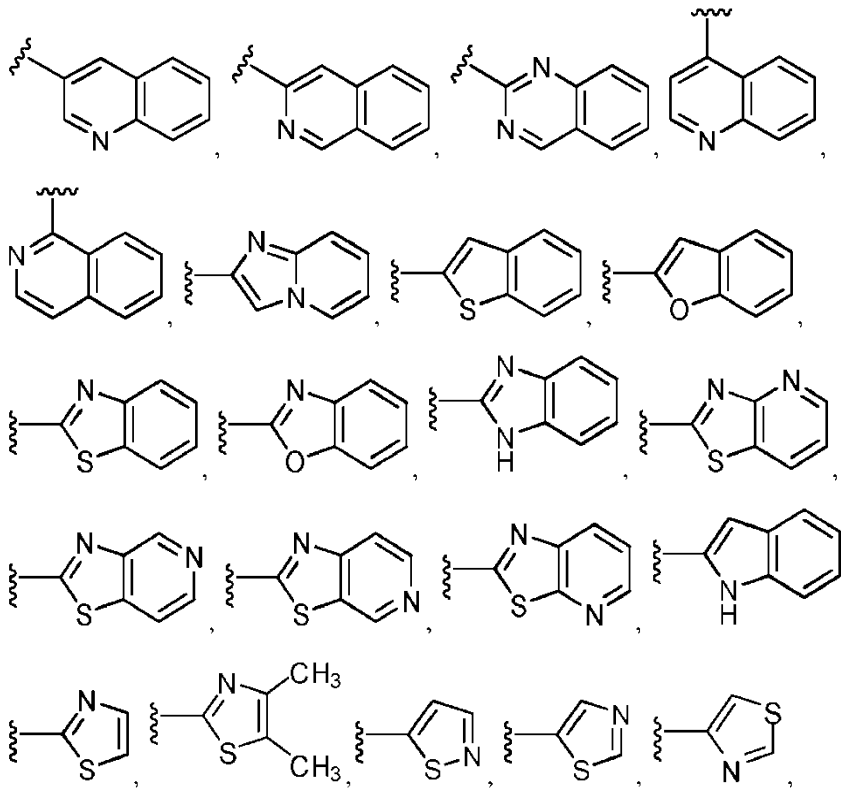
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7, en donde R¹² se selecciona de:



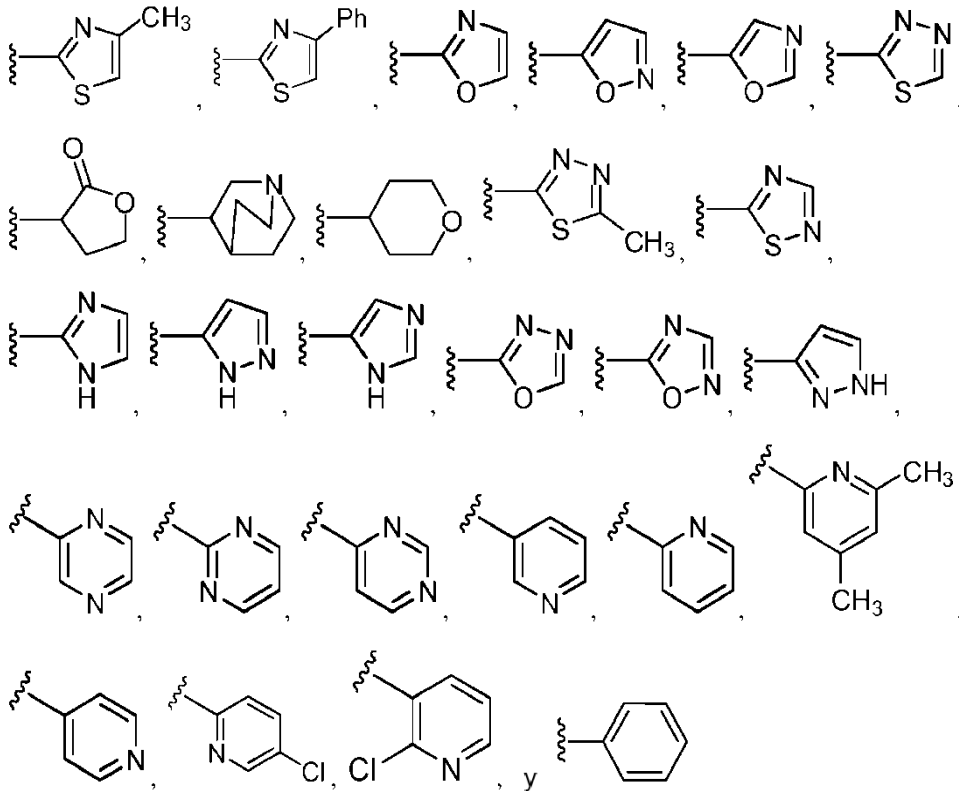




5 9. El compuesto de la reivindicación 3 o 4, en donde R¹ se selecciona de:

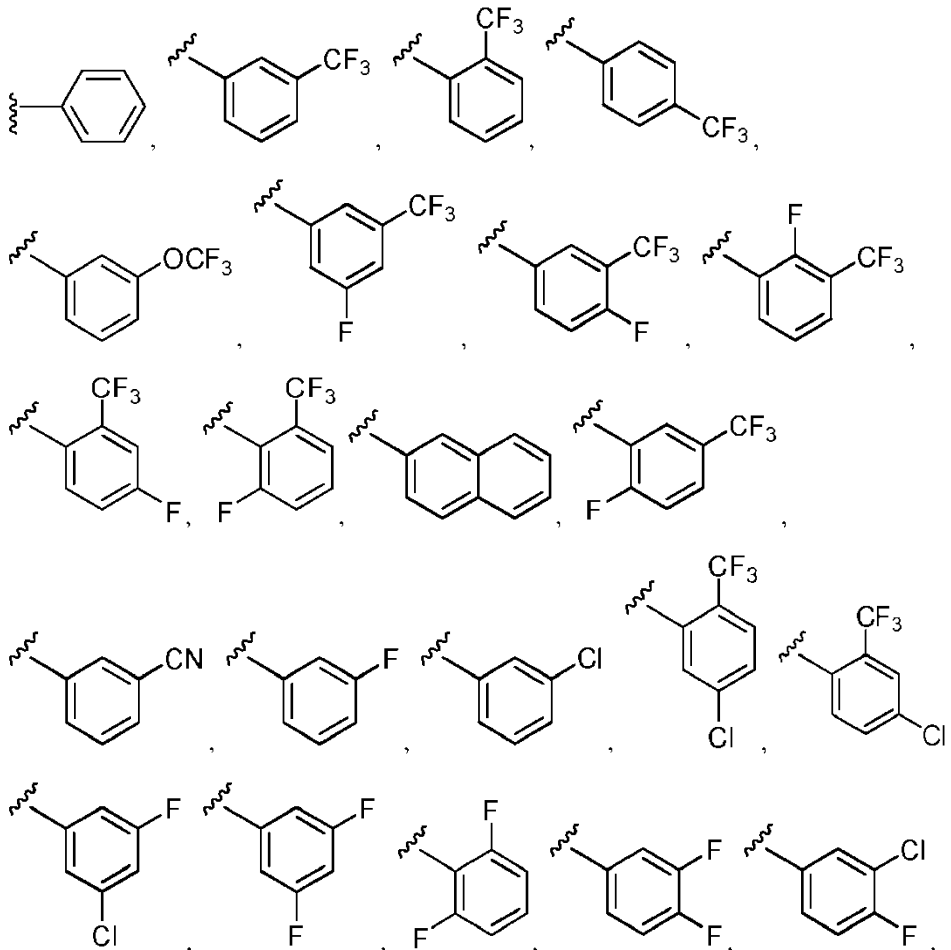


10

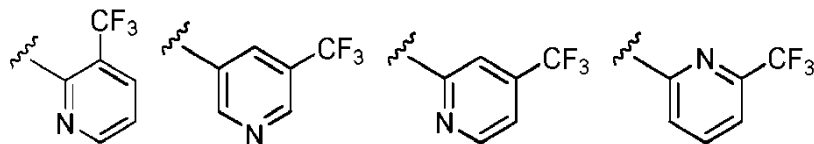
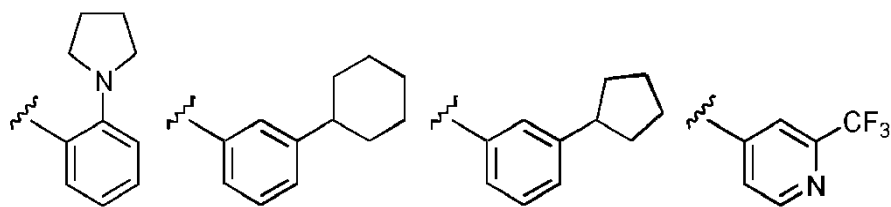
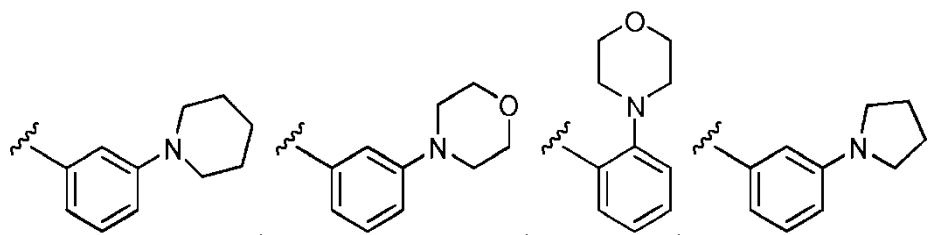
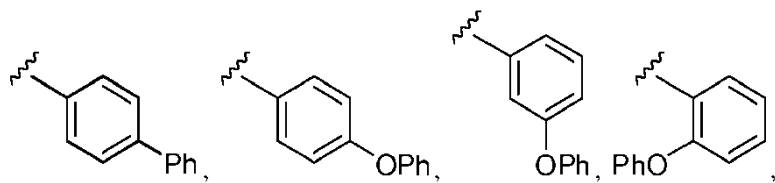
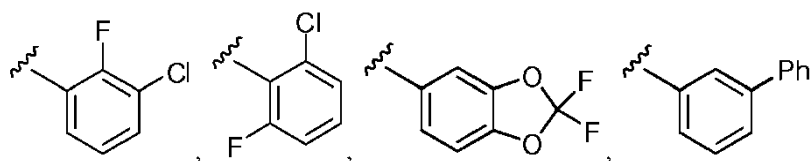


5

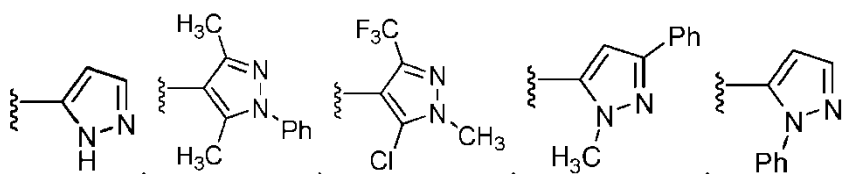
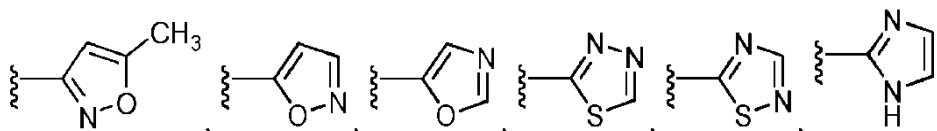
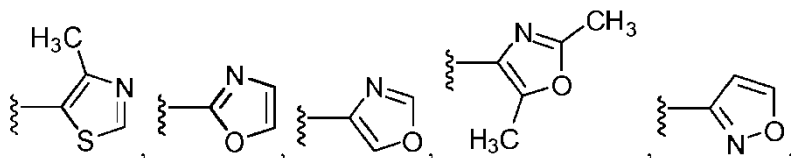
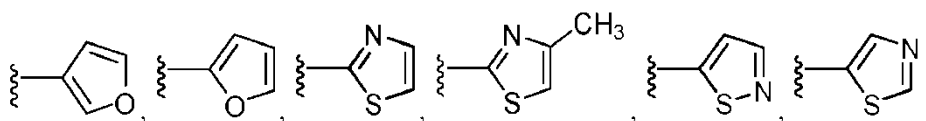
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 o 9, en donde R² se selecciona de:

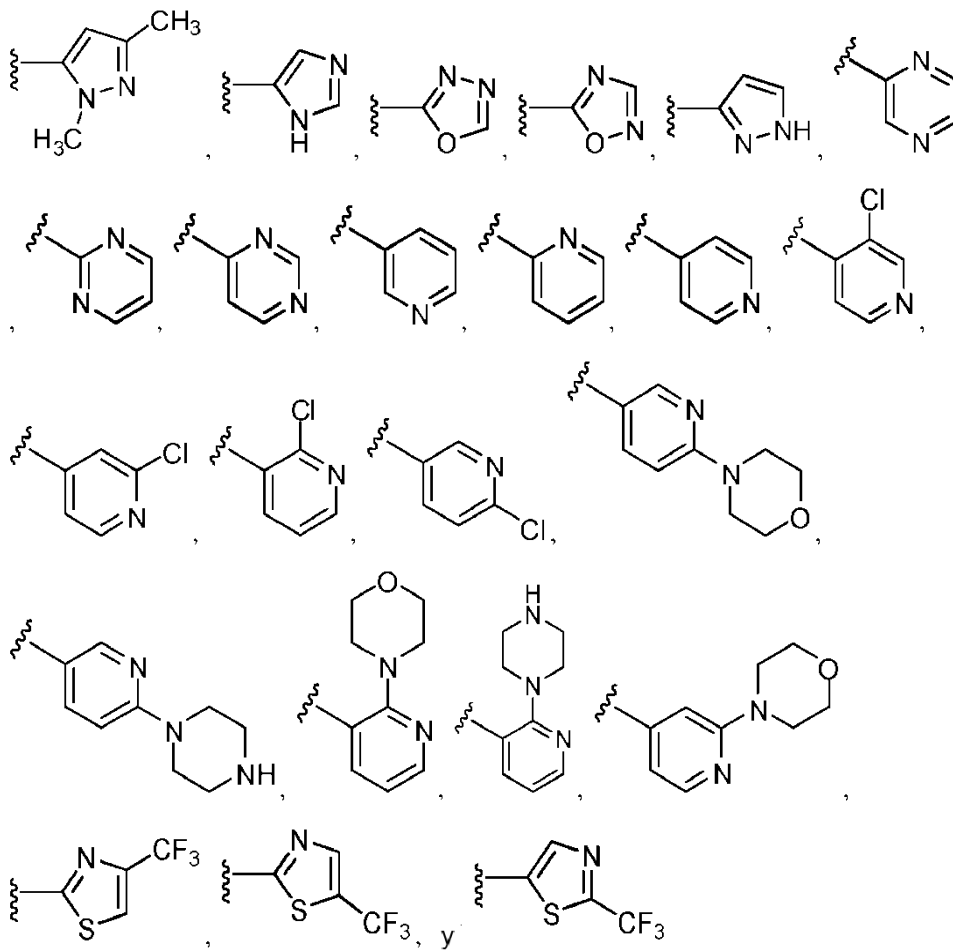


10



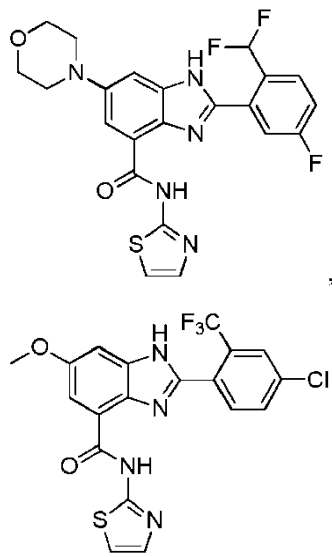
5

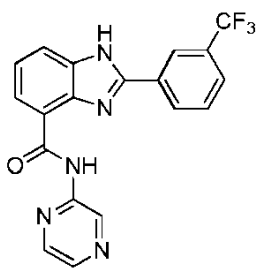
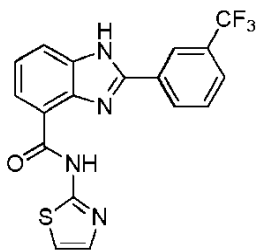
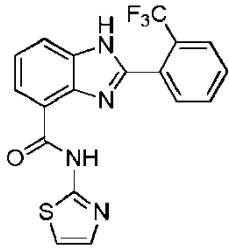
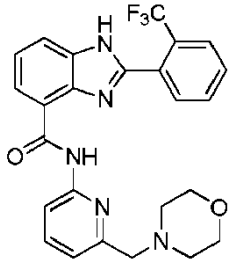
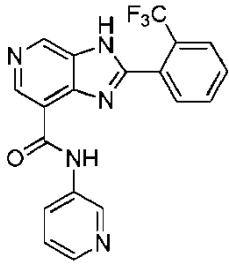




5

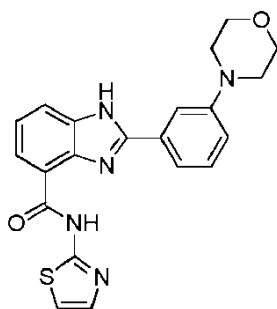
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:





5

y

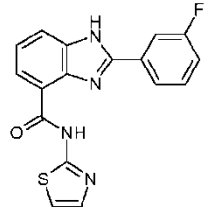
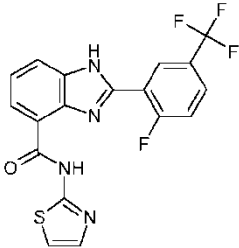
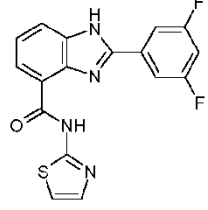
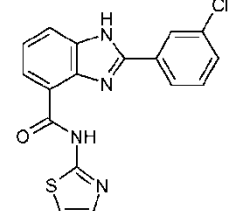
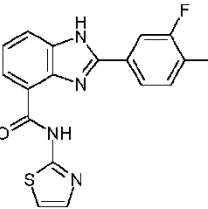
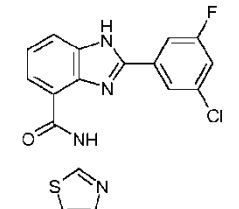
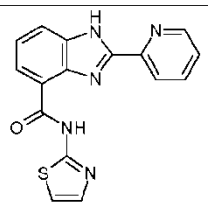
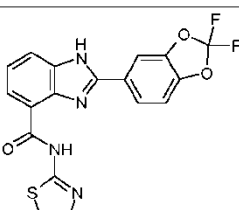
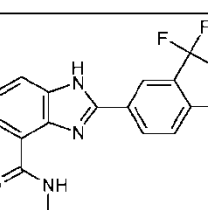
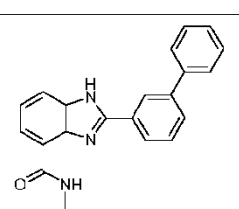
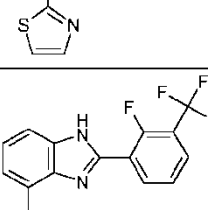
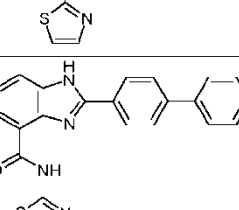


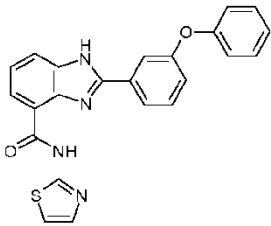
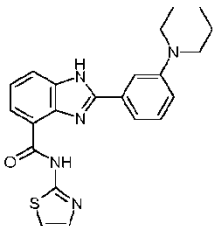
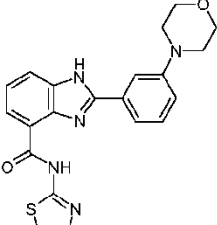
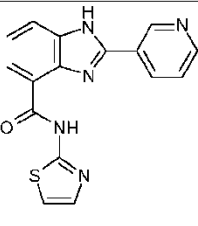
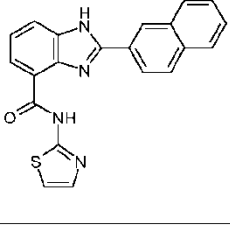
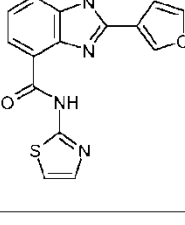
, o una de sus sales.

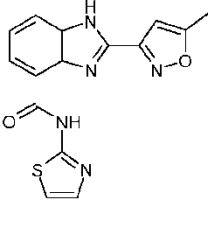
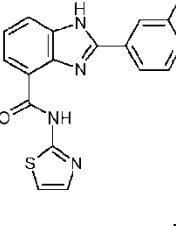
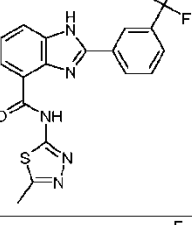
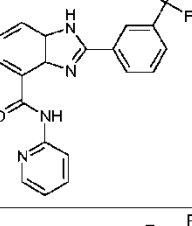
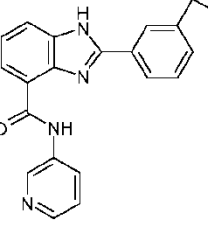
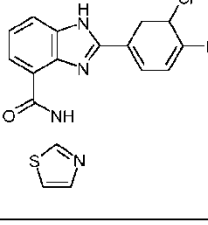
12. Un compuesto seleccionado entre:

Comp. nº	Estructura
200	
201	
202	
203	
204	
205	

Comp. nº	Estructura
206	
207	
208	
209	
210	
211	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
212		218	
213		219	
214		220	
215		221	
216		222	
217		223	

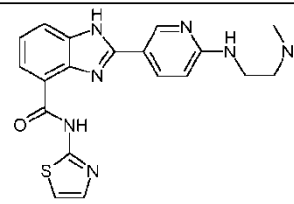
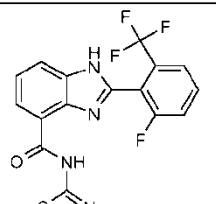
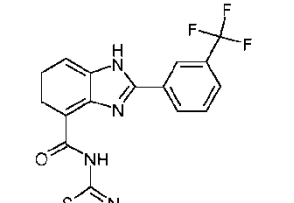
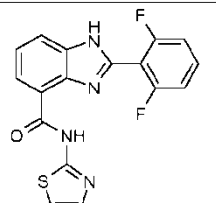
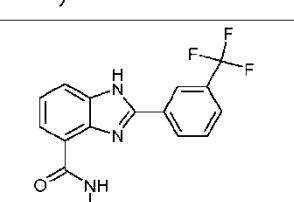
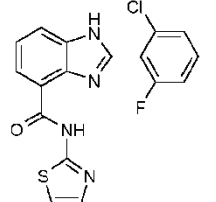
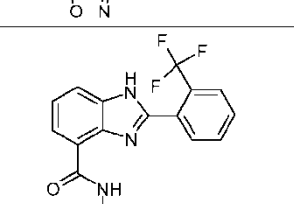
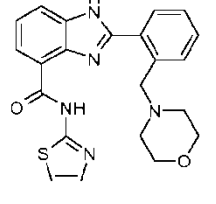
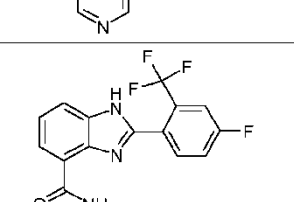
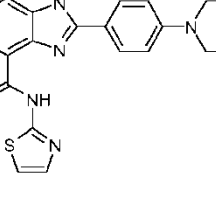
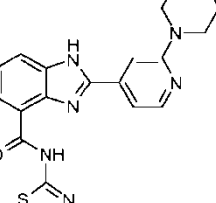
Comp. nº	Estructura
224	
225	
226	
227	
228	
229	

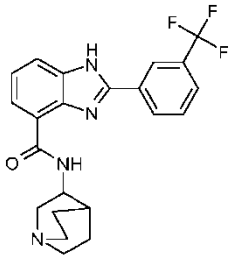
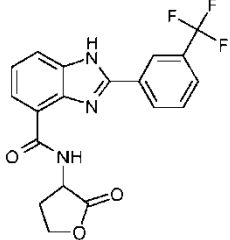
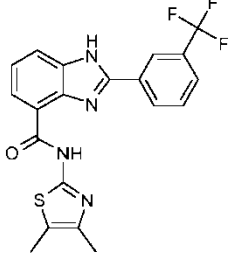
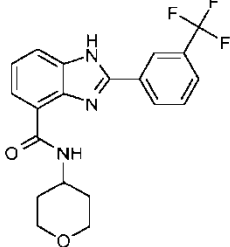
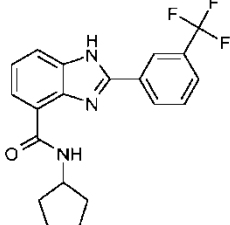
Comp. nº	Estructura
230	
231	
232	
233	
234	
235	

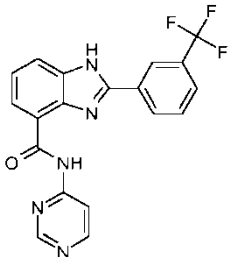
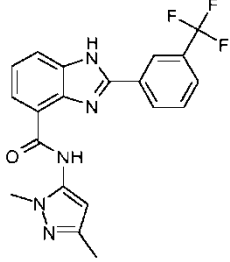
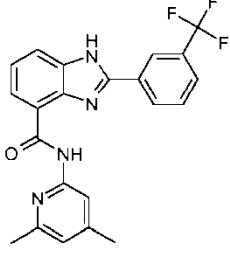
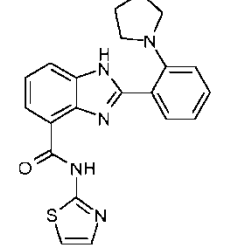
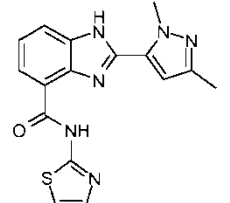
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
236		242	
237		243	
238		244	
239		245	
241		246	
		247	

Comp. nº	Estructura
248	
249	
250	
251	
252	
253	

Comp. nº	Estructura
254	
255	
256	
257	
258	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
259		264	
260		265	
261		266	
262		267	
263		268	
269		269	

Comp. nº	Estructura
272	
273	
274	
275	
276	

Comp. nº	Estructura
277	
278	
279	
280	
281	

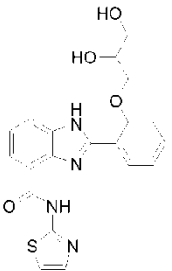
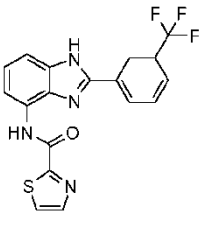
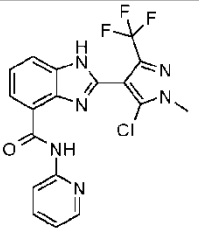
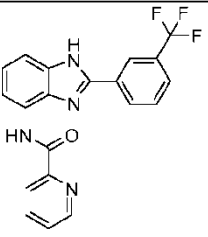
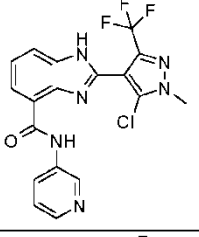
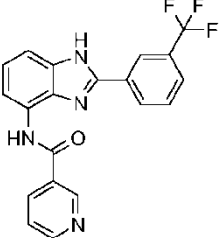
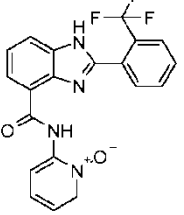
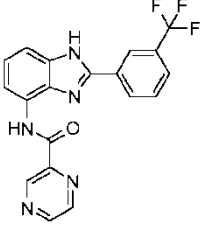
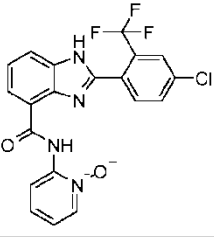
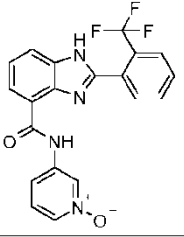
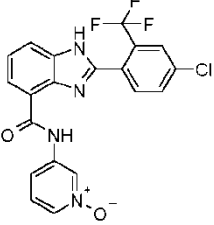
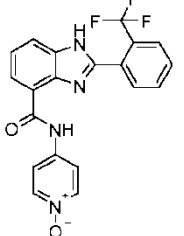
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
282		287	
283		288	
284		289	
285		290	
286		291	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
292		298	
293		299	
294		300	
295		301	
296		302	
297		303	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
304		309	
305		310	
306		311	
307		312	
308		313	

Comp. nº	Estructura
314	
315	
316	
317	
318	
319	

Comp. nº	Estructura
320	
321	
322	
323	
324	
325	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
326		332	
327		333	
328		334	
329		335	
330		336	
331		337	

Comp. nº	Estructura
338	
339	
340	
341	
342	

Comp. nº	Estructura
343	
344	
345	
346	
347	
348	

Comp. n°	Estructura
349	
350	
351	
352	
353	
354	

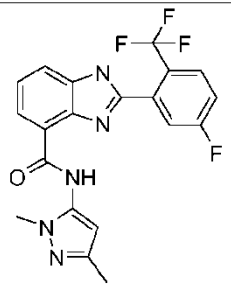
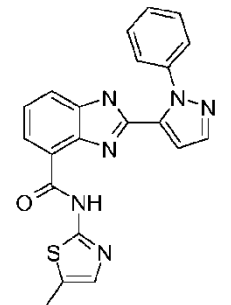
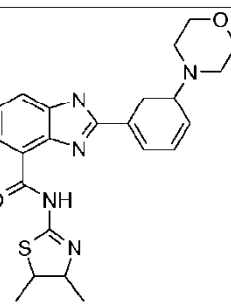
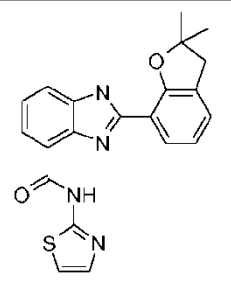
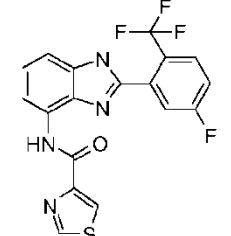
Comp. n°	Estructura
355	
356	
357	
358	
359	
360	

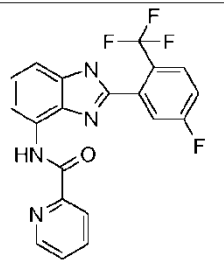
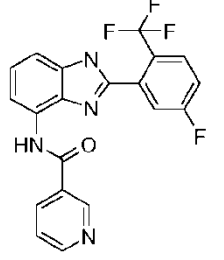
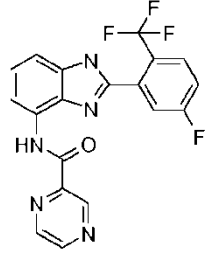
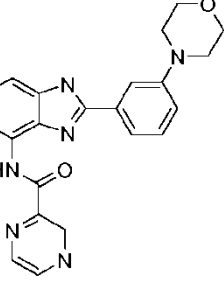
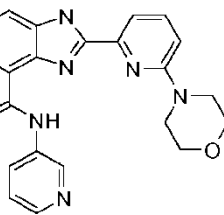
Comp. nº	Estructura
361	
362	
363	
364	
365	

Comp. nº	Estructura
366	
367	
368	
369	

Comp. nº	Estructura
370	
371	
372	
373	
374	

Comp. nº	Estructura
375	
376	
377	
378	
379	

Comp. nº	Estructura
380	
381	
382	
383	
384	

Comp. nº	Estructura
385	
386	
387	
388	
389	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
390		395	
391		396	
392		397	
393		398	
394		399	

Comp. nº	Estructura
400	
401	
402	
403	
404	
405	

Comp. nº	Estructura
406	
407	
408	
409	
410	
411	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
412		418	
413		419	
414		421	
415		422	
416		423	
417		424	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
425		431	
426		432	
427		434	
428		435	
429		436	
430		437	

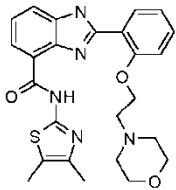
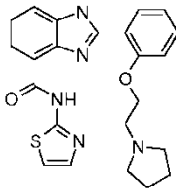
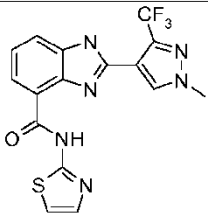
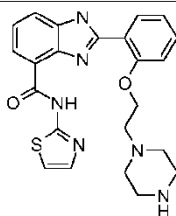
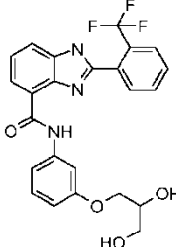
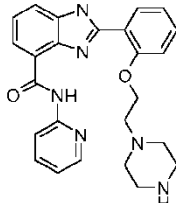
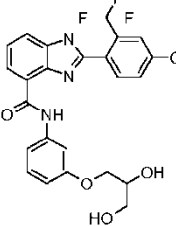
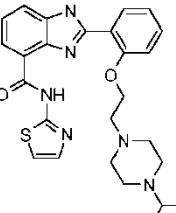
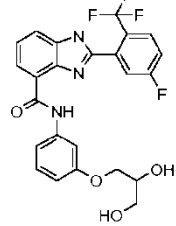
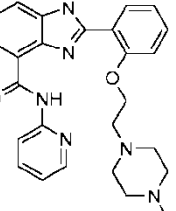
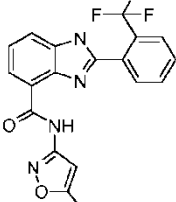
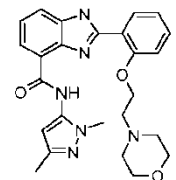
Comp. nº	Estructura
438	
439	
440	
441	
442	
443	

Comp. nº	Estructura
444	
445	
446	
447	
448	
449	

Comp. nº	Estructura
450	
451	
452	
453	
454	
455	

Comp. nº	Estructura
456	
457	
458	
459	
460	
461	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
462		469	
463		470	
464		472	
465		473	
466		474	
467		475	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
476		482	
477		483	
478		484	
479		485	
480		486	
481		487	

Comp. nº	Estructura
488	
489	
490	
491	
492	
493	

Comp. nº	Estructura
494	
495	
496	
497	
498	
499	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
500		506	
501		507	
502		508	
503		509	
504		510	
505		511	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
512		518	
513		519	
514		520	
515		521	
516		522	
517		523	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
524		530	
525		531	
526		532	
527		533	
528		534	
529		535	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
536		542	
537		543	
538		544	
539		545	
540		546	
541		547	

Comp. nº	Estructura
548	
549	
550	
551	
552	
553	

Comp. nº	Estructura
554	
555	
556	
557	
558	
559	

Comp. nº	Estructura
560	
561	
562	
563	
564	
565	

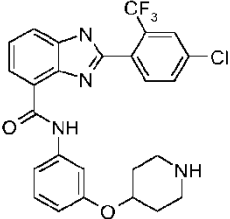
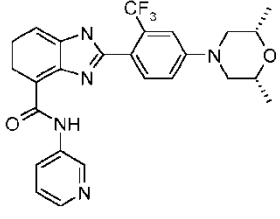
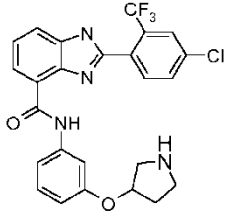
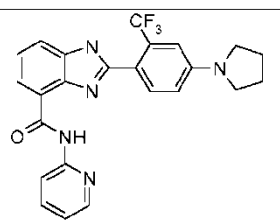
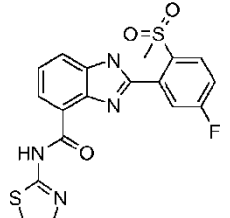
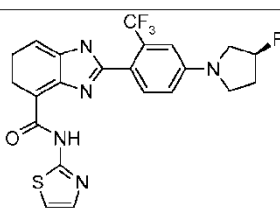
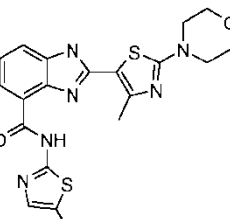
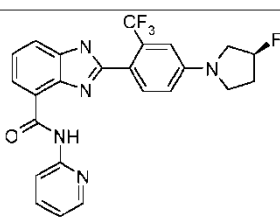
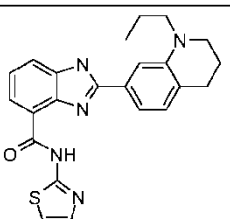
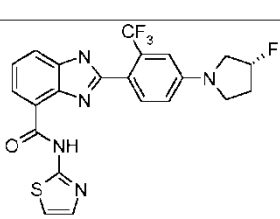
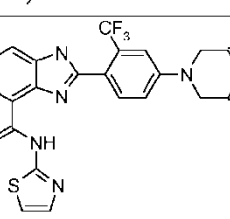
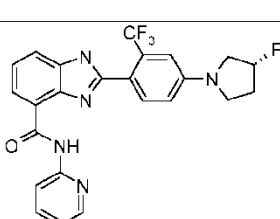
Comp. nº	Estructura
566	
567	
568	
569	
570	
571	

Comp. nº	Estructura
572	
573	
574	
575	
576	
577	

Comp. nº	Estructura
578	
579	
580	
583	
584	
585	

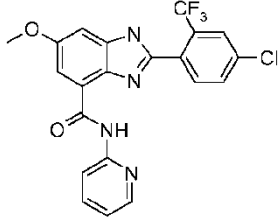
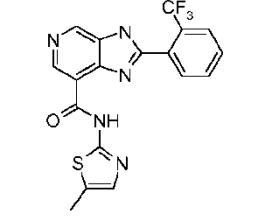
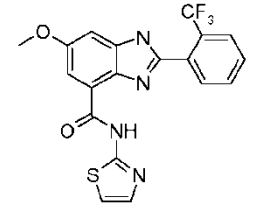
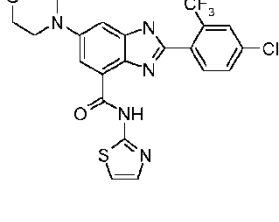
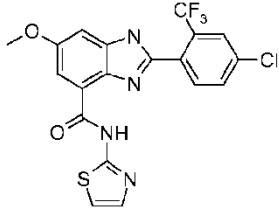
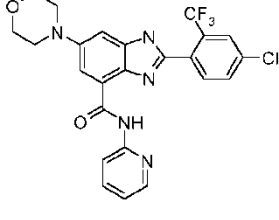
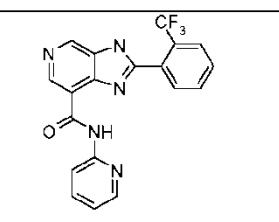
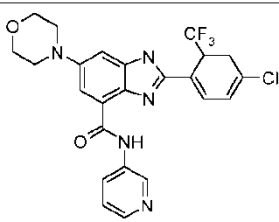
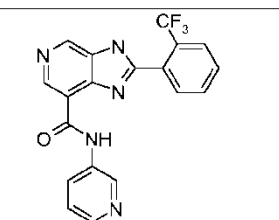
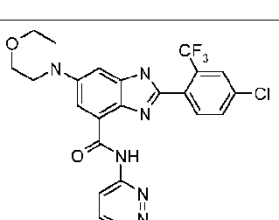
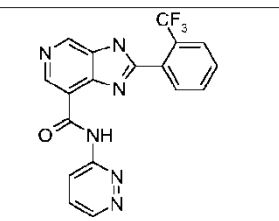
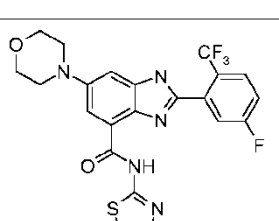
Comp. n°	Estructura
586	
587	
588	
589	
590	
591	

Comp. n°	Estructura
592	
593	
594	
595	
596	
597	

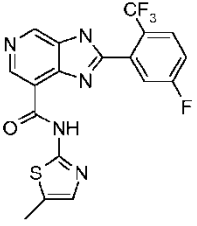
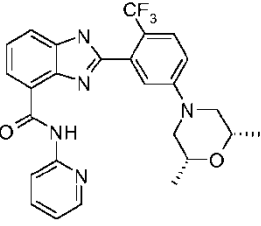
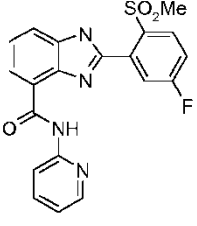
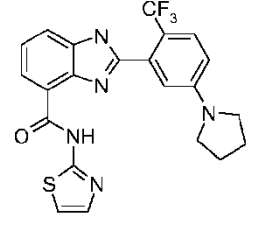
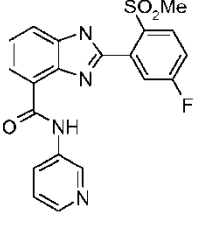
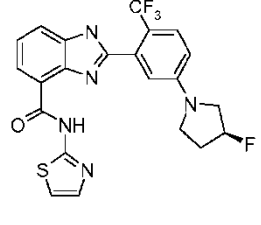
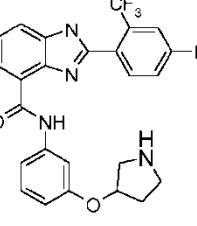
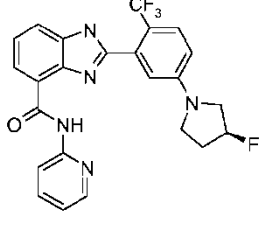
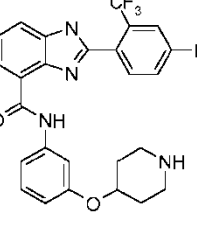
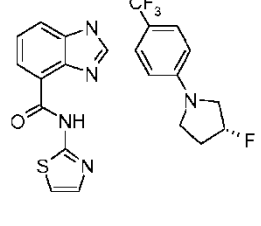
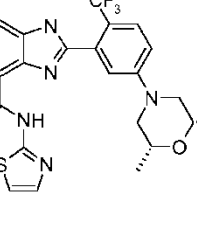
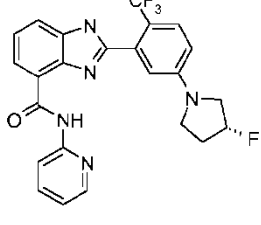
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
598		604	
599		605	
600		606	
601		607	
602		608	
603		609	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
610		616	
611		617	
612		618	
613		619	
614		620	
615		621	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
622		627	
623		628	
624		629	
625		630	
626		631	
		632	

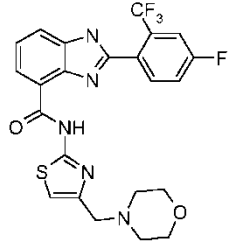
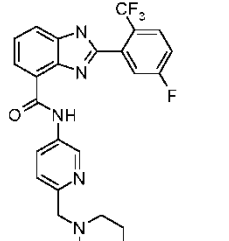
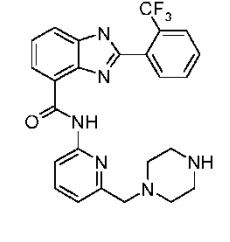
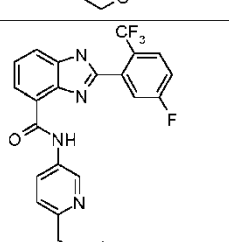
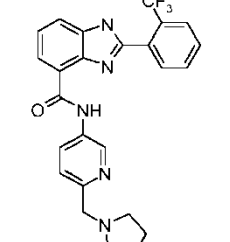
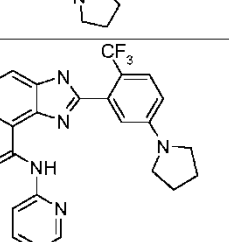
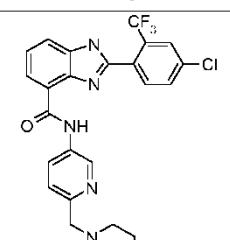
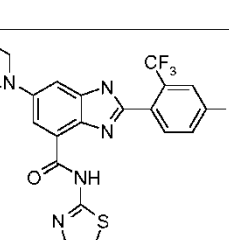
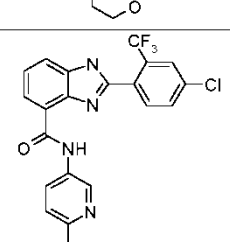
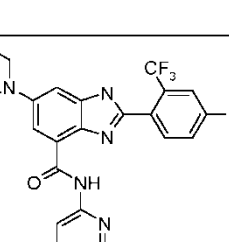
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
633		639	
634		640	
635		641	
636		642	
637		643	
638		644	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
645		651	
646		652	
647		653	
648		654	
649		655	
650		656	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
657		663	
658		664	
659		665	
660		666	
661		667	
662		668	

Comp. nº	Estructura
669	
670	
671	
672	
673	
674	

Comp. nº	Estructura
675	
676	
677	
678	
679	
680	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
681		686	
682		687	
683		688	
684		689	
685		690	

Comp. nº	Estructura
691	
692	
693	
694	
695	
696	

Comp. nº	Estructura
697	
698	
699	
700	
701	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
702		708	
703		709	
704		710	
705		711	
706		712	
707			

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
713		718	
714		719	
715		720	
716		721	
717		722	

Comp. nº	Estructura
723	
724	
725	
726	
727	

Comp. nº	Estructura
728	
729	
730	
731	
732	

Comp. nº	Estructura
733	
734	
735	
736	
737	
738	

Comp. nº	Estructura
739	
740	
741	
742	
743	
744	

Comp. nº	Estructura
745	
746	
747	
748	
749	
750	

Comp. nº	Estructura
751	
752	
753	
754	
755	
756	

Comp. nº	Estructura
757	
758	
759	
760	
761	
762	

Comp. nº	Estructura
763	
764	
765	
766	
767	
768	

Comp. nº	Estructura
769	
770	
771	
772	
773	
774	

Comp. nº	Estructura
775	
776	
777	
778	
779	

Comp. nº	Estructura
780	
781	
782	
783	
784	

Comp. nº	Estructura
785	
786	
787	
788	
789	
790	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
791		799	
792		800	
793		801	
795		802	
796		803	
798			

Comp. nº	Estructura
804	
805	
806	
807	
808	

Comp. nº	Estructura
809	
810	
811	
812	
813	

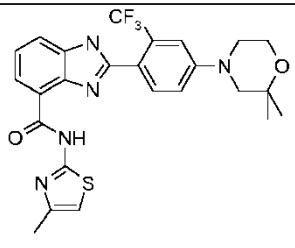
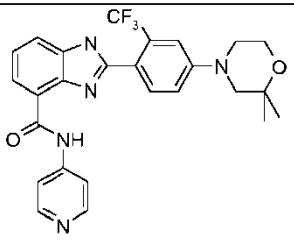
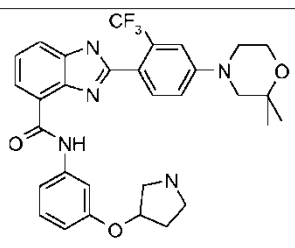
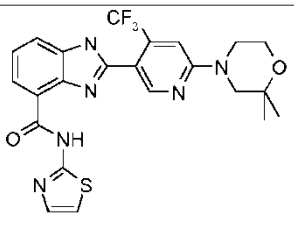
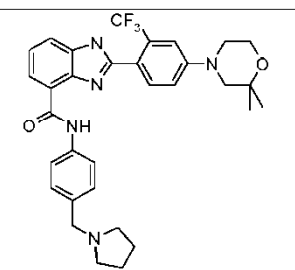
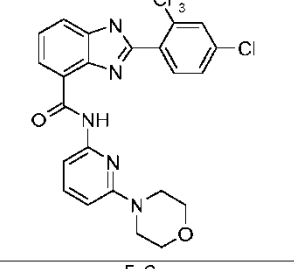
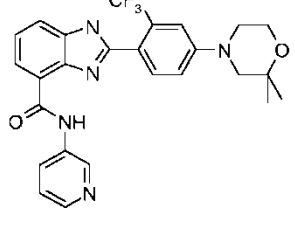
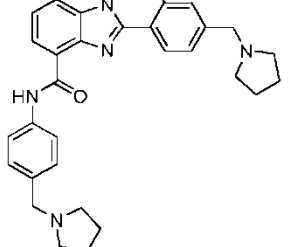
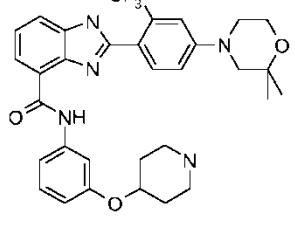
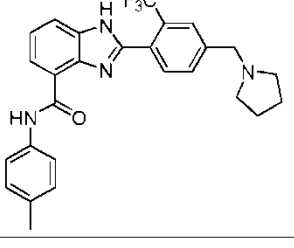
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
814		820	
815		821	
816		822	
817		823	
818		824	
819		825	

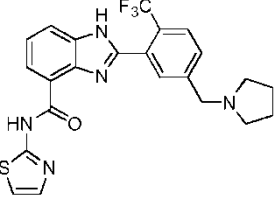
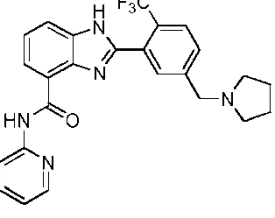
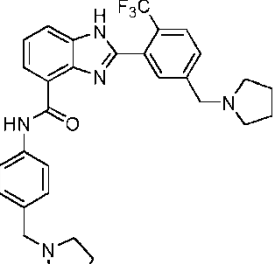
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
826		832	
827		833	
828		834	
829		835	
830		836	
831		837	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
838		844	
839		845	
840		846	
841		847	
842		848	
843			

Comp. n°	Estructura
849	
850	
851	
852	
853	
854	

Comp. n°	Estructura
855	
856	
857	
858	
859	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
860		865	
861		867	
862		868	
863		869	
864		870	

Comp. nº	Estructura
871	
872	
873	

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

15. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a la resistencia a la insulina, un síndrome metabólico, diabetes o complicaciones de los mismos, o para aumentar la sensibilidad a la insulina en un sujeto.