

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 586 231**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2011 E 11707395 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2542549**

(54) Título: **Inhibidores de glutaminil ciclase**

(30) Prioridad:

03.03.2010 US 309951 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2016

(73) Titular/es:

**PROBIDRUG AG (100.0%)
Weinbergweg 22
06120 Halle/Saale, DE**

(72) Inventor/es:

**HEISER, ULRICH;
RAMSBECK, DANIEL;
HOFFMANN, TORSTEN;
BOEHME, LIVIA y
DEMUTH, HANS-ULRICH**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 586 231 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de glutaminil ciclase

Campo de la invención

La invención se refiere a novedosos derivados heterocíclicos como inhibidores de glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5). QC 5 cataliza la ciclación intramolecular de los residuos de glutamina del extremo N en ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu*) con liberación de amoniaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato del extremo N en ácido piroglutámico con liberación de agua.

Antecedentes de la invención

La glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina del extremo N en 10 ácido piroglutámico (pGlu*) liberando amoniaco. Una QC se aisló por primera vez por Messer del látex de la planta tropical *Carica papaya* en 1963 (Messer, M. 1963 *Nature* 4874, 1299). 24 años después se descubrió una actividad enzimática correspondiente en pituitaria de animal (Busby, W. H. J. et al. 1987 *J Biol Chem* 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 3628-3632). Para la QC de mamífero, la conversión de Gln en pGlu 15 por QC podría mostrarse para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. et al. 1987 *J Biol Chem* 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 3628-3632). Además, los experimentos de localización 20 inicial de QC revelaron una co-localización con sus productos putativos de catálisis en pituitaria bovina, mejorando adicionalmente la función sugerida en la síntesis de hormona peptídica (Bockers, T. M. et al. 1995 *J Neuroendocrinol* 7, 445-453). A diferencia, la función fisiológica de la QC de planta es menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya* se sugirió una función en la defensa de la planta contra microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. et al., 2001 *Cell Mol Life Sci* 58, 556-570). Las QC putativas de otras plantas se identificaron recientemente por comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. et al., 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36). Sin embargo, la función fisiológica de estas enzimas todavía es ambigua.

Las QC conocidas de plantas y animales muestran una estricta especificidad por L-glutamina en la posición del extremo N de los sustratos y se encontró que su comportamiento cinético obedecía la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. et 25 al. 1991 *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. et al. 1988 *Anal Biochem* 175, 131-138; Gololobov, M. Y. et al. 1996 *Biol Chem Hoppe Seyler* 377, 395-398). Sin embargo, una comparación de las estructuras primarias de QC de *C. papaya* y las de las QC altamente conservadas de mamíferos no reveló ninguna homología de secuencias 30 (Dahl, S. W. et al. 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36). Mientras que la QC de planta parece pertenecer a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. et al. 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36), se encontró que la QC de mamífero tenía una homología de secuencias pronunciada con aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. et al. 2001 *Biochemistry* 40, 11246-11250), conduciendo a la conclusión de que las QC de plantas y animales tienen diferentes orígenes evolutivos.

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

Los inhibidores de QC se describen en los documentos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548, WO 40 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950 y WO2008/065141.

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

Definiciones

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

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

50 La “actividad de DP IV” se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas similares a DP IV. Estas enzimas son post-prolina (a un menor grado post-alanina, post-serina o post-glicina) que escinden serina proteasas encontradas en diversos tejidos del cuerpo de un mamífero que incluyen riñón, hígado e intestino, en los que eliminan dipéptidos del extremo N de péptidos biológicamente activos con una alta especificidad cuando la prolina o alanina forman los residuos que son adyacentes al aminoácido del extremo N en su secuencia.

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

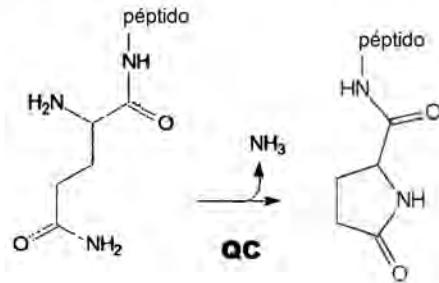
“Actividad de PEP” se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces post-prolina en péptidos o proteínas en los que la prolina está en la posición de aminoácido 3 o mayor contada desde el extremo N de un sustrato de péptido o proteína.

El término “QC” como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. QC y enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, adicionalmente definida como actividad de QC. A este respecto, enzimas similares a QC pueden diferenciarse fundamentalmente en su estructura molecular de QC.

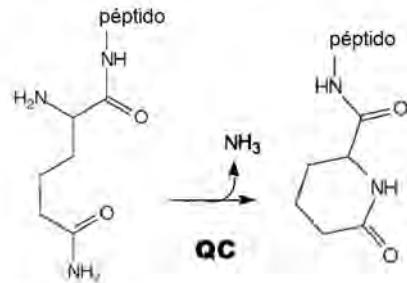
Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de ser humano (GenBank NM_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank BT026254).

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

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC



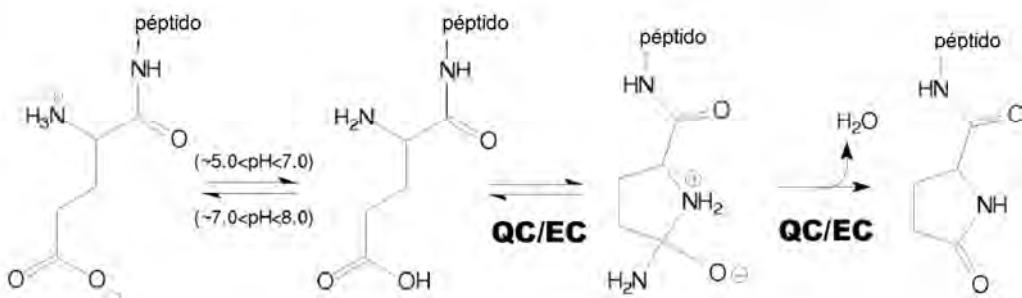
Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



20

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

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

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

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

5 Potencia de la inhibición de QC

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

Peso molecular de inhibidores de QC

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

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

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

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

30 En toda la descripción y las reivindicaciones, el término “alquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo C₁₋₁₂, adecuadamente un grupo alquilo C₁₋₈, por ejemplo, grupo alquilo C₁₋₆, por ejemplo, grupo alquilo C₁₋₄. Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (por ejemplo, n-heptilo) y octilo (por ejemplo, n-octilo). El término “alq” y “alc”, por ejemplo, en las expresiones “alcoxi”, “haloalquilo” y “tioalquilo”, debe interpretarse según la definición de “alquilo”. Grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi), butoxi (por ejemplo, n-butoxi), pentoxi (por ejemplo, n-pentoxi), hexoxi (por ejemplo, n-hexoxi), heptoxi (por ejemplo, n-heptoxi) y octoxi (por ejemplo, n-octoxi). Grupos tioalquilo a modo de ejemplo incluyen metiltio-. Grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo, CF₃.

35 El término “alquenilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquenilo C₂₋₁₂, adecuadamente un grupo alquenilo C₂₋₆, por ejemplo, un grupo alquenilo C₂₋₄, que contiene al menos un doble enlace en cualquier localización deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquenilo a modo de ejemplo que incluyen un doble enlace incluyen propenilo y butenilo. Grupos alquenilo a modo de ejemplo que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadienilo, por ejemplo, (1E,3E)-pentadienilo.

40 El término “alquinilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquinilo C₂₋₁₂, adecuadamente un grupo alquinilo C₂₋₆, por ejemplo, un grupo alquinilo C₂₋₄, que contiene al menos un triple enlace en cualquier localización deseada y puede o también puede no contener uno o más dobles enlaces. Los grupos alquinilo pueden ser de cadena

lineal o ramificada. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen propinilo y butinilo.

El término “alquieno” indica una cadena de fórmula $-(\text{CH}_2)_n-$ en la que n es un número entero, por ejemplo, 2-5, a menos que se limite específicamente.

5 El término “cicloalquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (es decir, 3 a 10 átomos de carbono del anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un número muy adecuado de átomos de carbono del anillo es tres a seis.

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

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

20 El término “heterociclico”, a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclico en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclico es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos del anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S o O. Grupos heterociclico a modo de ejemplo que contienen un heteroátomo

25 incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y grupos heterociclico a modo de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen morfolina, piperazina, dioxolano y dioxano. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclico es un grupo cicloalquenilo (por ejemplo, un grupo ciclohexenilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos de anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de un grupo tal es dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-piran-2-il).

30 El término “arilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo arilo C₆₋₁₂, adecuadamente un grupo arilo C₆₋₁₀, más adecuadamente un grupo arilo C₆₋₈. Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo, uno, dos o tres anillos). Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos es naftilo.

35 El término “heteroarilo”, a menos que se limite específicamente, indica un residuo de arilo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, adecuadamente 1, 2 o 3) átomos de anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O, o incluso un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, adecuadamente 1, 2 o 3) átomos de anillo seleccionados de N, S y O. Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen un heteroátomo incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirrol, furano, tiofeno); y anillos de seis miembros (por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo). Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen dos heteroátomos incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tal como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo); anillos de seis miembros (por ejemplo, piridazina, pirimidina, pirazina). Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen: indol (por ejemplo indol-6-ilo), benzofurano, benzotifeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

45 El término “-alquilarilo”, a menos que se limite específicamente, indica un residuo de arilo que está conectado mediante un resto alquieno, por ejemplo, un resto alquieno C₁₋₄.

El término “-alquilheteroarilo”, a menos que se limite específicamente, indica un residuo de heteroarilo que está conectado mediante un resto alquieno, por ejemplo, un resto alquieno C₁₋₄.

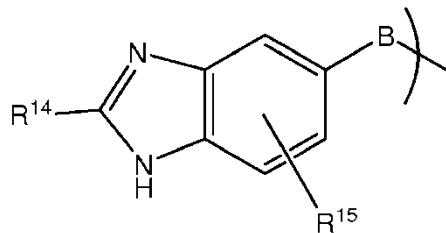
50 El término “halógeno” o “halo” comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

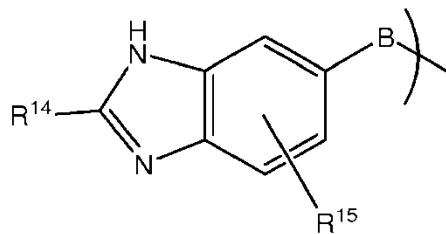
El término “fenilo sustituido con fenilo” se refiere a bifenilo.

El término “” indica un enlace sencillo en el que la estereoquímica no está definida.

Cuando bencimidazolilo se muestra como bencimidazol-5-ilo, que se representa como:



El experto en la materia apreciará que bencimidazol-6-ilo, que se representa como:



5 es una estructura equivalente. Como se emplea en el presente documento, las dos formas de bencimidazolilo están cubiertas por el término "bencimidazol-5-ilo".

Estereoisómeros:

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

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

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

Si los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos 15 pueden prepararse en forma racémica, o enantiómeros individuales pueden prepararse tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes de enantiómeros por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que un compuesto se cite en este contexto, también está previsto una sal, solvato o polimorfo correspondiente, con tal que sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

Sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contrión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y solvatos que tienen contraíones no farmacéuticamente aceptables o disolventes 30 asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

ciclohexanosulfámico, salicílico, sacárico y trifluoroacético. Sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellos de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellos de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y *N*-metil-D-glucamina.

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

5 Formas cristalinas polimorfas:

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar englobados dentro del alcance de la 10 presente invención. Los compuestos, que incluyen sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Profármacos:

La presente invención desvela profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos 15 serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Así, en estos casos, los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" debe englobar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármaco de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierte en el compuesto anteriormente especificado *in vivo* después de la administración al sujeto. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

20 Grupos protectores:

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, 25 ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la materia.

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

30 Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, 35 lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

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

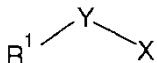
40 Polímeros solubles como vehículos de fármaco elegibles como diana pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamida-fenol, o polí(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la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

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

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

Sumario de la invención

50 Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que:

R¹ representa un anillo de fenilo condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros en la que R¹ está ligado al núcleo de fórmula (I) mediante el anillo de fenilo;

Y representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de triazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazol-ona o triazol-ona;

X representa un conector seleccionado de -(CH₂)_m-R², -(CH₂)_n-S-R², -(CH₂)_p-O-R² o -(CH₂)_p-SO₂-R²; m representa un número entero seleccionado de 1 a 4;

n representa un número entero seleccionado de 1 o 2;

p representa el número entero 1;

R² representa arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₆₋₁₂ o carbociclico C₃₋₁₂:

en el que cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₆₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, alqueniloxi C₃₋₆, alquiniloxi C₃₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitrógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄) y -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₀); y en el que cualquiera de los grupos carbocíclicos C₃₋₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

o R² representa fenilo sustituido con fenilo, fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₆₋₁₂ monocíclico, fenilo sustituido con fenoxi, fenilo sustituido con heterociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con -O-alquil C₁₋₄-heterociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con benciloxi, fenilo condensado con carbociclico C₃₋₁₂ o fenilo condensado con heterociclico C₃₋₁₂, de forma que cuando Y represente oxadiazolilo y X represente CH₂, R² representa un grupo distinto de fenilo sustituido con fenoxi;

en el que cualquiera de los grupos fenilo, benciloxi y heteroarilo anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄, y en el que cualquiera de los grupos carbociclico y heterociclico anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, fenilo, oxo, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea un compuesto distinto de:

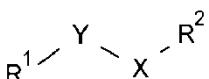
6-(5-(2,3-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina;

6-(5-(4-(metiltio)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina; o

6-(5-(2-cloro-3-metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina.

Descripción detallada de la invención

Según un aspecto particular de la invención que puede mencionarse se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

R¹ representa un anillo de fenilo condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros en la que R¹ está ligado al núcleo de fórmula (I) mediante el anillo de fenilo;

Y representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de triazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazol-ona o triazol-

tiona;

X representa un conector seleccionado de $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_p-O-$ o $-(CH_2)_p-SO_2^-$;

m representa un número entero seleccionado de 1 a 4;

n representa un número entero seleccionado de 1 o 2;

5 p representa el número entero 1;

R² representa arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₆₋₁₂ o carbociclico C₃₋₁₂;

en el que cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₆₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, -SO-cicloalquilo C₃₋₆, alqueniloxi C₃₋₆, alquiniloxi C₃₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitro, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄) y -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₀); y en el que cualquiera de los grupos carbociclico y heterociclico anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

10 15 o R² representa fenilo sustituido con fenilo, fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₆₋₁₂ monocíclico, fenilo sustituido con fenoxy, fenilo sustituido con heterociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con -O-alquil C₁₋₄- heterociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con benciloxi, fenilo condensado con carbociclico C₃₋₁₂ o fenilo condensado con heterociclico C₃₋₁₂, de forma que cuando Y represente oxadiazolilo y X represente CH₂, R² represente un grupo distinto de fenilo sustituido con fenoxy;

20 25 en el que cualquiera de los grupos fenilo, benciloxi y heteroarilo C₆₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄, y en el que cualquiera de los grupos carbociclico C₃₋₁₂ y heterociclico C₃₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, fenilo, oxo, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

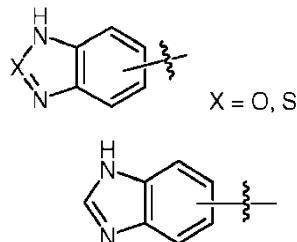
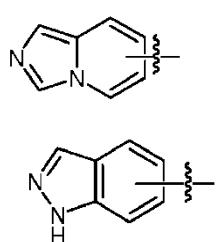
con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea un compuesto distinto de: 6-(5-(2,3-dimetoxifenetil)-1,3,4-diimidazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina; 6-(5-(4-(metiltio)fenetil)-1,3,4-diimidazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina; o 6-(5-(2-cloro-3-metoxifenetil)-1,3,4-diimidazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina.

Cuando carbociclico y heterociclico están sustituidos, normalmente están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes (por ejemplo 1 sustituyente). Normalmente, el sustituyente es metilo. Más normalmente, los grupos carbociclico y heterociclico están sin sustituir.

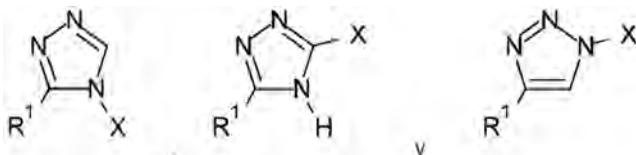
30 Cuando arilo y heteroarilo están sustituidos, normalmente están sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes. Los sustituyentes de arilo y heteroarilo están seleccionados de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, buten-3-ilo), alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo), -tioalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -S-metilo), -SO-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -SO-metilo), -SO₂-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂-metilo), alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi-etyl-), nitro, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -NH-metilo), -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -N(metilo)₂), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)N(metilo)₂), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)NH-metilo), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₀) (por ejemplo, -C(O)NH-ciclopropilo). Más normalmente, los sustituyentes se seleccionarán de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluoroalquilo C₁₋₆, por ejemplo, CF₃), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, OMe), halógeno e hidroxi.

40 45 50 Cuando R¹ representa heteroarilo, ejemplos incluyen anillos de heteroarilo monocíclicos (por ejemplo, de 5 y 6 miembros) y bicíclicos (por ejemplo, 9 y 10 miembros, particularmente 9 miembros), especialmente anillos que contienen átomos de nitrógeno (por ejemplo, 1 o 2 átomos de nitrógeno). Un anillo de heteroarilo bicíclico adecuado es un anillo de heteroarilo de 9 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, especialmente un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo, 1H-benzoimidazolilo). Lo más adecuadamente, el punto de unión es mediante un anillo de benceno, por ejemplo, el grupo es 1H-benzoimidazol-5-ilo. Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden tanto estar sin sustituir (que es más típico) como pueden estar adecuadamente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₄ tal como Me), alcoxi- (por ejemplo, alcoxi C₁₋₄-tal como OMe) y halógeno (por ejemplo, F).

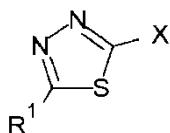
Ejemplos particulares de grupos heteroarilo R¹ incluyen un anillo bicíclico de 9 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno, anillo que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo:



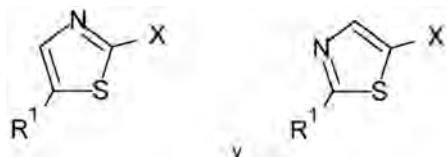
Si Y representa triazolilo, ejemplos incluyen:



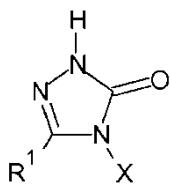
5 Si Y representa tiadiazolilo, un ejemplo incluye:



Si Y representa tiazolilo, ejemplos incluyen:

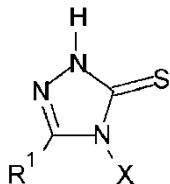


Si Y representa triazol-ona, un ejemplo incluye:



10

Si Y representa triazol-tiona, un ejemplo incluye:



Si R² representa arilo opcionalmente sustituido, el arilo puede normalmente representar fenilo. Grupos fenilo sustituidos a modo de ejemplo incluyen 3-metilfenil-, 2,3-diclorofenil-, 2,3-difluorofenil-, 2,4-diclorofenil-, 2,4-difluorofenil-, 2,4-dimetoxifenil-, 2,4-dimetilfenil-, 2,4-bis(trifluorometil)fenil-, 2,4,6-trifluorofenil-, 2,4,6-trimetilfenil-, 2,6-diclorofenil-, 2,6-difluorofenil-, 2,6-dimetoxifenil-, 2,6-difluoro-4-(metoxi)fenil-, 2-isopropil-6-metilfenil-, 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,4-difluorofenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,4,5-trifluorofenil-, 3,5-bis(trifluorometil)fenil-, 3,5-dimetoxifenil-, 2-metoxifenil-, 3-metoxifenil-, 4-(trifluorometil)fenil-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil-, 4-bromofenil-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-clorofenil-, 4-cianofenil-, 4-etoxifenil-, 4-etylfenil-, 4-fluorofenil-, 4-isopropilfenil-, 4-metoxifenil-, 4-etoxifenil-, 4-propoxifenil-, 4-butoxifenil-, 4-pentoxyfenil-, 4-isopropiloxifenil-, 4-tetrafluoroetiloxifenil-. Alternativamente, R² puede representar fenil- sin sustituir. Adicionalmente, grupos fenilo sustituidos a modo de ejemplo incluyen 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3-difluoro-4-metilfenilo, 2-bromo-4-fluorofenil-, 2-bromo-5-fluorofenil-, 2-clorofenil-, 2-fluorofenil-, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil-, 2-hidroxi-3-metoxifenil-, 2-hidroxi-5-metilfenil-, 3-clorofenil-, 3-fluorofenil-, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil-, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil-, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil-, 3-fluoro-4-(metoxi)fenil-, 3-hidroxi-4-metoxifenil-, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-clorofenil-, 4-fluorofenil- y 4-propoxifenil-.

Si R² representa arilo opcionalmente sustituido y arilo representa naftilo, ejemplos incluyen naftilo sin sustituir (por ejemplo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, naftalen-3-ilo), además de naftilo sustituido (por ejemplo, 4-metil-naftalen-2-il-, 5-metil-naftalen-3-il-, 7-metil-naftalen-3-il- y 4-fluoro-naftalen-2-il-).

Si R² representa heteroarilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo, anillos de 5 o

- 5 6 miembros) y anillos bicíclicos (por ejemplo, anillos de 9 o 10 miembros) que pueden estar opcionalmente sustituidos. Anillos de 5 miembros de ejemplo incluyen pirrolilo (por ejemplo, pirrol-2-ilo) e imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo o 1H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), furanilo (por ejemplo, furano-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo), tiofenilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo). Anillos de 6 miembros de ejemplo incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo y piridin-4-ilo). Sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo, metoxi-). Anillos de 5 miembros sustituidos de ejemplo incluyen 4,5-dimetil-furan-2-il-, 5-hidroximetil-furan-2-il-, 5-metil-furan-2-il- y 6-metil-piridin-2-il-. Un anillo de 6 miembros sustituido de ejemplo es 1-oxi-piridin-4-il-. Anillos de 9 miembros de ejemplo incluyen 1H-indolilo (por ejemplo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo), benzotiofenilo (por ejemplo, benzo[b]tiofen-3-ilo, particularmente 2-benzo[b]tiofen-3-ilo), benzo[1,2,5]-oxadiazolilo (por ejemplo, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ilo), benzo[1,2,5]-tiadiazolilo (por ejemplo, benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]-tiadiazol-6-ilo). Anillos de 10 miembros de ejemplo incluyen quinolinilo (por ejemplo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo). Sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo, metoxi-). Anillos de 9 miembros sustituidos de ejemplo incluyen 1-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-ilo. Anillos de 10 miembros sustituidos de ejemplo incluyen 2-cloro-quinolin-3-ilo, 8-hidroxi-quinolin-2-ilo, oxo-cromenilo (por ejemplo, 4-oxo-4H-cromen-3-ilo) y 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-ilo.

Si R² representa carbociclico, ejemplos incluyen cicloalquilo y cicloalquenilo. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclohexenilo (por ejemplo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo). Ejemplos de carbociclico sustituido incluyen 2-metil-ciclohexil-, 3-metil-ciclohexil-, 4-metil-ciclohexil-, 2-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo.

- 25 Si R² representa fenilo sustituido con fenilo o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido, normalmente el anillo de fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno está sin sustituir y el anillo de fenilo terminal o el anillo de heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, uno o dos, por ejemplo, uno). Normalmente, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal está sin sustituir. Normalmente, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal sustituye al otro grupo fenilo en la posición 4.
- 30 Si R² representa fenilo sustituido con fenilo en el que cualquiera de los grupos fenilo anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen -bifenil-4-ilo.

Si R² representa fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₆₋₁₂ monocíclico, en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen 4-(oxazol-5-il)fenil-.

- 35 Si R² representa fenilo sustituido con benciloxi en que el cualquiera de los grupos fenilo y benciloxi anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen 4-benciloxi-fenil-, 4-(3-metilbenciloxi)fenil- y 4-(4-metilbenciloxi)fenil-.
- 40 Si R² representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con carbociclico C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen indanilo (por ejemplo, indan-4-ilo, 2-metil-indan-4-ilo), indenilo y tetralinilo.

Adecuadamente, R¹ representa un anillo de fenilo condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, uno o dos, adecuadamente uno, más adecuadamente dos) átomos de nitrógeno o un anillo de piridina condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, uno o dos, adecuadamente uno, más adecuadamente dos) átomos de nitrógeno. Si R¹ representa heteroarilo bicíclico, preferentemente el grupo heteroarilo no contiene átomos de S. Si R¹ representa un anillo de fenilo condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros, preferentemente R¹ está ligado al núcleo de fórmula (I) mediante el anillo de fenilo. Si R¹ representa un anillo de piridina condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros, preferentemente R¹ está ligado al núcleo de fórmula (I) mediante el anillo de piridina. Adecuadamente, R¹ representa heteroarilo sin sustituir. En particular, R¹ representa adecuadamente 1H-benzoimidazolilo o imidazo[1,2-a]piridina, particularmente 1H-benzoimidazolilo, especialmente 1H-benzoimidazol-5-ilo.

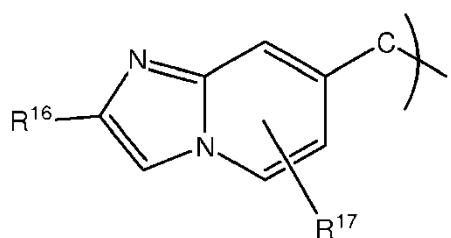
Adecuadamente, R¹ representa



en la que R¹⁴ representa H y R¹⁵ representa H.

Adecuadamente, B representa un enlace.

Alternativamente, R¹ representa

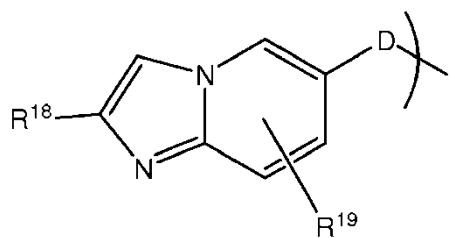


5

en la que R¹⁶ representa H y R¹⁷ representa H.

Adecuadamente, C representa un enlace.

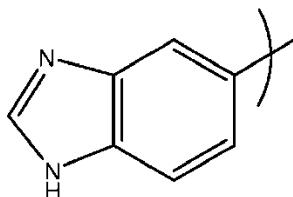
R¹ representa alternativamente



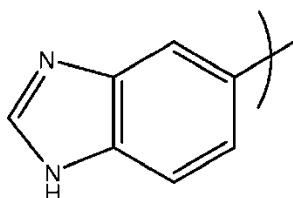
10 en la que R¹⁸ representa H y R¹⁹ representa H.

Adecuadamente, D representa un enlace.

Más adecuadamente, R¹ representa



Lo más adecuadamente, R¹ representa

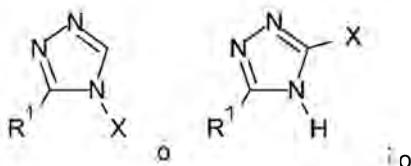


15

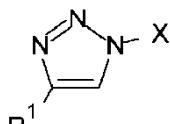
Adecuadamente, Y representa triazolilo o tiadiazolilo. En otra realización, Y está unido a R¹ mediante un átomo de carbono.

Adecuadamente, Y representa triazolilo, tal como:

4H-1,2,4-triazolilo, es decir,

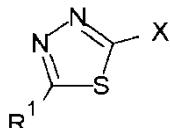


1H-1,2,3-triazolilo, es decir,

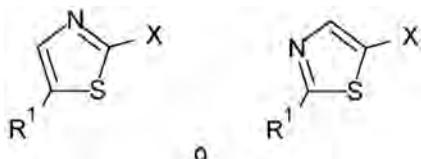


5

Adecuadamente, Y representa tiadiazolilo. En una realización, Y representa tiadiazolilo, tal como: 1,3,4-tiadiazolilo, es decir,



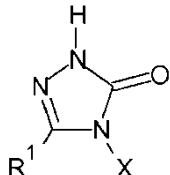
Adecuadamente, Y representa tiazolilo. En una realización, Y representa tiazolilo, tal como:



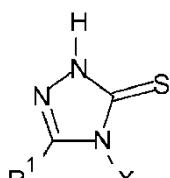
10

Adecuadamente, Y representa triazol-ona, tal como:

2H-1,2,4-triazol-3-ona, es decir,



Adecuadamente, Y representa triazol-tiona, tal como: 4H-1,2,4-triazol-3-tiona, es decir,



15

Adecuadamente, X representa un conector seleccionado de $-(CH_2)_m-R^2$, $-(CH_2)_p-S-R^2$, $-(CH_2)_p-O-R^2$ o $-(CH_2)_p-SO_2-R^2$.

Más adecuadamente, X representa un conector seleccionado de $-(CH_2)_m-R^2$ y $-(CH_2)_p-S-R^2$ (es decir, $-CH_2-R^2$, $(CH_2)_2-R^2$ o $-CH_2-S-R^2$).

20 Adecuadamente, X representa $-(CH_2)_m-R^2$. En una realización, X representa $-CH_2-R^2$, $-(CH_2)_2-R^2$ o $-(CH_2)_3-R^2$. En otra realización, X representa $-CH_2-R^2$ o $-(CH_2)_2-R^2$. En otra realización más, X representa $-CH_2-R^2$. En una realización alternativa, X representa $-(CH_2)_2-R^2$.

Adecuadamente, X representa $-(CH_2)_n-S-R^2$. En una realización, X representa $-CH_2-S-R^2$.

Adecuadamente, X representa $-(CH_2)_p-O-R^2$. En una realización, X representa $-CH_2-O-R^2$.

Adecuadamente, X representa $-(CH_2)_p-SO_2-R^2$. En una realización, X representa $-CH_2-SO_2-R^2$.

Adecuadamente, m representa un número entero seleccionado de 1 a 3. En otra realización, m representa un número entero seleccionado de 1 o 2.

5 Adecuadamente, n representa 1.

Adecuadamente, p representa el número entero 1.

10 Adecuadamente, R^2 representa arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₆₋₁₂, carbociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con fenoxi o fenilo condensado con heterociclico C₃₋₁₂. Más adecuadamente, R^2 representa arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₃₋₁₂, fenilo sustituido con fenoxi o fenilo condensado con heterociclico C₃₋₁₂. Todavía más adecuadamente, R^2 representa arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido o fenilo sustituido con fenoxi. Todavía más adecuadamente, R^2 representa arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido.

15 En una realización, R^2 representa carbociclico C₃₋₁₂. Si R^2 representa carbociclico C₃₋₁₂, R^2 representa adecuadamente ciclohexilo.

20 En una realización, R^2 representa arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido. Si R^2 representa arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente fenilo o naftilo opcionalmente sustituido. Más adecuadamente, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido.

25 Adecuadamente, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi o etoxi), -tioalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometoxi) o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En otra realización, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o halógeno (por ejemplo, cloro).

30 Si R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 5-trifluorometilfenilo, 2,5-bis(trifluorometilo), 4-metiltio(fenilo), 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 2-cloro-3-metoxifenilo o 2-cloro-5-trifluorometilfenilo.

35 En una realización, R^2 representa heteroarilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido. Si R^2 representa heteroarilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente piridilo opcionalmente sustituido. En una realización alternativa, R^2 representa piridilo sin sustituir, por ejemplo, piridin-4-ilo.

40 En una realización, R^2 representa fenilo sustituido con fenilo, estando los grupos fenilo anteriormente dichos opcionalmente sustituidos. Si R^2 representa fenilo sustituido con fenilo, estando los grupos fenilo anteriormente dichos opcionalmente sustituidos, R^2 representa adecuadamente fenilo sustituido con 3-fenilo, fenilo sustituido con 4-fenilo, fenilo sustituido con 3-(3-clorofenilo), fenilo sustituido con 4-(3-clorofenilo), fenilo sustituido con 4-(3,4-diclorofenilo) o 3-fluorofenilo sustituido con 4-fenilo.

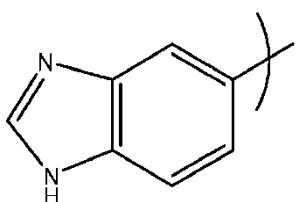
45 En una realización, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con fenoxi opcionalmente sustituido. Si R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con fenoxi opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente fenilo sustituido con 4-fenoxi.

50 En una realización, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con heterociclico opcionalmente sustituido. Si R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con heterociclico opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente 3-clorofenilo sustituido con 4-morfolinilo, fenilo sustituido con 4-piperazinilo sustituido con 4N-metilo, fenilo sustituido con 4-piperazinilo sustituido con 4N-fenilo, fenilo sustituido con 3-piperazinilo sustituido con 4N-fenilo o 2-clorofenilo sustituido con 6-piperazinilo sustituido con 4N-etilo.

55 En una realización, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con -O-alquil C₁₋₄-heterociclico C₃₋₁₂. Si R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con -O-alquil C₁₋₄-heterociclico C₃₋₁₂, R^2 representa adecuadamente fenilo sustituido con 4-O-(CH₂)₂-morfolinilo, 4-O-(CH₂)₃-morfolinilo, 2-O-(CH₂)₂-morfolinilo o 4-O-(CH₂)₂-piperazinilo.

60 En una realización, R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclico C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. Si R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclico C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente benzo-1,3-dioxolanilo, 4-metoxi(benzo-1,3-dioxolanilo), 6-metoxi(benzo-1,3-dioxolanilo), 2,2-difluoro(benzo-1,3-dioxolanil) o benzo-1,4-dioxanilo. En otra realización, si R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclico C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, R^2 representa adecuadamente benzo-1,3-dioxolanilo.

Un subconjunto particular de compuestos de fórmula (I) que puede mencionarse son aquellos en la que R¹ representa

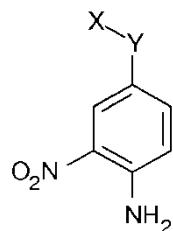


Y representa triazolilo o tiadiazolilo, X representa $-(CH_2)_m-$ y $-(CH_2)_p-S-$ (es decir, $-CH_2-$, $(CH_2)_2-$ o $-CH_2-S-$) y R² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o halógeno (por ejemplo, cloro) o R² representa fenilo sustituido con fenoxi.

5 **Procesos**

Según otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende:

(a) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 1H-benzo[d]imidazolilo a partir de un compuesto de fórmula (II):

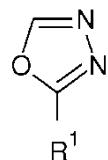


10

(II)

en la que X e Y son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (a) normalmente comprende disolver un compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado, tal como ácido fórmico y éster ortoetílico del ácido fórmico, seguido de tratamiento con formiato de sodio y Pd/C y calentar a 110 °C durante 24 h. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (a) se describe en la Sección F en el presente documento.

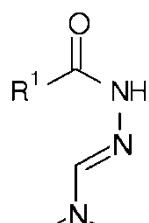
15 (b) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,2,4-triazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

20 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula X-NH₂, en la que X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (b) normalmente comprende calentar a 150 °C durante la noche. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (b) se describe en la Sección A, Método 1, en el presente documento.

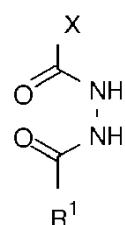
(c) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,2,4-triazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

- en la que R^1 es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula $\text{X}-\text{NH}_2$, en la que X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (c) normalmente comprende reacción en presencia de ácido acético glacial seguido de calentamiento a 130-135 °C durante 48 horas. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (c) se describe en la Sección A, Método 2, en el presente documento.
- 5

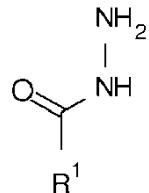
(e) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,3,4-tiadiazolilo a partir de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

- 10 en la que R^1 y X son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (e) normalmente comprende el uso de reactivo de Lawesson y calentamiento a refljo. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (e) se describe en la Sección C, Métodos 1 y 2, en el presente documento.

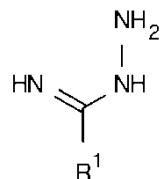
(f) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,3,4-tiadiazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

- 15 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula $\text{X}-\text{COOH}$, en la que X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (f) normalmente comprende reacción en presencia de acetonitrilo, reactivo de Lawesson y POCl_3 , seguido de calentamiento a refljo durante la noche. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (f) se describe en la Sección C, Método 3, en el presente documento.

- 20 (g) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 4H-1,2,4-triazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):

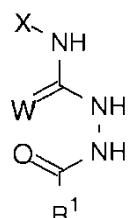


(VIII)

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula X-COOH, en la que X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (g) normalmente comprende reacción en presencia de DMF y carbonildiimidazol seguido de calentamiento a 110 °C durante 24 horas. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (g) se describe en la Sección D en el presente documento.

(h) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa tiazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R'-COOH con un compuesto de fórmula X-CO-CH₂-NH₂, en la que R' y X son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). El proceso (h) normalmente comprende reacción en presencia de acetonitrilo, reactivo de Lawesson, TEA y POCl₃, seguido de calentamiento a reflujo durante la noche. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (h) se describe en la Sección E en el presente documento.

(i) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,2,4-triazol-ona o 1,2,4-triazol-tiona a partir de un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en la que R¹ y X son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y W representa O o S. El proceso (i) normalmente comprende el uso de 5 % de Na₂CO₃, seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Un ejemplo no limitante de la metodología del proceso (i) se describe en la Sección G en el presente documento.

(j) Interconversión de compuestos de fórmula (I); y

(k) Desprotección de un compuesto de fórmula (I) que está protegido.

Los compuestos de fórmula (I) y los compuestos intermedios también pueden prepararse usando técnicas análogas a aquellas conocidas para un experto, o descritas en el presente documento.

Productos intermedios novedosos se reivindican como un aspecto de la presente invención.

Usos terapéuticos

Sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo, péptidos beta-amiloideos (3-40), (3-42), (11-40 y (11-42), ABri, ADan, gastrina, neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, fractalcina, orexina A, [Gln³]-glucagón (3-29), [Gln⁵]-sustancia P (5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles véase la Tabla 1. Los compuestos y/o combinaciones según la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de afecciones que pueden tratarse por modulación de la actividad de QC.

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

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down

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

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFNSQEKHY	La forma piroglutamatada desempeña una función en demencia familiar danesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimulan la contracción de músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago e intestino.
Neurotensina	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña una función

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Swiss-Prot: P30990		endocrina o paracrina en la regulación del metabolismo de las grasas. Produce contracción de músculo liso.
FPP	QEP amida	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotropina (TRH) se encuentra en plasma seminal. Pruebas recientes obtenidas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraron que FPP desempeña una función importante en regular la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	TRH funciona como regulador de la biosíntesis de TSH en la glándula pituitaria anterior y como neurotransmisor/ neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) amida	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción de tanto hormonas luteinizantes como estimulantes del folículo.
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEWVNTPSTCCLK YYEKVLPRRL VVGYRKALNC HLPAIIFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLNSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos, pero no neutrófilos. También muestra potente actividad mielosupresora, suprime la proliferación de células progenitoras mieloídes. SCYA16 recombinante muestra actividad quimiotáctica para monocitos y monocitos THP-1, pero no para linfocitos y neutrófilos en reposo. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se desensibilizan por la anterior expresión a RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar una función en neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
CCL2 (MCP-1, citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Participa en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede participar en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de enfermedad de aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.
CCL18 (citocina inducible pequeña A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Factor quimiotáctico que atrae linfocitos, pero no monocitos o granulocitos. Puede participar en la migración de linfocitos B a folículos de linfocitos B en ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T sin tratamiento previo hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para linfocitos T sin tratamiento previo, linfocitos T CD4+ y CD8+ y así puede desempeñar una función en tanto respuestas humorales como de inmunidad mediada por células.
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASC GK RAIIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSP EPTG VTGSSGTRL PTPKAQDGGP VGTELFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLT P VPDAQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMAEGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	La forma soluble es quimiotáctica para linfocitos T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a la membrana promueve la adhesión de aquellos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar una función en regular los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio y se une a CX3CR1.

(continuación)

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

- El glutamato se encuentra en las posiciones 3, 11 y 22 del péptido β -amiloide. Entre ellos, la mutación de ácido glutámico (E) a glutamina (Q) en la posición 22 (correspondiente a la proteína precursora de amiloide APP 693, Swissprot P05067) se ha descrito como la llamada mutación de amiloidosis cerebroarterial tipo holandesa. Los péptidos β -amiloide con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 se han descrito que son más citotóxicos e hidrófobos que el péptido β -amiloide 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429). Las múltiples variaciones del extremo N, por ejemplo, Abeta (3-40), Abeta (3-42), Abeta (11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse por la enzima β -secretasa enzima escisora de proteína precursora de amiloide del sitio β (BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. et al. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o por procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa de los péptidos de longitud completa Abeta (1-40) y Abeta (1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico que luego se produce en el extremo N está catalizada por QC. Células transductoras transepiteliales, particularmente la célula gastrina (G), coordinan la secreción de ácidos gástricos con la llegada de comida al estómago. Un trabajo reciente mostró que se generan múltiples productos activos del precursor de gastrina y que hay múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores biosintéticos y productos intermedios (progastrina y Gly-gastrinas) son factores de crecimiento putativos; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación celular epitelial, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a enterocromafines que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados a la síntesis de histaminas y almacenamiento en células ECL, además de la secreción de ácido agudamente estimulante. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez inhiben la función de células parietales, pero estimulan el crecimiento de células epiteliales de la superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe que tienen un riesgo elevado de enfermedad por úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 515: 315-324). Se sabe que la hormona peptídica gastrina, liberada de células G antrales, estimula la síntesis y liberación de histamina de células ECL en la mucosa oxíntica mediante receptores de CCK-2. La histamina movilizada induce la secreción de

ácido uniéndose a los receptores de H(2) localizados sobre células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, en tanto sus formas completamente amidadas como menos procesadas (progastrina y gastrina extendida a glicina), también es un factor de crecimiento para el tubo gastrointestinal. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, en la que produce una elevada proliferación de 5 citoblastos gástricos y células ECL, produciendo elevada masa de células parietales y ECL. Por otra parte, la principal diana trófica de la gastrina menos procesada (por ejemplo, gastrina extendida a glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 *Regul Pept* 93:37-44).

La neurotensina (NT) es un neuropéptido que participa en la patofisiología de la esquizofrenia que modula específicamente los sistemas neurotransmisores previamente demostrados que están regulados erróneamente en este 10 trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido las concentraciones de NT en líquido cefalorraquídeo (CSF) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones de NT en CSF disminuidas que son restauradas por tratamiento con fármacos antipsicóticos eficaces. También existen pruebas considerables concordantes con la participación de sistemas de NT en el mecanismo de acción de fármacos antipsicóticos. Los efectos conductuales y bioquímicos de NT centralmente administrada se parecen sorprendentemente a aquellos de fármacos antipsicóticos 15 sistémicamente administrados, y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión de NT. Esta concatenación de hallazgos condujo a la hipótesis de las funciones de NT como antipsicótico endógeno. Además, fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigroestriatal y mesolímbica, y estos efectos son predictivos de la sensibilidad y eficacia de efectos secundarios, respectivamente (Binder, E. B. et al. 2001 *Biol Psychiatry* 50: 856-872).

20 El péptido promotor de la fertilización (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrofina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Pruebas evidentes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que FPP desempeña una función importante en la regulación de la fertilidad del esperma. Específicamente, FPP estimula inicialmente espermatozoides no fecundativos (incapacitados) a "encenderse" y volverse fértiles más rápidamente, pero entonces se detiene la 25 capacitación de manera que los espermatozoides no experimenten pérdida espontánea de acrosomas y, por tanto, no pierdan potencial fecundativo. Estas respuestas son imitadas, y de hecho aumentadas, por la adenosina, que se sabe que regula la ruta de transducción de señales de la adenilil ciclase (AC)/AMPc. Se ha mostrado que tanto FPP como la adenosina estimulan la producción de AMPc en células incapacitadas, pero la inhiben en células capacitadas, con receptores de FPP que interaccionan de alguna manera con receptores de adenosina y proteínas G para lograr la 30 regulación de AC. Estos acontecimientos afectan el estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en el "encendido" inicial, participando otros posiblemente en la propia reacción de acrosomas. La calcitonina y la angiotensina II, también encontradas en plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando la fertilidad estimulando y luego manteniendo el potencial fecundativo. Tanto las reducciones en la 35 disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II como los defectos en sus receptores contribuyen a la infertilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osigwu, S. A. 2001 *Vitam Horm* 63, 1-28).

CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalcina desempeñan una función importante en afecciones patofisiológicas, tales como supresión de la proliferación de células progenitoras mieloídes, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis, respuestas humorales e inmunitarias mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, enfermedad inflamatoria del intestino, reestenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefroesclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos y fracaso de injertos de vena.

40 Varios estudios han enfatizado en particular la función crucial de MCP-1 para el desarrollo de aterosclerosis (Gu, L., et al., 1998) *Mol. Cell* 2, 275-281; Gosling, J., et al., (1999) *J Clin. Invest* 103, 773-778); artritis reumatoide (Gong, J. H., et al., 1997) *J Exp. Med* 186, 131-137; Ogata, H., et al., (1997) *J Pathol.* 182, 106-114); pancreatitis (Bhatia, M., et al., 2005) *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 288, G1259-G1265); enfermedad de Alzheimer (Yamamoto, M., et al., 2005) *Am. J Pathol.* 166, 1475-1485); fibrosis pulmonar (Inoshima, I., et al., (2004) *Am. J Physiol Lung Cell Mol. Physiol* 286, L1038-L1044); fibrosis renal (Wada, T., et al., (2004) *J Am. Soc. Nephrol.* 15, 940-948) y rechazo del injerto (Saiura, A., et al., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Además, MCP-1 también podría desempeñar una 45 función en la gestosis (Katabuchi, H., et al., (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como factor paracrino en el desarrollo de tumores (Ohta, M., et al., (2003) *Int. J. Oncol.* 22, 773-778; Li, S., et al., (2005) *J Exp. Med* 202, 617-624), dolor neuropático (White, F. A., et al., (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* y SIDA (Park, I. W., Wang, J. F., y Groopman, J. E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B., et al., (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

50 Los niveles de MCP-1 son elevados en CSF de pacientes con EA y pacientes que muestran deterioro cognitivo leve (DCL) (Galimberti, D., et al., (2006) *Arch. Neurol.* 63, 538-543). Además, MCP-1 muestra un elevado nivel en suero de pacientes con DCL y EA precoz (Clerici, F., et al., (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

55 Recientemente se estudiaron varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana y melanoma en ensayos clínicos. Un candidato a vacuna para el melanoma interesante solo o en combinación con otros抗ígenos de tumor es el decapéptido ELA. Este péptido es un análogo del péptido inmunodominante de抗ígeno de Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico del extremo N. Se ha informado que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de ácidos glutámicos, además del grupo amino y el grupo gamma-

carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para vencer este problema de estabilidad se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico del extremo N, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PirELA) y también el derivado tapado con acetilo del extremo

5 N (AcELA) fracasaron en provocar la actividad de linfocitos citotóxicos T (CTL). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en PirELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tienen menor afinidad que ELA por el complejo de histocompatibilidad mayor de clase I específico. Por consiguiente, con el fin de conservar la actividad completa de ELA, la formación de PirELA debe evitarse (Beck A. et al. 2001, J Pept Res 57(6):528-38).

10 La orexina A es un neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales.

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

20 25 Además, QYNAD es un sustrato de la enzima glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5), que también está presente en el cerebro de mamíferos, especialmente en cerebro humano. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

30 35 Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o alivio o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, reestenosis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

40 45 Además, por administración de un compuesto según la presente invención a un mamífero puede ser posible estimular la proliferación de células progenitoras mieloídes.

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

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

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

55 50 Lo más preferentemente, dicho método y usos correspondientes son para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferentemente un ser humano.

55 Incluso preferentemente, la presente invención proporciona un método de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

Combinaciones farmacéuticas

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición, preferentemente una composición farmacéutica, que comprende al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en agentes nootrópicos, neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteínas amiloïdes, inhibidores de la síntesis de amiloide beta, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, 5 fármacos antipsicóticos y fármacos anti-esclerosis múltiple.

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

Más específicamente, el otro agente anteriormente mencionado está seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos para beta-amiloide, inhibidores de cisteína proteasas, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), potenciadores de PI-MT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de dipeptidil peptidasas, lo más preferentemente inhibidores de DP IV; inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas de receptores muscarínicos M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antagonistas de MCP-1 o un agente 10 seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tumilimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 15 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz (por ejemplo, BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

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

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

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

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

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

- nn) inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo, RPR-122818,
- oo) inhibidores de purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-deazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,
- 5 qq) integrina alfa4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,
- rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo, nucleósidos, ICN-17261,
- ss) inhibidores de citocinas,
- tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo, HSPPC-96,
- 10 uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento de la glía 2),
- vv) inhibidores de catepsina S,
- ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,
- xx) inhibidores de la proteína-1 quimioatrayente de monocitos, por ejemplo, bencimidazoles como inhibidores de MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.
- 15 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración parenteral, enteral o por vía oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados.
- Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por tanto, se muestra que tales combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Por consiguiente, la invención proporciona un método para el tratamiento de estas afecciones.
- 20 El método comprende tanto la co-administración de al menos un inhibidor de QC como al menos uno de los otros agentes o la administración secuencial de los mismos.
- La co-administración incluye administración de una formulación, que comprende al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada agente.
- 25 Los anticuerpos para beta-amiloide y composiciones que contienen los mismos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 30 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 35 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.
- 40 Los anticuerpos para beta-amiloide pueden seleccionarse de, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, químéricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar terapias inmunitarias activas y pasivas, es decir, vacunas y anticuerpos monoclonales.
- Ejemplos adecuados de anticuerpos para beta-amiloide son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); los nanocuerpos terapéuticos de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos de beta-amiloide de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) y anticuerpos para beta-amiloide de Mindset BioPharmaceuticals Inc.
- Especialmente se prefieren anticuerpos que reconocen el extremo N del péptido A β . Un anticuerpo adecuado, que reconoce el extremo N del péptido A β , es, por ejemplo, Acl-24 (AC Immune SA).

Un anticuerpo monoclonal contra el péptido beta-amiloide se desvela en el documento WO 2007/068412. Anticuerpos químéricos y humanizados respectivos se desvelan en el documento WO 2008/011348. Un método de producción de una composición de vacuna para tratar una enfermedad asociada a amiloide se desvela en el documento WO 2007/068411.

- 5 Inhibidores de cisteínas proteasas adecuados son inhibidores de catepsina B. Los inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.
- 10 Ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son las 10-aminoalfatil-dibenz[b,f]oxepinas descritas en los documentos WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. Adicionalmente útiles según la presente invención son los moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.
- Inhibidores de beta-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7.109.217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.
- 20 Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa con el fin de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); posifeno, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Universidad de Kioto); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21166 (CoMentis Inc.).
- 25 Inhibidores de gamma-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005/008250, WO2006/004880, US 7.122.675, US 7.030.239, US 6.992.081, US 6.982.264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6.756.511, US 6.683.091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7.109.217, US 7.101.895, US 7.049.296, US 7.034.182, US 6.984.626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6.890.956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.
- Inhibidores de gamma secretasa adecuados con el fin de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); y NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.).
- 35 Inhibidores de DP IV y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos US6.011.155; US6.0107.317; US6.110.949; US6.124.305; US6.172.081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

Inhibidores de DP IV adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina

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

10 Otros inhibidores de DP IV preferidos son

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

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

25 Inhibidores de la deposición de proteína amiloide adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc.); colostrinina (ReGen Therapeutics plc.); AdPEDI-(amiloide-beta1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-

423948 (Fundación Mayo); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtirretina (Universidad del Estado de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, exebirl (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-

30 160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.).

Inhibidores de PDE-4 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biológico Chemioterápico ABC SpA.); colirios idudilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.);

35 cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofimilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inhibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.); tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.);

HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis);

40 CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4 preferido es rolipram.

45 Los inhibidores y composiciones de MAO que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos

WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, WO99/57119,

WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y WO92/21333.

Inhibidores de MAO adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipino (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland);

50 isocarboxazida; fenelzina; tranielcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25,1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.);

desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Universidad hebrea de Jerusalén); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

Antagonistas de histamina H3 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, ABT-239, ABT-834

(Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Universidad Libre de Berlín), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); ciproxifan (INSERM), 1S,2S-2-(2-aminoethyl)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Universidad de Hokkaido); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S); y Sch-79687 (Schering-Plough).

Inhibidores de PEP y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4.977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4.857.537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5.506.256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP 0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 y PCT/EP2006/061428.

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

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

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

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

Antagonistas de los receptores de NPY que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308,

WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/30674, patentes de EE.UU. N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, solicitud de patente japonesa JP 09157253; solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; patente de EE.UU. N.º 5.328.899; solicitud de patente alemana DE 393 97 97; solicitudes de patente europea EP 355 794 y EP 355 793; y solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Antagonistas de NPY preferidos incluyen aquellos compuestos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente. Compuestos más preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y en no péptidos. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos y en no péptidos que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 y WO 99/15498;

patentes de EE.UU. N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y solicitud de patente japonesa JP 09157253. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y en no péptidos preferidos incluyen aquellos compuestos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente.

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

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

Agonistas de receptores de M1 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); cevimelina (Evoxac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelin (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-101 7/ (PD-151832) (Pfizer Inc.).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los

documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, 5 WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, donepezil (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladosigil (Universidad Hebrea de Jerusalén); huperzina A (Fundación Mayo); galantamina (Johnson & Johnson); memoquina (Universidad de Bolonia); SP-004 10 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.) y INM-176 (Whanln).

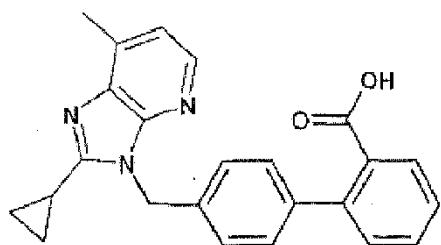
Antagonistas de receptores de NMDA y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, 15 WO2005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, 20 WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.

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

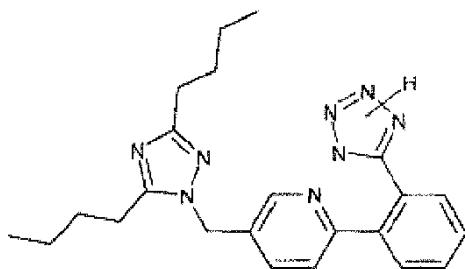
Además, la presente invención se refiere a terapias de combinación útiles para el tratamiento de aterosclerosis, reestenosis o artritis, administrando un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ACE); bloqueantes de los receptores de la angiotensina II; diuréticos; bloqueantes de los canales de calcio (CCB); beta-bloqueantes; inhibidores de la agregación de plaquetas; moduladores de la absorción del colesterol; inhibidores de la HMG-Co-A reductasa; compuestos que aumentan la lipoproteína de alta densidad (HDL); inhibidores de renina; inhibidores de IL-6; corticosteroides antiinflamatorios; agentes antiproliferativos; donantes de óxido nítrico; inhibidores de la síntesis de matriz extracelular; 35 inhibidores de la transducción de señales de factores de crecimiento o de citocinas; antagonistas de MCP-1 e inhibidores de tirosina cinasas que proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos o sinérgicos con respecto a cada componente de monoterapia solo.

Se entiende que los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II son aquellos agentes activos que se unen al subtipo de receptor AT1 del receptor de angiotensina II, pero no producen la activación del receptor. Como consecuencia 40 del bloqueo del receptor de AT1, estos antagonistas pueden, por ejemplo, emplearse como agentes antihipertensores.

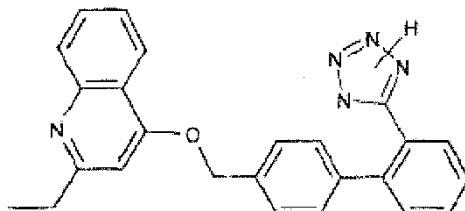
Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II adecuados que pueden emplearse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas de receptores de AT₁ que tienen características estructurales diferentes, se prefieren aquellos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en valsartán (documento EP 443983), losartán (documento EP 253310), 45 candesartán (documento EP 459136), eprosartán (documento EP 403159), irbesartán (documento EP 454511), olmesartán (documento EP 503785), tasosartán (documento EP 539086), telmisartán (documento EP 522314), el compuesto con la designación E-41 77 de fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de fórmula



5

o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Antagonistas de receptores de AT1 preferidos son aquellos agentes que han sido autorizados y llegaron al mercado, el más preferido es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina a angiotensina II con inhibidores de ACE es una variante satisfactoria para la regulación de la tensión arterial y así también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de hipertensión.

15 Un inhibidor de ACE adecuado para emplearse en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat; captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, los preferidos son benazepril y enalapril.

20 Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clorotalidona. El diurético más preferido es la hidroclorotiazida. Un diurético comprende además un diurético ahorrador de potasio tal como amilorida o triameterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La clase de CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no DHP, tales como CCB tipo diltiazem y tipo verapamil.

25 Un CCB útil en dicha combinación es preferentemente un representante de DHP seleccionado del grupo que consiste en amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y nivaldipino, y es preferentemente un representante no de DHP seleccionado del grupo que consiste en flarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos antihipertensores, anti-angina de pecho o anti-arrítmicos.

30 CCB preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y verapamil o, por ejemplo, dependiente del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se prefiere especialmente como DHP amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente el

besilato. Un representante especialmente preferido de no DHP es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

Beta-bloqueantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes bloqueantes beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes) que compiten con la epinefrina por los receptores beta-adrenérgicos e interfieren con la acción de la epinefrina. Preferentemente, los beta-bloqueantes son selectivos por el receptor beta-adrenérgico en comparación con los receptores alfa-adrenérgicos, y así no tienen un efecto alfa-bloqueante significativo. Beta-bloqueantes adecuados

- 5 incluyen compuestos seleccionados de acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pambutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol. Si el beta-bloqueante es un ácido o base o de otro modo capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables o profármacos, se considera que estas formas están englobadas en el presente documento, y se entiende que los compuestos pueden administrarse en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco, tal como un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable. Por ejemplo, el metoprolol se administra adecuadamente como su sal de tartrato, el propranolol se administra adecuadamente como la sal de clorhidrato, etc.

- 10 15 Los inhibidores de la agregación de plaquetas incluyen PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) y aspirina.

Los moduladores de la absorción de colesterol incluyen ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japan).

- 20 Se entiende que los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa (también llamados inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa o estatinas) son aquellos agentes activos que pueden usarse para reducir los niveles de lípidos que incluyen colesterol en sangre.

La clase de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos, que están seleccionados del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

- 25 Inhibidores de la HMG-Co-A reductasa preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es la atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Los compuestos que aumentan HDL incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT705 desvelado en el Ejemplo 26 de la patente de EE.UU. N.º 6.426.365 concedida el 30 de julio de 2002, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 35 40 La inhibición de la inflamación mediada por interleucina 6 puede lograrse indirectamente mediante la regulación de la síntesis de colesterol endógeno y el agotamiento de isoprenoide o por inhibición directa de la vía de transducción de señales utilizando inhibidor/anticuerpo de interleucina-6, inhibidor/anticuerpo de receptores de interleucina-6, oligonucleótido antisentido de interleucina-6 (ASON), inhibidor/anticuerpo de la proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasas, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasas, inhibidores/anticuerpos de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAP), inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos del factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de la proteína activadora-1 (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o receptor de IL-6, o proteína SOCS (supresores de la señalización de citocinas), activadores/ligandos de PPAR gamma y/o PPAR beta/delta o un fragmento funcional de los mismos.

- 45 Un corticosteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

Agentes antiproliferativos adecuados son cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.

Un inhibidor adecuado de la síntesis de matriz extracelular es halofuginona.

Un inhibidor de la transducción de señales de factores de crecimiento o citocinas adecuado es, por ejemplo, el inhibidor ras R115777.

- 45 Un inhibidor de tirosina cinasas adecuado es tifostina.

Inhibidores de renina adecuados se describen, por ejemplo, en el documento WO 2006/116435. Un inhibidor de renina preferido es aliskireno, preferentemente en forma de la sal de hemi-fumarato del mismo.

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

Antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199,

WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

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

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

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

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

15 PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (bapineuzumab), tramiprosato, EGb-761, TAK-070, doxofilina, teofilina, cilomilast, tofimilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, linezolid, budipino, isocarboxazida, fenelzina, trancipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, ciproxifan, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pirr-CN, Z-Phe-Pro-benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina, cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), donepezil, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazeprilo, enalapriilo, hidroclorotiazida, amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamil, amlodipino, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, mLN-1202 y betaferon.

En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de arterosclerosis,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con agentes inmunosupresores, preferentemente rapamicina, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con agentes inmunosupresores, preferentemente paclitaxel, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de AChE, preferentemente donepezil, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con interferones, preferentemente Aronex, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con interferones, preferentemente betaferon, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con interferones, preferentemente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con Copaxone, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC

seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- 10 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa está seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 15 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa está seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 20 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa está seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 25 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con anticuerpos para beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el anticuerpo para beta-amiloide es Acl-24,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con anticuerpos para beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el anticuerpo para beta-amiloide es Acl-24,
- 30 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con anticuerpos para beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el anticuerpo para beta-amiloide es Acl-24,
- 35 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de beta-secretasa está seleccionado de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 40 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de beta-secretasa está seleccionado de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 45 - un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el inhibidor de beta-secretasa está seleccionado de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de gamma-secretasa está seleccionado de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de gamma-secretasa está seleccionado de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-89, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el inhibidor de gamma-secretasa está seleccionado de LY-450139, LY-411575 y AN-37124.

5 Una terapia de combinación tal es en particular útil para EA, FAD , FDD y neurodegeneración en síndrome de Down, además de aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

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

10 Con respecto a la combinación específica de inhibidores de QC y compuestos adicionales se remite en particular al documento WO 2004/098625.

Composiciones farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados puede usarse como

15 principio(s) activo(s). El (Los) principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y
20 disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcohol, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos
25 farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales. Para parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para preservación.

También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad

30 de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita al ras y similares, una cantidad del (de los) principio(s) activo(s) necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, suppositorio, cucharadita al ras y similares, de aproximadamente 0,03 mg a 100 mg/kg (preferida 0,1 - 30 mg/kg) y puede administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,1 - 300 mg/kg por día
35 (preferida 1 - 50 mg/kg por día) de cada principio activo o combinación de los mismos. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o esprays líquidos,

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

50 55 Los comprimidos o píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea

de liberación retrasada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos o combinaciones pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día.

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

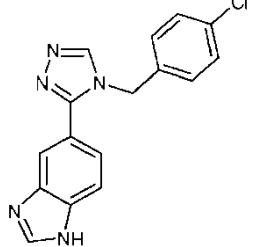
En otro aspecto, la invención también proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

Ejemplos

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
1		5-(4-benyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₃ N ₅	275,308
2		5-(4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂	335,36
3		5-(4-(2-fluorobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ FN ₅	293,298
4		5-(4-(4-fluorobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ FN ₅	293,298

5		5-(4-(4-chlorobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅	309,753
---	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------	---------

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
6		5-(4-(3,4-difluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ N ₅	311,289
7		5-(4-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₅ N ₅	289,334
8		5-(4-(4-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	305,334
9		5-(4-(2-clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅	309,753
10		5-(4-(4-fenoxybencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O	367,403
11		5-(4-(3-clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅	309,753

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
12		5-(4-(2,4-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ CIN ₅	344,198
13		5-(4-(2-cloro-6-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ CIFN ₅	327,743
14		5-(4-(3,5-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ CIN ₅	344,198
15		5-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ CIFN ₅	327,743
16		5-(4-(2,5-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ CIN ₅	344,198
17		5-(4-(3,4-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ CIN ₅	344,198

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
18		5-(4-(2-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	305,334
19		5-(4-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₅	344,198
20		5-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₅ O	359,305
21		5-(4-(2,3-difluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ N ₅	311,289
22		5-(4-(2,3-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₅	344,198
23		5-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₁ ClF ₃ N ₅	377,751
24		5-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ O	339,779
25		5-(4-(4-etoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O	319,36

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
46		5-(5-fenetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ S	306,385
47		5-(5-(3,4-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	366,437
48		5-(5-(2,4-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	366,437
49		5-(5-(2,3-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	366,437
50		5-(5-(4-(metiltio)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S ₂	352,476

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
51		5-(5-(2,4-dichlorofenetil)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	375,275
52		5-(5-(3-cloro-4-metoxifenetil)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ OS	370,856
53		5-(5-(4-(trifluorometil)fenetil)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₄ S	374,383
54		5-(5-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	350,394
55		5-(5-(3,4,5-trimetoxifenetil)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	396,463

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
56		5-(5-(2,5-bis(trifluorometil)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₂ F ₆ N ₄ S	442,381
57		5-(5-(2,4-difluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₄ S	342,366
58		5-(5-(3,4-difluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₄ S	342,366
59		5-(5-(3-fluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₃ FN ₄ S	324,375
60		5-(5-(3-metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OS	336,411

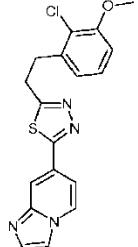
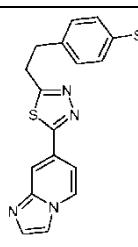
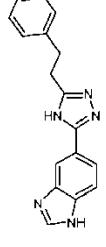
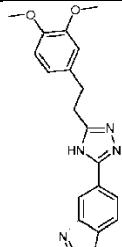
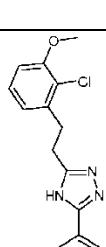
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
61		5-(5-(2-metoxifenetyl)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OS	336,411
62		5-(5-(2,5-dimetoxifenetyl)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	366,437
63		5-(5-(2-cloro-3-metoxifenetyl)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ OS	370,856
64		5-(5-(fenoximetil)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ OS	308,358
65		5-(5-((feniltio)methyl)-1,3,4-triazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ S ₂	324,423

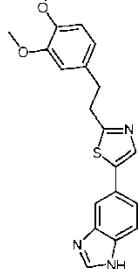
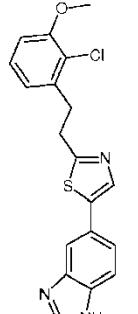
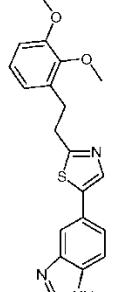
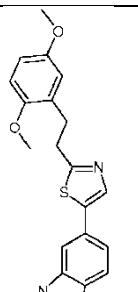
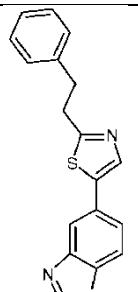
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
66		5-(5-((fenilsulfonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₂	356,422
67		5-(5-((3,4-dimetoxifeniltio)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	384,475
68		5-(5-((3,4-dimetoxifenilsulfonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂	416,474
69		7-(5-(2,3-dimetoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	366,437
70		7-(5-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	350,394

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
71		7-(5-(2-chloro-3-metoxifenetil)-1,3,4-triazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ OS	370,856
72		7-(5-(4-(methylthio)phenetil)-1,3,4-triazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S ₂	352,476
73		5-(5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₅ N ₅	289,334
74		5-(5-(3,4-dimetoxifenetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂	349,386
75		5-(5-(2-chloro-3-metoxifenetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O	353,806

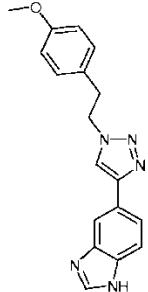
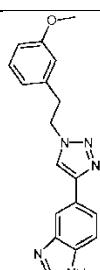
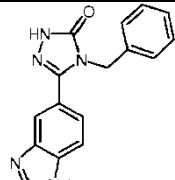
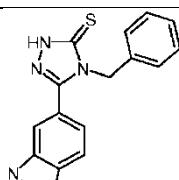
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
76		5-(2-(3,4-dimethoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	365,449
77		5-(2-(2-cloro-3-metoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ OS	369,868
78		5-(2-(2,3-dimetoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	365,449
79		5-(2-(2,5-dimetoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	365,449
80		5-(2-fenetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ S	305,397

(continuación)

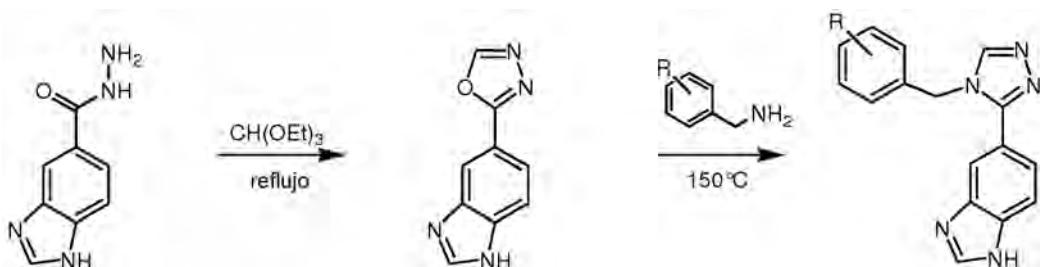
Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
81		2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenetiltiazol	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ S	305,39
82		2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dimetoxifenetil)tiazol	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	365,44
83		5-(1-fenetyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₇ H ₁₅ N ₅	289,334
84		5-(1-((feniltio)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ S	307,373
85		5-(1-(3,4-dimetoxifenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂	349,386

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso molecular
86		5-(1-(4-metoxifenetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O	319,36
87		5-(1-(3-metoxifenetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O	319,36
88		5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-bencil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	291,30
89		5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-bencil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ S	307,37

Descripción de la síntesis general:(A) 4-Bencil-1,2,4-triazoles

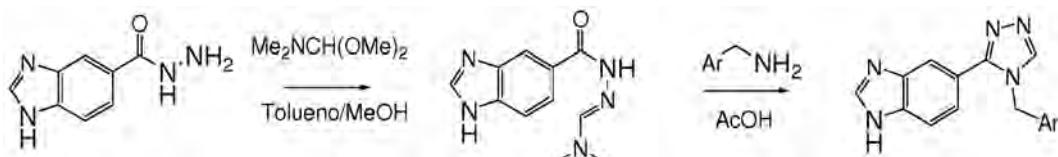
5 Método 1

5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

Se suspendió bencimidazol-5-carbohidrazida (1,77 g; 10 mmoles) en éster ortoetílico del ácido fórmico (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se usó sin más purificación. EM m/z: 187,3 [M+H]⁺

Procedimiento general

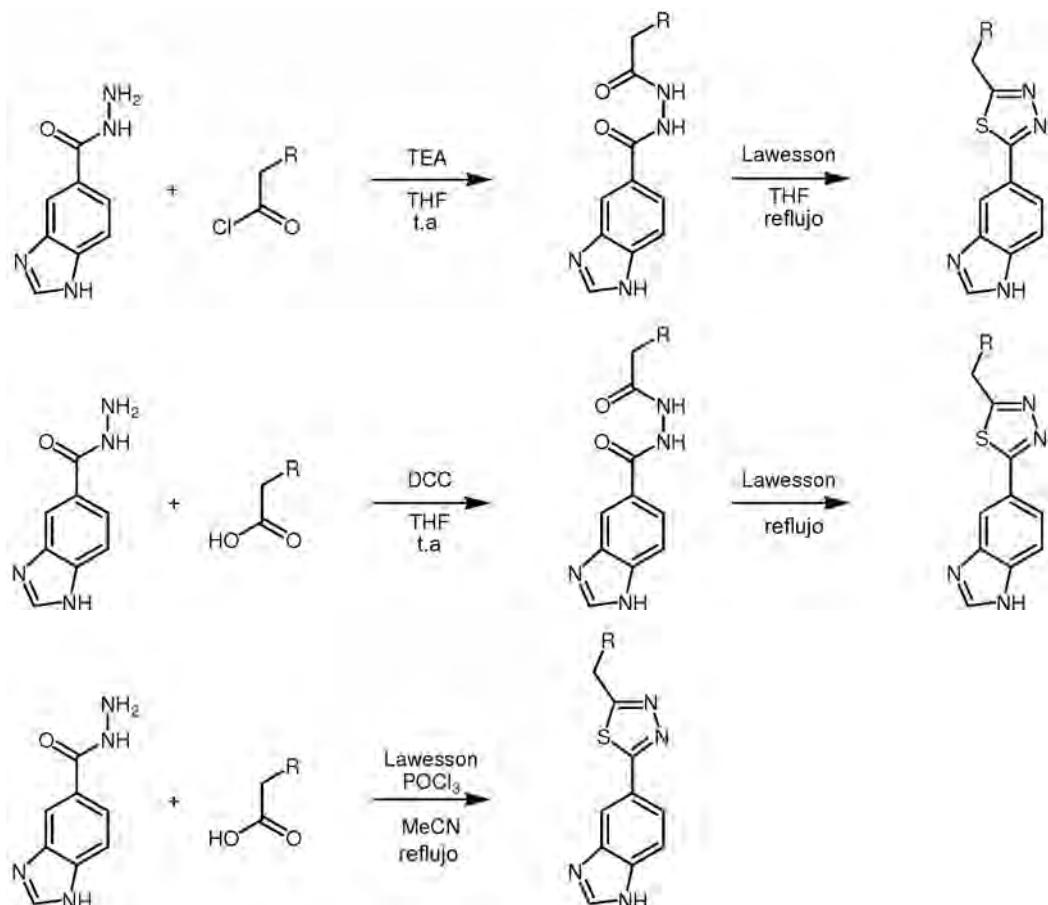
Se trató 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (1 eq.) con la bencilamina respectiva (0,5 ml) y se calentó a 150 °C durante la noche. Despues de enfriarse la mezcla se purificó directamente por HPLC semi-preparativa.

Método 2Dimetilaminometilen-hidrazida del ácido 1H-bencimidazol-5-carboxílico

Se añadió dimetilformamida-dimetil-acetal (19 g, 15,90 mmoles) a una suspensión de 1H-benzo[d]imidazol-5-carbohidrazida (3,50 g, 19,88 mmoles) en 1:1 de tolueno:metanol (60 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Los volátiles se evaporaron a vacío proporcionando compuesto en bruto que se trituró con 6 % de metanol en cloroformo (10 ml), el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida proporcionando 3,20 g (69,56 %) de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido 1H-bencimidazol-5-carboxílico como un sólido marrón.

Procedimiento general

Una mezcla de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido 1H-bencimidazol-5-carboxílico (1 eq) y bencilamina sustituida (2 eq) en ácido acético glacial (5 ml) se calentó en un tubo cerrado a 130-135 °C durante 48 h. El disolvente se evaporó a vacío proporcionando el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó realizando dos procedimientos sucesivos de CCF preparativa a) 7 % de metanol en cloroformo seguido de, b) 7 % de metanol en acetato de etilo + 2 % de disolución de amoníaco como eluyente proporcionando el producto.

(C) 1,3,4-Tiadiazoles

Procedimientos generales**Método 1**

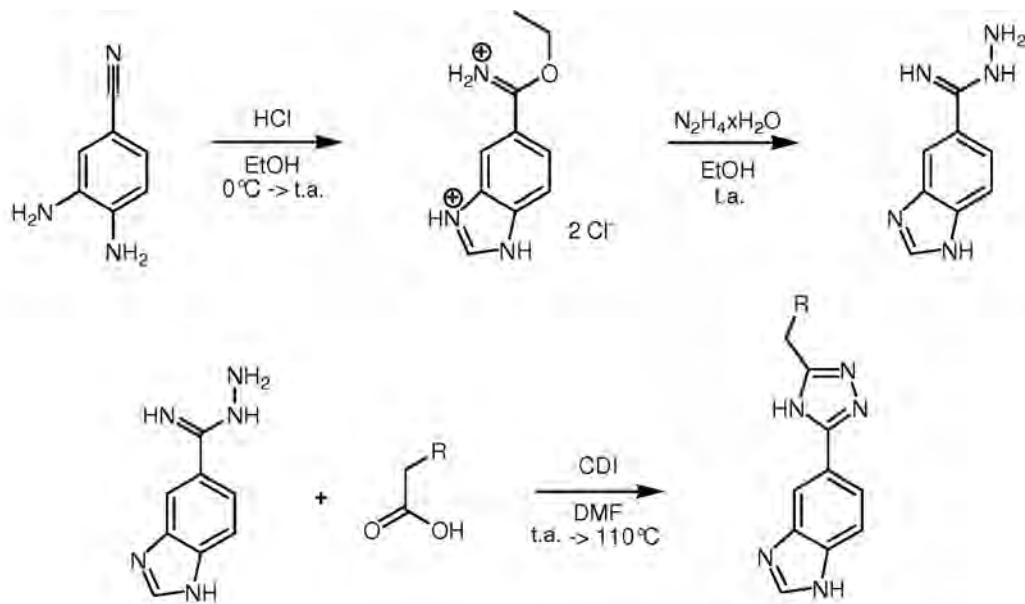
Se suspendió bencimidazol-5-carbohidrazida (1 eq.) en THF seco (10 ml). Despues de la adición de TEA (1,1 eq.) se añadió gota a gota el cloruro de ácido respectivo (1,1 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó entonces con agua y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Los restos se redissolvieron en acetonitrilo (10 ml), se trajeron con reactivo de Lawesson (1,5 eq.) y se calentaron a reflujo durante 1 h. Despues de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua, se basificó por medio de NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de CHCl₃/MeOH.

Método 2

Se disolvieron *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (1 eq.) y el ácido carboxílico respectivo (1 eq.) en THF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bencimidazol-5-carbohidrazida (1 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Despues de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió reactivo de Lawesson (1,5 eq.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 h. Despues de enfriarse, la mezcla se inactivó por medio de disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa.

Método 3

Se suspendieron bencimidazol-5-carbohidrazida (1 eq.) y el ácido carboxílico respectivo en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron reactivo de Lawesson (1,5 eq.) y POCl₃ (1,5 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Despues de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se basificó por medio de disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa.

(D) 4H-1,2,4-Triazoles

25

Bencimidazol-5-carboxamidrazoneEtapa 1: Clorhidrato de bencimidazol-5-(etilcarboximidato)

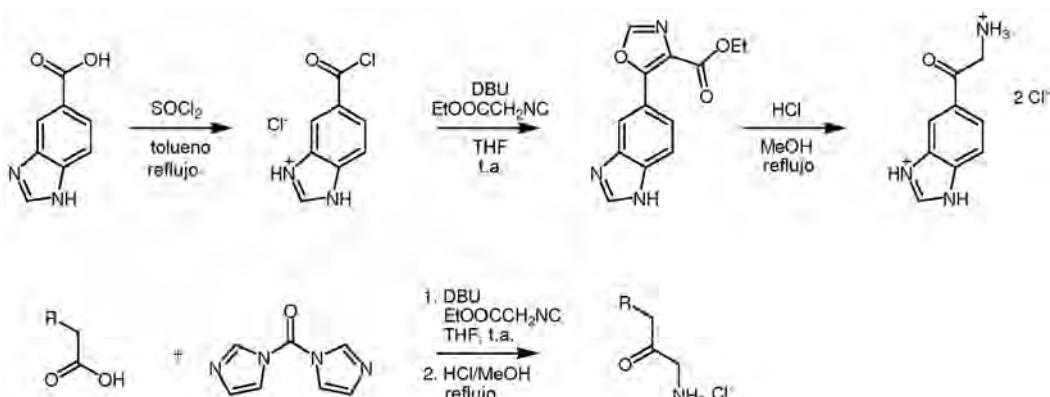
Se suspendió 5-cianobencimidazol (1,43 g; 10 mmoles) en EtOH seco (20 ml). Se burbujeó gas HCl a través de la suspensión enfriada en hielo durante 15 min. El matraz de reacción se cerró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió Et₂O y el sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y EtOH y se usó sin más purificación. Rendimiento: 2,19 g (83,6 %); EM m/z: 190,3 [M+H]⁺

Etapa 2: Bencimidazol-5-carboxamidrazone

El residuo de la Etapa 1 se suspendió en EtOH seco (20 ml) y se trató con hidracina monohidratada (1,5 g; 30 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua. El producto se usó sin más purificación. Rendimiento: 0,75 g (51,2 %); EM m/z: 176,4 [M+H]⁺

5 Procedimiento general

Se trató una disolución del ácido carboxílico respectivo (1 eq.) en DMF (5 ml) con carbonildiimidazol (1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de bencimidazol-5-carboxamidrazone (175 mg; 1 mmol), la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió agua hasta que se formó un precipitado. La mezcla se basificó por medio de disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de CHCl₃/MeOH.

(E) TiazolesDiclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona15 Etapa 1: 5-(Bencimidazol-5-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

Se suspendió ácido bencimidazol-5-carboxílico (1,62 g; 10 mmoles; 1 eq.) en tolueno (50 ml), se trató con SOCl₂ (3,63 ml; 50 mmoles; 5 eq.) y se calentó a reflujo durante la noche. Los volátiles se evaporaron y los restos se recogieron con THF (50 ml). Después de enfriarse hasta 0 °C se añadió cuidadosamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2,23 ml; 15 mmoles; 1,5 eq.). Se añadió gota a gota una mezcla de isocianoacetato (1,32 ml; 12 mmoles; 1,2 eq.) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,46 ml; 30 mmoles; 3 eq.) en THF (50 ml). Después de la adición completa, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 2,0 g (78,0 %); EM m/z: 258,3 [M+H]⁺

Etapa 2: Diclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona

25 Se disolvió 5-(bencimidazol-5-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g; 7,8 mmoles) en MeOH (20 ml) y se trató con HCl acuoso conc. (40 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó sin más purificación. EM m/z: 176,3 [M+H]⁺

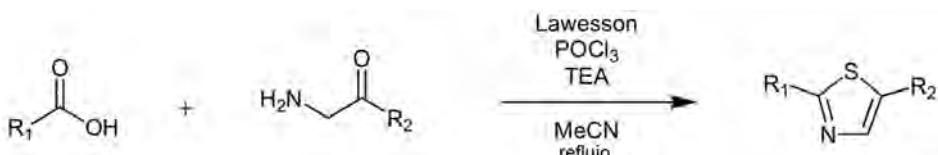
Clorhidrato de amino-4-fenilbutan-2-ona

30 Se disolvió ácido fenilpropiónico (0,451 g; 3 mmoles; 1 eq.) en THF (10 ml), se trató con carbonildiimidazol (0,486 g; 3 mmoles; 1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de acetato de isocianoetilo (0,393 ml; 3,6 mmoles; 1,2 eq.) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,34 ml; 9 mmoles; 3 eq.) en THF (10 ml). Después de la adición completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 0,319 g (43,4%); EM m/z: 246,3 [M+H]⁺.

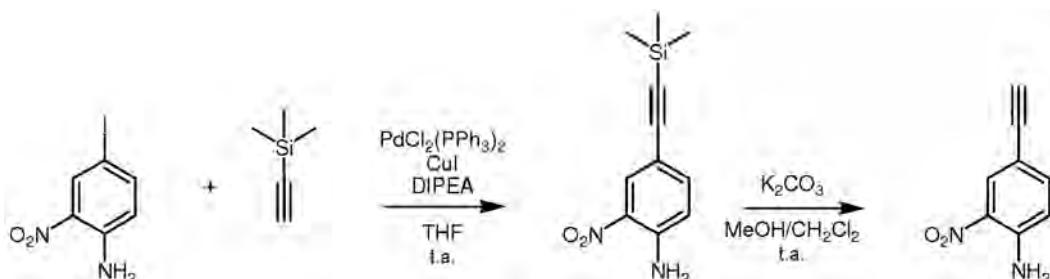
35 Los restos se disolvieron en MeOH (5 ml), se trataron con HCl acuoso conc. (15 ml) y se sometieron a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó sin más purificación. EM m/z: 164,4 [M+H]⁺

Clorhidrato de amino-4-(2,3-dimetoxifenil)butan-2-ona

Se disolvió ácido 3-(2,3-dimetoxifenil)propiónico (0,630 g; 3 mmoles; 1 eq.) en THF (10 ml), se trató con carbonildiimidazol (0,486 g; 3 mmoles; 1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de acetato de isocianoetilo (0,393 ml; 3,6 mmoles; 1,2 eq.) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,34 ml; 9 mmoles; 3 eq.) en THF (10 ml). Después de la adición completa la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 0,517 g (56,5 %); EM m/z: 306,1 [M+H]⁺. Los restos se disolvieron en MeOH (5 ml), se trataron con HCl acuoso conc. (15 ml) y se sometieron a refljo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó sin más purificación. EM m/z: 224,3 [M+H]⁺

Procedimiento general

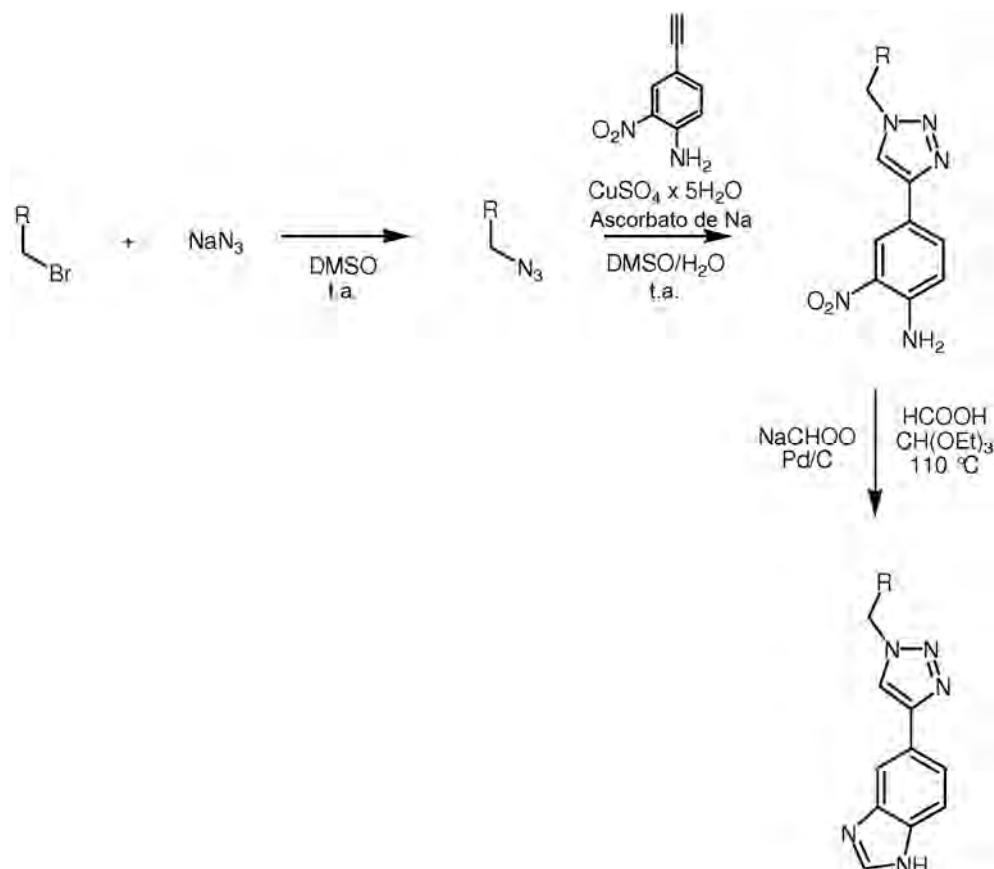
Se suspendieron el clorhidrato de aminometilcetona respectivo (1 eq.) y el ácido carboxílico respectivo (1 eq.) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron reactivo de Lawesson (1,5 eq.), TEA (3 eq.) y POCl₃ (1,5 eq.) y la mezcla se calentó a refljo durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente la mezcla se basificó cuidadosamente por medio de disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa.

(F) 1,2,3-Triazoles20 4-Etínil-2-nitrobenzenaminaEtapa 1: 4-(2-(Trimetilsilil)etinil)-2-nitrobencenamina

Se disolvió 4-yodo-2-nitroanilina (5,32 g, 20 mmoles; 1 eq.) en THF (20 ml). Se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (0,154 g; 0,22 mmoles; 0,011 eq.), yoduro de cobre (I) (0,084 g; 0,44 mmoles; 0,022 eq.) y DIPEA (10,5 ml; 60 mmoles; 3 eq.). A esa mezcla se añadió gota a gota trimetilsililacetileno (3,1 ml; 22 mmoles, 1,1 eq.) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 3,96 g (84,6%); EM m/z: 235,3 [M+H]⁺; 469,4 [2M+H]⁺

Etapa 2: 4-Etínil-2-nitrobenzenamina

Se disolvió 2-nitro-4-(trimetilsililetinil)anilina (3,96 g; 16,9 mmoles; 1 eq.) en MeOH (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató con K₂CO₃ (9,33 g; 67,6 mmoles; 4 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se diluyó con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 2,06 g (75,1 %); EM m/z: 163,4 [M+H]⁺

Procedimiento generalEtapa 1

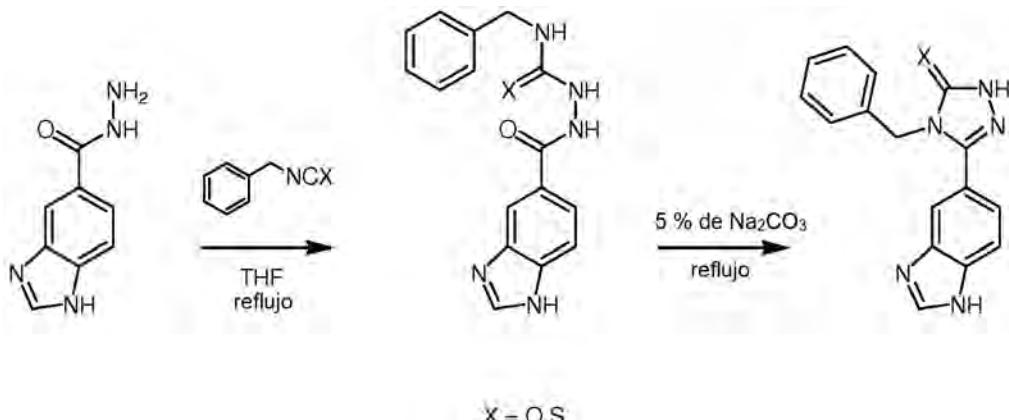
- 5 Una disolución de NaN_3 (1 eq.) en DMSO (2 ml) se trató con el bromuro de feniletilo respectivo (1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de ese tiempo, la reacción se diluyó con agua (2 ml). Se añadieron ascorato de sodio (0,1 eq.), 4-etinil-2-nitroanilina (1 eq.) y $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ (disolución 1 M en agua; 0,2 eq.) secuencialmente y la mezcla se agitó durante otras 3 h. Se añadió agua hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se usó sin más purificación.

Etapa 2

- 10 Se diluyó una disolución de la azida respectiva (1 eq.) en DMSO (2 ml) con agua (2 ml). Se añadieron secuencialmente ascorato de sodio (0,1 eq.), 4-etinil-2-nitroanilina (1 eq.) y $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ (disolución 1 M en agua; 0,2 eq.) y la mezcla se agitó durante otras 3 h. Se añadió agua hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se usó sin más purificación.

Etapa 3

- 15 La 4-(1-alkil-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina respectiva se disolvió en ácido fórmico (5 ml) y éster ortoetílico del ácido fórmico (5 ml), se trató con formiato de sodio (2,04 g; 30 mmoles) y Pd/C y se calentó en un tubo cerrado a 110 °C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y los volátiles se eliminaron a vacío. Los restos se recogieron con una pequeña cantidad de agua, se basificaron por medio de disolución sat. de NaHCO_3 y se extrajeron con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.
- 20

(G) 1,2,4-Triazolonas/-tions**Procedimiento general**

5 Se suspendió bencimidazol-5-carbohidrazida (1 eq.) en THF (10 ml), se trató con el isocianato o isotiocianato respectivo (1 eq.) y se calentó a refluo durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, los restos se recogieron con Na_2CO_3 (5 % en H_2O , 20 ml) y se calentaron a refluo durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó por medio de HCl 4 N y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

10 Síntesis de los ejemplos**Ejemplo 1: 5-(4-Bencil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol**

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y bencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,072 g (26,2 %); EM m/z: 276,5 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 5,39 (s, 2H); 6,99-7,01 (m, 2H); 7,20-7,29 (m, 3H); 7,63 (dd, 1 H, $^4J=1,7$ Hz, $^3J=8,7$ Hz); 7,83 (d, 1 H, $^3J=8,7$ Hz); 7,93 (s a, 1 H); 8,79 (s, 1 H); 9,09 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 7,81 min (100 %)

Ejemplo 2: 5-(4-(3,4-Dimetoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 3,4-dimetoxibencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,087 g (25,9 %); EM m/z: 336,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 3,55 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 5,27 (s, 2H); 6,50 (dd, 1 H, $^4J=2,1$ Hz, $^3J=8,3$ Hz); 6,64 (d, 1 H, $^4J=2,1$ Hz); 6,81 (d, 1 H, $^3J=8,3$ Hz); 7,62 (dd, 1 H, $^4J=1,2$ Hz, $^3J=8,7$ Hz); 7,83 (d, 1 H, $^3J=8,7$ Hz); 7,92 (s a, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 8,98 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 7,36 min (100 %)

Ejemplo 3: 5-(4-(2-Fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 2-fluorobencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,044 g (15,0 %); EM m/z: 294,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 5,43 (s, 2H); 6,92-6,95 (m, 1 H); 7,05-7,14 (m, 2H); 7,22-7,32 (m, 1 H); 7,62 (dd, 1 H, $^4J=1,7$ Hz, $^3J=8,7$ Hz); 7,83 (d, 1 H, $^3J=8,7$ Hz); 7,94 (d, 1 H, $^4J=1,7$ Hz); 8,73 (s, 1 H); 9,09 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,36 min (98,9 %)

Ejemplo 4: 5-(4-(4-Fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,085 g (29,0 %); EM m/z: 294,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 5,36 (s, 2H); 7,03-7,11 (m, 4H); 7,58 (dd, 1 H, $^4J=1,7$ Hz, $^3J=8,3$ Hz); 7,80 (d, 1 H, $^3J=8,3$ Hz); 7,88 (d, 1 H, $^4J=1,7$ Hz); 8,76 (s, 1 H); 8,94 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,69 min (99,2 %)

Ejemplo 5: 5-(4-(4-Clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 4-clorobencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,063 g (20,4 %); EM m/z: 310,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 5,38 (s, 2H); 7,01-7,03 (m, 2H); 7,32-7,37 (m, 2H); 7,57 (dd, 1 H, $^4J=1,7$ Hz, $^3J=8,3$ Hz); 7,79 (d, 1 H, $^3J=8,3$ Hz); 7,87 (s a, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 8,94 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,94 min (98,2 %)

Ejemplo 6: 5-(4-(3,4-Difluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 3,4-difluorobencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,049 g (15,8 %); EM m/z: 312,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,36 (s, 2H); 6,81-6,84 (m, 1H); 7,13-7,19 (m, 1H); 7,29-7,36 (m, 1H); 7,59 (dd, 1H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,82 (d, 1H, ³J=8,7 Hz); 7,88 (d, 1H, ⁴J=1,7 Hz); 8,77 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,82 min (95,6 %)

Ejemplo 7: 5-(4-(4-Metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 4-metilbencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,071 g (24,6 %); EM m/z: 290,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,20 (s, 3H); 5,32 (s, 2H); 6,89-6,91 (m, 2H); 7,06-7,08 (m, 2H); 7,58 (dd, 1H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,78-7,80 (m, 1H); 7,88-7,89 (m, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,29 min (97,4 %)

Ejemplo 8: 5-(4-(4-Metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 4-metoxibencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,083 g (27,2 %); EM m/z: 306,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,66 (s, 3H); 5,29 (s, 2H); 6,80-6,83 (m, 2H); 6,95-6,97 (m, 2H); 7,61 (dd, 1H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,82 (d, 1H, ³J=8,7 Hz); 7,91 (d, 1H, ⁴J=1,7 Hz); 8,73 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,18 min (99,6 %)

Ejemplo 9: 5-(4-(2-Clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol (186 mg, 1 mmol) y 2-clorobencilamina (0,5 ml) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,089 g (28,8 %); EM m/z: 310,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,44 (s, 2H); 6,83-6,85 (m, 1H); 7,22-7,31 (m, 2H); 7,39-7,43 (m, 1H); 7,59 (dd, 1H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,81 (d, 1H, ³J=8,3 Hz); 7,91 (s a, 1H); 8,68 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,77 min (98,9 %)

Ejemplo 10: 5-(4-(4-Fenoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (203 mg, ,88 mmoles), 4-fenoxibencilamina (350 mg, 1,76 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 50 mg (15,52 %)

EM m/z: 368,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,36 (s, 2H); 6,91-6,95 (m a, 4H); 7,04-7,07 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 1H); 7,35-7,43 (m a, 3H); 7,68-7,70 (m a, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,12 min (97,3 %)

Ejemplo 11: 5-(4-(3-Clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (200 mg, 0,86 mmoles), 3-clorobencilamina (250 mg, 1,73 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 45 mg (16,60 %)

EM m/z: 310,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,40 (s, 2H); 6,94 (s a, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,27-7,33 (m, 2H); 7,39-7,41 (m, 1H); 7,68-7,70 (m, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 12,75 (s a, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 7,95 min (98,6 %)

Ejemplo 12: 5-(4-(2,4-Diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2, 4-diclorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. 45 mg (16,60 %)

EM m/z: 344,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,43 (s, 2H); 6,87-6,89 (m, 1H); 7,38-7,42 (m, 2H); 7,65-7,69 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 12,72 (s a, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,15 min (100 %)

Ejemplo 13: 5-(4-(2-Cloro-6-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2-cloro-6-fluorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. 45 mg (10,60 %)

EM m/z: 328,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,44 (s, 2H); 7,16-7,30 (m a, 2H); 7,37-7,44 (m a, 2H); 7,70-7,71 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 12,70 (s a, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 7,12 min (100 %)

Ejemplo 14: 5-(4-(3,5-Diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 3,5-diclorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 50 mg (11,60 %)

EM m/z: 344,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,41 (s, 2H); 7,03-7,04 (m, 2H); 7,38-7,40 (m, 1 H); 7,53 (s, 1 H); 7,69-7,71 (m, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 8,35 (s, 1 H); 8,75 (s, 1 H); 12,79 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,20 min (95,2 %)

Ejemplo 15: 5-(4-(3-Cloro-4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 5 El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 3-cloro-4-fluorobencilamina (420 mg, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 50 mg (11,65 %)

EM m/z: 328,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,37 (s, 2H); 7,00 (s a, 1 H); 7,26-7,41 (m a, 3H); 7,69-7,71 (m, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 8,72 (s, 1 H); 12,72 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,29 min (99,1 %)

10 Ejemplo 16: 5-(4-(2,5-Diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2,5-diclorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 40 mg (8,92 %)

- 15 EM m/z: 344,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,43 (s, 2H); 6,88 (s, 1H); 7,39-7,42 (m, 2H); 7,49-7,50 (m, 1H); 7,63-7,81 (m a, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,66 (s, 1 H); 12,71 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,29 min (100 %)

Ejemplo 17: 5-(4-(3,4-Diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 3,4-diclorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 45 mg (9 %)

- 20 EM m/z: 344,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,40 (s, 2H); 6,95-6,98 (m, 1 H); 7,31-7,32 (m, 1H); 7,39-7,41 (m, 1H); 7,56-7,58 (m, 1H); 7,68-7,71 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,34 (s, 1 H); 8,74 (s, 1 H); 12,72 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,65 min (98,4 %)

Ejemplo 18: 5-(4-(2-Metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 25 El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2-metoxibencilamina (0,4 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 40 mg (10 %)

EM m/z: 306,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,76 (s a, H); 8,57 (s, H); 8,34 (s, H); 7,79 (s, H); 7,71-7,69 (m, H); 7,45-7,42 (m a, H); 7,31-7,26 (m, H); 7,01-6,99 (m, H); 6,88-6,85 (m, H); 6,76-6,74 (m, H); 5,27(s, 2H); 3,70 (s, 3H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 7,04 min (97,63 %)

30 Ejemplo 19: 5-(4-(2,6-Diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2,6-diclorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 50 mg (11,15 %)

- 35 EM m/z: 344,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,79 (s a, H); 8,37 (s, H); 8,19 (s, H); 7,95 (s, H); 7,75- 7,73 (m, H); 7,53-7,50 (m a, 3H); 7,44-7,40 (m a, H); 5,50 (s, 2H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 7,95 min (100 %)

Ejemplo 20: 5-(4-(4-(Trifluorometoxi)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 4-trifluorometoxibencilamina (0,4 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 40 mg (8,5 %)

- 40 EM m/z: 360,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,85 (s a, H); 8,74 (s, H); 8,37 (s, H); 7,79 (s, H); 7,70-7,68 (m, H); 7,44-7,42 (m, H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 2H); 5,43 (s, 2H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,68 min (100 %)

Ejemplo 21: 5-(4-(2,3-Difluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2,3-difluorobencilamina (0,3 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 45 mg (11,25 %)

- 5 EM m/z: 312,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,81 (s a, H); 8,70 (s, H); 8,36 (s, H); 7,80 (s, H); 7,70-7,68 (m, H); 7,43-7,33 (m a, 2H); 7,27-7,23 (m a, H); 7,18-7,10 (m a, H); 6,76-6,73 (m, H); 5,49 (s, 2H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 6,88 min (100 %)

Ejemplo 22: 5-(4-(2,3-Diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

10 El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2,3-diclorobencilamina (0,35 ml, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 55 mg (12 %)

EM m/z: 344,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,79 (a, H); 8,66 (s, H); 8,34-8,33 (m, H); 7,77 (s, H); 7,69-7,67 (m, H); 7,61-7,59 (m a, H); 7,43-7,41 (m, H); 7,34-7,30 (m, H); 6,79-6,77 (m, H); 5,49 (s, 2H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,85 min (100 %)

- 15 Ejemplo 23: 5-(4-(2-Cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 2-cloro-5-(trifluorometil)-bencilamina (0,51 ml, 3,25 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 45 mg (9,10 %)

20 EM m/z: 378,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,68 (s, H); 8,34 (s, H); 7,76 (s, H); 7,66-7,65 (m, 3H); 7,37-7,34 (m a, H); 7,12-7,11 (m, H); 5,55 (s, 2H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,12 min (100 %)

Ejemplo 24: 5-(4-(3-Cloro-4-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmoles), 3-cloro-4-metoxi-bencilamina (445 mg, 2,60 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 45 mg (10 %)

- 25 EM m/z: 340,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,79 (s a, H); 8,70 (s, H); 8,33 (s, H); 7,79 (s, H); 7,71-7,69 (m, H); 7,43-7,7,41 (m, H); 7,13-7,12 (m, H); 7,07-7,05 (m, H); 6,94-6,91 (m, H); 5,31 (s, 2H); 3,79 (s, 3H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,32 min (98,43 %)

Ejemplo 25: 5-(4-(4-Etoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

30 El compuesto se sintetizó a partir de dimetilaminometilen-hidrazida del ácido H-bencimidazol-5-carboxílico (350 mg, 1,51 mmoles), 4-etoxibencilamina (570 mg, 3,79 mmoles), ácido acético (5 ml) como se ha descrito anteriormente. Rendimiento: 70 mg (14,4 %)

EM m/z: 320,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,54 (s a, H); 8,64 (s, H); 8,26 (s, H); 8,16 (s, H); 7,87-7,84 (m, H); 7,63-7,61 (m, H); 7,33-7,30 (m, 2H); 6,93-6,91 (m, H); 5,36 (s, 2H); 4,03-3,96 (m, 2H); 1,32-1,28 (m, 3H), HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,88 min (100 %)

- 35 Ejemplo 46: 5-(5-Fenetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), TEA (0,153 ml; 1,1 mmoles), cloruro de fenilpropionilo (0,163 ml; 1,1 mmoles) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 1; rendimiento: 0,067 g (21,9 %); EM m/z: 307,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,10 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,45 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 7,18-7,22 (m, 1H); 7,29-7,30 (m, 4H); 7,71-7,75 (m, 2H); 8,11 (s a, 1H); 8,35 (s, 1H); 12,70 (s a, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,49 min 94,7 %)

Ejemplo 47: 5-(5-(3,4-Dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

40 El compuesto se sintetizó a partir de bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), TEA (0,153 ml; 1,1 mmoles), cloruro de 3,4-dimetoxifenilpropionilo (228 mg, 1,1 mmoles) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 1; rendimiento: 0,017 g (4,6 %); EM m/z: 367,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,00 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,40 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,68 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 6,75-6,77 (m, 1 H); 6,81-6,83 (m, 1 H); 6,89 (s a, 1 H); 7,67-7,69 (m, 1 H); 7,73-7,75 (m, 1 H); 8,09 (s a, 1 H); 8,34 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,82 min (100 %)

Ejemplo 48: 5-(5-(2,4-Dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), TEA (0,153 ml; 1,1 mmoles), cloruro de 2,4-dimetoxifenilpropionilo (228 mg, 1,1 mmoles) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 1; rendimiento: 0,022 g (6,0 %); EM m/z: 367,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,94 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,30 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,70 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 6,41 (dd, 1 H, ⁴J=2,5 Hz, ³J=8,3 Hz); 6,51 (d, 1 H, ⁴J=2,5 Hz); 7,05 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,68 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,74 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 8,09 (s a, 1 H); 8,34 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,63 min (97,6 %)

Ejemplo 49: 5-(5-(2,3-Dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), TEA (0,153 ml; 1,1 mmoles), cloruro de 2,3-dimetoxifenilpropionilo (228 mg, 1,1 mmoles) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 1; rendimiento: 0,025 g (6,8 %); EM m/z: 367,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,07 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,38 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 6,84 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 6,91 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 6,98 (t, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,71 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,77 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 8,12 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,37 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,03 min (95,8 %)

Ejemplo 50: 5-(5-(4-(Metiltio)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(4-metiltiофенил)пропионіко (197 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,029 mg (8,2 %); EM m/z: 353,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,43 (s, 3H); 3,07 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,44 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H); 7,24-7,26 (m, 2H); 7,83 (d, 1H, ³J=8,7 Hz); 7,92 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 8,22 (s a, 1 H); 8,93 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,92 min (99,1 %)

Ejemplo 51: 5-(5-(2,4-Diclorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2,4-diclorofenil)propiónico (220 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl₃ (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,016 g (4,3 %); EM m/z: 375,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,21 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,46 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 7,38 (dd, 1 H, ⁴J=2,1 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,46 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,61 (d, 1 H, ⁴J=2,1 Hz); 7,83 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,92 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 8,23 (d, 1 H, ⁴J=2,1 Hz); 8,87 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 15,27 min (90,7 %)

Ejemplo 52: 5-(5-(3-Cloro-4-metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(3-cloro-4-metoxifenil)propiónico (215 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,032 g (8,6 %); EM m/z: 371,1/373,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,05 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,44 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,81 (s, 3H); 7,05 (d, 1H, ³J=8,7 Hz); 7,22 (dd, 1 H, ⁴J=2,1 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,39 (d, 1 H, ⁴J=2,1 Hz); 7,83 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,92 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 8,22 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,93 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,65 min (98,9 %)

Ejemplo 53: 5-(5-(4-(Trifluorometil)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(4-trifluorometilfenil)propiónico (219 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl₃ (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,017 g (4,5 %); EM m/z: 375,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,22 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,52 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 7,53-7,55 (m, 2H); 7,65-7,67 (m, 2H); 7,84 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,92 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 8,22-8,23 (m, 1 H); 8,93 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 14,82 min (98,3 %)

Ejemplo 54: 5-(5-(2-(Benzod[1,3]dioxol-5-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-benzo(1,3)dioxol-3-il-propiónico (195 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,019 g (5,4 %); EM m/z: 351,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,02 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,42 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 5,96 (s, 2H); 6,73 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,9 Hz); 6,81 (d, 1 H, ³J=7,9 Hz); 6,92 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 7,83 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,92 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 8,22 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,93 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,40 min (99,4 %)

Ejemplo 55: 5-(5-(3,4,5-Trimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propiónico (241 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,033 g (8,3 %); EM m/z: 397,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,04 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,47 (t, 2H, ³J=7,9 Hz); 3,62 (s, 3H); 3,74 (s, 6H); 6,62 (s, 2H); 7,83 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,93 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 8,22 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,91 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,54 min (98,2 %)

Ejemplo 56: 5-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)propiónico (287 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,013 g (2,9 %); EM m/z: 443,4 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,36-3,40 (m, 2H); 3,51-3,55 (m, 2H); 7,82-7,85 (m, 2H); 7,92 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 7,97 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 8,06 (s a, 1 H); 8,23-8,24 (m, 1 H); 8,88 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 16,42 min (96,7 %)

Ejemplo 57: 5-(5-(2,4-Difluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2,4-difluorofenil)propiónico (187 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,009 g (2,6 %); EM m/z: 342,2 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,12 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,44 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 7,02-7,05 (m, 1H); 7,17-7,22 (m, 1H); 7,40-7,46 (m, 1H); 7,79 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,87 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,19 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 8,72 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,69 min (85,5 %)

Ejemplo 58: 5-(5-(3,4-Difluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(3,4-difluorofenil)propiónico (186 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,02 g (5,8 %); EM m/z: 343,3 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,11 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,47 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 6,97-6,99 (m, 1 H); 7,32-7,35 (m, 1 H); 7,40-7,46 (m, 1 H); 7,82 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,91 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,22 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 8,87 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,09 min (85,7 %)

Ejemplo 59: 5-(5-(3-Fluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(3-fluorofenil)propiónico (169 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,015 g (4,6 %); EM m/z: 325,3 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,14 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,48 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 6,96-7,05 (m, 2H); 7,13-7,17 (m, 1H); 7,30-7,36 (m, 1H); 7,81 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 7,89 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 8,20-8,21 (m, 1 H); 8,84 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,67 min (97,1 %)

Ejemplo 60: 5-(5-(3-Metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico (181 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,019 g (5,7 %); EM m/z: 337,3 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,08 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,46 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,72 (s, 3H); 6,76-6,78 (m, 1 H); 6,85-6,88 (m, 2H); 7,20 (t, 1 H, $^3\text{J}=7,9$ Hz); 7,81 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,89 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,20 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 8,83 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,24 min (95,9 %)

Ejemplo 61: 5-(5-(2-Metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2-metoxifenil)propiónico (181 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,012 g (3,6 %); EM m/z: 337,4 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,06 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,39 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,79 (s, 3H); 6,84-6,88 (m, 1 H); 6,97-6,99 (m, 2H); 7,18-7,20 (m, 1 H); 7,80 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,88 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,19-8,20 (m, 1 H); 8,78 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,78 min (92,7 %)

Ejemplo 62: 5-(5-(2,5-Dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)propiónico (210 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,04 g (10,9 %); EM m/z: 367,3 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,03 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,38 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,66 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 6,76 (dd, 1 H, $^4\text{J}=2,9$ Hz, $^3\text{J}=9,1$ Hz); 6,82 (d, 1 H, $^4\text{J}=2,9$ Hz); 6,89 (d, 1 H, $^3\text{J}=9,1$ Hz); 7,81 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,89 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,21 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 8,82 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,62 min (93,1 %)

Ejemplo 63: 5-(5-(2-Cloro-3-metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2-cloro-3-metoxifenil)propiónico (215 mg; 1 mmol), DCC (206 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) como se describe en el método 2; rendimiento: 0,015 g (4,1 %); EM m/z: 371,3 [M+H] $^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,20-3,24 (m, 2H); 3,42-3,46 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 6,98-7,04 (m, 2H); 7,22-7,26 (m, 1 H); 7,78-7,80 (m, 1 H); 7,86-7,89 (m, 1 H); 8,20 (s a, 1H); 8,72 (s, 1H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,13 min (97,8 %)

Ejemplo 64: 5-(5-(Fenoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido fenoxiacético (153 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1

mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,031 g (10,1 %); EM m/z: 309,0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,64 (s, 2H); 6,99-7,03 (m, 1 H); 7,09-7,12 (m, 2H); 7,32-7,36 (m, 2H); 7,84 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,98 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 8,31 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,90 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,07 min (95,9 %)

5 Ejemplo 65: 5-((Feniltio)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido (feniltio)acético (169 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,019 g (5,9 %); EM m/z: 325,7 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 4,77 (s, 2H); 7,21-7,25 (m, 1 H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H); 7,79 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,89 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 8,21 (s a, 1 H); 8,83 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,30 min (95,2 %)

Ejemplo 66: 5-((Fenilsulfonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido fenilsulfonilacético (201 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,051 G (14,3 %); EM m/z: 357,1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,51 (s, 2H); 7,63-7,67 (m, 2H); 7,75-7,77 (m, 1 H); 7,84-7,87 (m, 3H); 7,98 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 8,30 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,95 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,49 min (98,3 %)

Ejemplo 67: 5-((3,4-Dimetoxifeniltio)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido (3,4-dimetoxifeniltio)acético (229 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,042 g (10,9 %); EM m/z: 385,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,71 (s a, 6H); 4,66 (s, 2H); 6,89 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 6,98 (dd, 1 H, ⁴J=2,1 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,03 (d, 1 H, ⁴J=2,1 Hz); 7,81 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,90 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 8,22 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,88 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,72 min (95,9 %)

Ejemplo 68: 5-((3,4-Dimetoxifenilsulfonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido (3,4-dimetoxifenilsulfonil)acético (261 mg; 1 mmol), bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3, pero se purificó por chromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$; rendimiento: 0,026 g (6,3 %); EM m/z: 417,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 5,38 (s, 2H); 7,13 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,30 (d, 1 H, ⁴J=2,1 Hz); 7,36 (dd, 1 H, ⁴J=2,1 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,69-7,71 (m, 1 H); 7,78-7,80 (m, 1 H); 8,16 (s a, 1H); 8,35 (s, 1 H); 12,76 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,63 min (97,8 %)

30 Ejemplo 69: 17-(5-(2,3-Dimetoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2,3-dimetoxifenil)propiónico (210 mg; 1 mmol), imidazo[1,2-a]piridina-7-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,026 g (7 %); EM m/z: 367,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,09 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,46 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,84 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,5 Hz); 6,92 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,9 Hz); 6,96-7,00 (m, 1H); 7,85 (dd, 1H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,1 Hz); 8,09 (d, 1H, ⁴J=1,7 Hz); 8,32-8,33 (m, 2H); 8,89 (d, 1H, ³J=7,1 Hz); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,55 min (97,8 %)

Ejemplo 70: 7-(5-(2-(Benzod[1,3]dioxol-5-il)ethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[12-a]piridina

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-benzo(1,3)dioxol-3-il-propiónico (195 mg; 1 mmol), imidazo[1,2-a]piridina-7-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,014 g (4 %); EM m/z: 351,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,04 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,48 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 5,96 (s, 2H); 6,73 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,9 Hz); 6,81 (d, 1 H, ³J=7,9 Hz); 6,92 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 7,84 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,1 Hz); 8,09 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,32 (m, 2H); 8,88-8,90 (m, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,12 min (95,2 %)

Ejemplo 71: 7-(5-(2-Cloro-3-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2-cloro-3-metoxifenil)propiónico (215 mg; 1 mmol), imidazo[1,2-a]piridina-7-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,030 g (8 %); EM m/z: 371,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,24 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,51 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,84 (s, 3H); 6,99 (dd, 1 H, ⁴J=1,2 Hz, ³J=7,5 Hz); 7,03 (dd, 1 H, ⁴J=1,2 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,22-7,23 (m, 1H); 8,86 (dd, 1H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,1 Hz); 8,10 (d, 1H, ⁴J=1,7 Hz); 8,33-8,35 (m, 2H); 8,89-8,91 (m, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,21 min (97,9 %)

Ejemplo 72: 7-(5-(4-(Metiltio)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(4-metiltiofenil)propiónico (197 mg; 1 mmol), imidazo[1,2-a]piridina-7-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se describe en el método 3; rendimiento: 0,021 g (6 %); EM m/z: 353,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,43 (s, 3H); 3,09 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,50 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H); 7,24-7,26 (m, 2H); 7,82 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,1 Hz); 8,07 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,30-8,31 (m, 2H); 8,87-8,89 (m, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,77 min (97,7 %)

Ejemplo 73: 5-(5-Fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-fenilpropiónico (150 mg; 1 mmol), carbonildiimidazol (162 mg; 1 mmol) y bencimidazol-5-carboxamidazona (175 mg; 1 mmol) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,062 g (21,5 %); EM m/z: 290,1 [M+H]⁺; 145,8 [M+2H]²⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,94 (s a, 2H); 3,30 (s a); 7,00 (s, 1 H); 7,25-7,28 (m, 4H); 7,59-7,65 (m, 1 H); 7,85-7,87 (m, 1 H); 8,16-8,30 (m, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,06 min (100 %)

Ejemplo 74: 5-(5-(3,4-Dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico (210 mg; 1 mmol), carbonildiimidazol (162 mg; 1 mmol) y bencimidazol-5-carboxamidazona (175 mg; 1 mmol) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,078 g (22,3 %); EM m/z: 350,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,92-3,02 (m, 2H); 3,68 (s, 6H); 6,72-7,00 (m, 3H); 7,57-7,87 (m, 2H); 8,14-8,30 (m, 2H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,29 min (100 %)

Ejemplo 75: 5-(5-(2-Cloro-3-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(2-cloro-3-metoxifenil)propiónico (215 mg; 1 mmol), carbonildiimidazol (162 mg; 1 mmol) y bencimidazol-5-carboxamidazona (175 mg; 1 mmol) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,067 g (19,0 %); EM m/z: 354,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,93-3,03 (m, 2H); 3,14-3,15 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 6,92 (s a, 1 H); 6,98-6,99 (m, 1 H); 7,18-7,21 (m, 1 H); 7,53-7,64 (m, 1 H); 7,83-7,87 (m, 1 H); 8,12-8,29 (m, 2H); 12,48 (s a, 0,5H); 12,63-12,68 (m, 0,5H); 13,60 (s a, 0,5H); 13,93-13,98 (m, 0,5H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,03 min (100 %)

Ejemplo 76: 5-(2-(3,4-Dimetoxiahenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de diclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona (248 mg; 1 mmol), ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico (210 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,023 g (6,3 %); EM m/z: 366,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,01 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,30 (t, 2H, ³J=7,5 Hz); 3,70 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 6,77 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 6,84 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 6,88 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 7,76 (dd, 1 H, ⁴J=1,2 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,85 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,96 (s a, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 9,34 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,66 min (100 %)

Ejemplo 77: 5-(2-(2-Cloro-3-metoxifenil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de diclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona (248 mg; 1 mmol), ácido 3-(2-cloro-3-metoxifenil)propiónico (248 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,015 g (4,1 %); EM m/z: 370,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,17-3,21 (m, 2H); 3,28-3,30 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 6,97-7,02 (m, 2H); 7,23 (t, 1 H, ³J=7,9 Hz); 7,74 (dd, 1 H, ⁴J=1,2 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,82 (d, 1 H, ³J=8,3 Hz); 7,95 (s a, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 9,23 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,71 min (95,7 %)

Ejemplo 78: 5-(2-(2,3-Dimetoxifenil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de diclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona (248 mg; 1 mmol), ácido 3-(2,3-dimetoxifenil)propiónico (210 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,017 g (4,7 %); EM m/z: 366,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,03-3,07 (m, 2H); 3,24-3,27 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,83 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,9 Hz); 6,90 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=7,9 Hz); 6,97 (t, 1 H, ³J=7,9 Hz); 7,73 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,3 Hz); 7,82 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,94 (d, 1 H, ⁴J=1,7 Hz); 8,14 (s, 1 H); 9,22 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,80 min (95,9 %)

Ejemplo 79: 5-(2-(2,5-Dimetoxifenil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de diclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona (248 mg; 1 mmol), ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)propiónico (210 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,026 g (7,1 %); EM m/z: 366,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,01 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,25 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,66 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 6,75 (dd, 1 H, $^4\text{J}=2,9$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 6,79 (d, 1 H, $^4\text{J}=2,9$ Hz); 6,89 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,73-7,75 (m, 1 H); 7,83 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,95 (s a, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 9,26 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,11 min (98,6 %)

Ejemplo 80: 5-(2-Fenetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de diclorhidrato de bencimidazol-5-aminometilcetona (248 mg; 1 mmol), ácido 3-fenilpropiónico (150 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,025 g (8,2 %); EM m/z: 306,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,09 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,33 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 7,18-7,21 (m, 1H); 7,28-7,29 (m, 4H); 7,71-7,73 (m, 1 H); 7,80-7,82 (m, 1 H); 7,93 (s a, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 9,22 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 12,95 min (94,3 %)

Ejemplo 81: 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenetiltiazol

El compuesto se sintetizó a partir de clorhidrato de amino-4-fenilbutan-2-ona (163 mg; 1 mmol), ácido bencimidazol-5-carboxílico (248 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,042 g (13,8 %); EM m/z: 306,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,98 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 7,17-7,22 (m, 1H); 7,25-7,31 (m, 4H); 7,62 (s, 1H); 7,80 (d, 1H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,90 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 8,16 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 9,02 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,73 min (97,4 %)

Ejemplo 82: 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dimetoxifenetyl)tiazol

El compuesto se sintetizó a partir de clorhidrato de amino-4-(2,3-dimetoxifenil)butan-2-ona (223 mg; 1 mmol), ácido bencimidazol-5-carboxílico (248 mg; 1 mmol), reactivo de Lawesson (606 mg; 1,5 mmoles), TEA (0,22 ml, 3 mmoles) y POCl_3 (0,137 ml; 1,5 mmoles) como se ha descrito anteriormente; rendimiento: 0,019 g (5,2 %); EM m/z: 366,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 2,94 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,14 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,72 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,81-6,83 (m, 1 H); 6,89-6,91 (m, 1 H); 6,96-7,00 (m, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,79 (d, 1H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,90 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,16 (s a, 1 H); 8,97 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 13,59 min (97,7 %)

Ejemplo 83: 5-(1-Fenetyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de la 4-(1-alquil-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina respectiva descrita anteriormente según el método 3; rendimiento: 0,035 g (15,6 %); EM m/z: 290,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,23 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 4,67 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 7,20-7,29 (m, 5H); 7,84 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 7,92 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,7$ Hz); 8,16 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 8,64 (s, 1 H); 9,22 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,78 min (98,3 %)

Ejemplo 84: 5-(1-((Feniltio)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de la 4-(1-alquil-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina respectiva descrita anteriormente según el método 3; rendimiento: 0,053 g (25,3 %); EM m/z: 308,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,97 (s, 2H); 7,27-7,37 (m, 3H); 7,44-7,46 (m, 2H); 7,59-7,67 (m, 2H); 8,01 (s a, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 8,51 (s, 1 H); 12,48 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 11,23 min (97,2 %)

Ejemplo 85: 5-(1-(3,4-Dimetoxiafenetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de la 4-(1-alquil-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina respectiva descrita anteriormente según el método 3; rendimiento: 0,097 g (37,0 %); EM m/z: 350,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,14 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 3,67 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 4,61 (t, 2H, $^3\text{J}=7,5$ Hz); 6,72 (dd, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 6,78 (d, 1 H, $^4\text{J}=1,7$ Hz); 6,83 (d, 1 H, $^3\text{J}=8,3$ Hz); 7,61-7,67 (m, 2H); 7,99 (s a, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 12,56 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 9,79 min (98,5 %)

Ejemplo 86: 5-(1-(4-Metoxifenetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de la 4-(1-alquil-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina respectiva descrita anteriormente según el método 3; rendimiento: 0,058 g (29,9 %); EM m/z: 320,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,15 (t, 2H, $^3\text{J}=7,1$ Hz); 3,69 (s, 3H); 4,59 (t, 2H, $^3\text{J}=7,1$ Hz); 6,82-6,84 (m, 2H); 7,12-7,14 (m, 2H); 7,55-7,61 (m, 1 H); 7,66-7,71 (m, 1 H); 7,94-8,04 (m, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 8,48-8,49 (m, 1 H); 12,47-12,49 (m, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,85 min (99,8 %)

Ejemplo 87: 5-(1-(3-Metoxiahafenetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se sintetizó a partir de la 4-(1-alquil-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina respectiva descrita anteriormente según el método 3; rendimiento: 0,033 g (13,1 %); EM m/z: 320,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 3,20 (t, 2H, $^3\text{J}=7,2$ Hz); 3,69 (s, 3H); 4,64 (t, 2H, $^3\text{J}=7,3$ Hz); 6,76-6,80 (m, 3H); 7,18 (t, 1 H); 7,55-7,61 (m, 1 H); 7,66-7,71 (m, 1 H); 7,94-8,04 (m, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 8,48-8,49 (m, 1 H); 12,49 (s a, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,85 min (99,7 %)

Ejemplo 88: 5-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-4-bencil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

El compuesto se sintetizó a partir de bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y isocianato de bencilo (0,133 g; 0,123 ml; 1 mmol); rendimiento: 0,077 (26 %); EM m/z: 292,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 4,92 (s, 2H); 7,02-7,04 (m, 2H); 7,23-7,27 (m, 3H); 7,52 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,76 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz); 7,81 (m, 1 H); 8,99 (s, 1 H), 12,08 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 8,28 min (100 %)

Ejemplo 89: 5-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-4-bencil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona

El compuesto se sintetizó a partir de bencimidazol-5-carbohidrazida (176 mg; 1 mmol) y isotiocianato de bencilo (0,149 g; 0,13 ml; 1 mmol); rendimiento: 0,052 g (17 %); EM m/z: 308,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ 5,33 (s, 2H); 6,97-6,99 (m, 2H); 7,15-7,22 (m, 3H); 7,44 (dd, 1 H, ⁴J=1,7 Hz, ³J=8,7 Hz); 7,71 (d, 1 H, ³J=8,7 Hz), 7,81 (s a, 1 H); 8,79 (s, 1 H); 14,08 (s, 1 H); HPLC (MÉTODO [A]): rt 10,47 min (100 %)

Cribado de actividad**Ensayos fluorimétricos**

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

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

Ensayo espectrofotométrico de QC

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

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

Ensayo de inhibidor

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

Resultados

Los Ejemplos 1 a 18, 20 a 36, 38 a 68, 74 a 77, 81 a 87 y 89 se probaron y dieron valores de Cl_{50} de hQC inferiores a 10 μM . Ciertos valores específicos se dan en la tabla a continuación:

Ejemplo N. ^o	Cl_{50} de hQC [μM]	K_i de hQC [μM]
8	0,64	0,11
9	0,76	0,20
10	0,48	0,08
22	0,52	0,12
24	0,85	0,23
46	0,64	0,18
47	0,40	0,06
49	0,36	0,09
50	0,76	0,08
52	0,68	0,05
54	0,59	0,06
55	0,49	0,08
57	0,83	0,13
58	0,72	0,14
59	0,56	0,12
60	0,45	0,04
61	0,76	0,17
62	0,48	0,08
63	0,22	0,10
65	0,53	0,12
67	0,08	0,01
68	0,41	0,15
83	0,57	0,14
84	0,57	0,12
85	0,47	0,10
86	0,29	0,08
87	0,55	0,12

5 **Métodos analíticos**

HPLC:

Método [A]: El sistema analítico de HPLC consistió en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom[®]) que utiliza una LUNA[®] RP 18 (5 μm), columna analítica (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm) y un detector de matriz de diodos (DAD) con $\lambda = 214$ nm como longitud de onda informada. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1

ml/min; por lo que el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua, conteniendo ambos 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando el siguiente gradiente: 0 min - 5 min → 5 % (A), 5 min - 17 min → 5 - 15 % (A), 15 min - 27 min → 15 - 95 % (A) 27 min - 30 min → 95 % (A), Método [B]: 0 min - 15 min → 5 - 60 % (A), 15 min - 20 min → 60 - 95 % (A), 20 min - 23 min → 95 % (A), Método [C]: 0 min - 20 min → 5 - 60 % (A), 20 min - 25 min → 60 - 95 % (A), 25 min - 30 min → 95 % (A).

Método [B]: El sistema analítico de HPLC consistió en un Agilent MSD 1100 que utiliza una Waters SunFire RP 18 (2,5 µm), columna analítica (longitud: 50 mm, diámetro: 2,1 mm) y detector de matriz de diodos (DAD) con $\lambda = 254$ nm como longitud de onda informada. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 0,6 ml/min; por lo que el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua y el eluyente (C) 2 % de ácido fórmico en acetonitrilo aplicando el siguiente gradiente:

Tiempo min	% de disolvente B	% de disolvente C
0	90	5
2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

Las purezas de todos los compuestos informados se determinaron por el porcentaje del área del pico a 214 nm.

Espectrometría de masas, espectroscopía de RMN:

Se obtuvieron los espectros de masas de ESI con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de ionización positiva.

Los espectros de RMN ^1H (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO-d₆, a menos que se especifique de otro modo. Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano. Los patrones de fraccionamiento se han designado del siguiente modo: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de doblete), t (triplete), m (multiplete) y a (señal ancha).

20 Espectrometría de masas MALDI-TOF

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

Para la prueba a largo plazo de ciclación de Glu¹, péptidos derivados de A β se incubaron en 100 µl de tampón acetato sódico 0,1 M, pH 5,2 o tampón bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Los péptidos se aplicaron en concentraciones de [A β (3-11)a] 0,5 mM o [A β (3-21)a] 0,15 mM y se añadieron 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de A β (3-21)a, los ensayos contuvieron 1 % de DMSO. A diferentes tiempos, las muestras se sacan del tubo de ensayo, los péptidos se extraen usando ZipTips (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con disolución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos tanto no contienen QC como enzima desactivada por calor. Para los estudios de inhibidores, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, con excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de la invención).

- 40 Los compuestos y combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejor formulación y propiedades de estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, están más biodisponibles, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.
- 45 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera de otro modo, la

palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implica la inclusión de un número entero establecido, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

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

Abreviaturas

(DHQ) ₂ PHAL	1,4-ftalazindil diéter de hidroquinina
AcOH	ácido acético
DAD	detector de matriz de diodos
10 DCC	diciclohexilcarbodiimida
DEA	dietilamina
DHAP/DAHC	fosfato de dihidroxiacetona/dihidro-5-azacitidina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
15 EDTA	ácido etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FPLC	cromatografía líquida de rápida resolución
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
20 IPA	isopropanol
LD-TOF	espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción láser
ML	lejía madre
EM	espectrometría de masas
NMR	resonancia magnética nuclear
25 Pd ₂ dba ₃	tris(dibencildenacetona)dipaladio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
30 TMSCN	cianuro de trimetilsililo

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Probiodrug AG

<120> Inhibidores novedosos

35

<130> PBD 00078

<150> US 61/309.951

ES 2 586 231 T3

<151> 03-03-2010

<160> 20

5 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 1

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

15

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 2

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
35 40

25 <210> 3

<211> 40

<212> PRT

ES 2 586 231 T3

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

5 Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 4

<211> 38

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

15 Met Val Gly Gly Val Val
35

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

25 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

ES 2 586 231 T3

Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 6

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

10 Gln Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

20 <223> AMIDACIÓN

<400> 7

Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

25

<210> 8

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 8

ES 2 586 231 T3

Gln Pro Lys Val Pro Glu Trp Val Asn Thr Pro Ser Thr Cys Cys Leu
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Glu Lys Val Leu Pro Arg Arg Leu Val Val Gly Tyr Arg
20 25 30

Lys Ala Leu Asn Cys His Leu Pro Ala Ile Ile Phe Val Thr Lys Arg
35 40 45

Asn Arg Glu Val Cys Thr Asn Pro Asn Asp Asp Trp Val Gln Glu Tyr
50 55 60

Ile Lys Asp Pro Asn Leu Pro Leu Leu Pro Thr Arg Asn Leu Ser Thr
65 70 75 80

Val Lys Ile Ile Thr Ala Lys Asn Gly Gln Pro Gln Leu Leu Asn Ser
85 90 95

Gln

<210> 9

<211> 76

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Pro Asp Ser Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys Cys Phe Asn Val Ile
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Pro Ile Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ile Thr
20 25 30

Asn Ile Gln Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gly
35 40 45

10 Lys Glu Val Cys Ala Asp Pro Lys Glu Arg Trp Val Arg Asp Ser Met
50 55 60

Lys His Leu Asp Gln Ile Phe Gln Asn Leu Lys Pro
65 70 75

<210> 10

<211> 76

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 586 231 T3

<400> 10

Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys Cys Tyr Asn Phe Thr
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr
20 25 30

Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met
50 55 60

Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr
65 70 75

5

<210> 11

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 11

Gln Val Gly Thr Asn Lys Glu Leu Cys Cys Leu Val Tyr Thr Ser Trp
1 5 10 15

Gln Ile Pro Gln Lys Phe Ile Val Asp Tyr Ser Glu Thr Ser Pro Gln
20 25 30

Cys Pro Lys Pro Gly Val Ile Leu Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Ile
35 40 45

Cys Ala Asp Pro Asn Lys Lys Trp Val Gln Lys Tyr Ile Ser Asp Leu
50 55 60

Lys Leu Asn Ala
65

15

<210> 12

<211> 373

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 586 231 T3

<400> 12

Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr
 1 5 10 15

Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala
 20 25 30

Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu
 35 40 45

Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His
 50 55 60

Leu Asp Arg Gln Ala Ala Ala Leu Thr Arg Asn Gly Gly Thr Phe Glu
 65 70 75 80

Lys Gln Ile Gly Glu Val Lys Pro Arg Thr Thr Pro Ala Ala Gly Gly
 85 90 95

Met Asp Glu Ser Val Val Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Glu Ser Ser
 100 105 110

Ser Leu Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gln Glu Ala Gln Arg Ala Leu Gly
 115 120 125

Thr Ser Pro Glu Leu Pro Thr Gly Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Arg
 130 135 140

Leu Pro Pro Thr Pro Lys Ala Gln Asp Gly Gly Pro Val Gly Thr Glu
 145 150 155 160

Leu Phe Arg Val Pro Pro Val Ser Thr Ala Ala Thr Trp Gln Ser Ser
 165 170 175

Ala Pro His Gln Pro Gly Pro Ser Leu Trp Ala Glu Ala Lys Thr Ser
 180 185 190

Glu Ala Pro Ser Thr Gln Asp Pro Ser Thr Gln Ala Ser Thr Ala Ser
 195 200 205

Ser Pro Ala Pro Glu Glu Asn Ala Pro Ser Glu Gly Gln Arg Val Trp
 210 215 220

Gly Gln Gly Gln Ser Pro Arg Pro Glu Asn Ser Leu Glu Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Gly Pro Val Pro Ala His Thr Asp Ala Phe Gln Asp Trp Gly Pro
 245 250 255

ES 2 586 231 T3

Gly Ser Met Ala His Val Ser Val Val Pro Val Ser Ser Glu Gly Thr
260 265 270

Pro Ser Arg Glu Pro Val Ala Ser Gly Ser Trp Thr Pro Lys Ala Glu
275 280 285

Glu Pro Ile His Ala Thr Met Asp Pro Gln Arg Leu Gly Val Leu Ile
290 295 300

Thr Pro Val Pro Asp Ala Gln Ala Ala Thr Arg Arg Gln Ala Val Gly
305 310 315 320

Leu Leu Ala Phe Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Gly Val Ala Met Phe
325 330 335

Thr Tyr Gln Ser Leu Gln Gly Cys Pro Arg Lys Met Ala Gly Glu Met
340 345 350

Ala Glu Gly Leu Arg Tyr Ile Pro Arg Ser Cys Gly Ser Asn Ser Tyr
355 360 365

Val Leu Val Pro Val
370

<210> 13

<211> 76

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Gln Pro Val Gly Ile Asn Thr Ser Thr Thr Cys Cys Tyr Arg Phe Ile
1 5 10 15

Asn Lys Lys Ile Pro Lys Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Arg Arg Thr Thr
20 25 30

Ser Ser His Cys Pro Arg Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Asp
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Thr Gln Lys Trp Val Gln Asp Phe Met
50 55 60

10 Lys His Leu Asp Lys Lys Thr Gln Thr Pro Lys Leu
65 70 75

<210> 14

<211> 33

ES 2 586 231 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

5

Gln Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
1 5 10 15

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
20 25 30

Leu

<210> 15

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

15 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
1 5 10

<210> 16

<211> 32

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

25 <400> 16

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser
1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
20 25 30

<210> 17

ES 2 586 231 T3

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 17

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser
1 5 10 15

10

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
20 25 30

<210> 18

<211> 34

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

20

<400> 18

Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala
1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Ser Arg Thr Val Lys Lys Asn Ile Ile Glu
20 25 30

Glu Asn

<210> 19

25

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Péptido sintético

ES 2 586 231 T3

<400> 19

Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala
1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Phe Asn Leu Phe Leu Asn Ser Gln Glu Lys
20 25 30

His Tyr

5

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

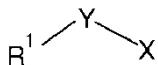
<400> 20

15

Gln Tyr Asn Ala Asp
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que:

R¹ representa un anillo de fenilo condensado con un anillo de heteroarilo de 5 miembros en la que R¹ está ligado al núcleo de fórmula (I) mediante el anillo de fenilo;

Y representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de triazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazol-ona o triazol-tiona;

X representa un conector seleccionado de -(CH₂)_m-R², -(CH₂)_n-S-R², -(CH₂)_p-O-R² o -(CH₂)_p-SO₂-R²;

m representa un número entero seleccionado de 1 a 4;

n representa un número entero seleccionado de 1 o 2;

p representa el número entero 1;

R² representa arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₆₋₁₂ o carbociclico C₃₋₁₂;

en el que cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₆₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, -SO-cicloalquilo C₃₋₆, alqueniloxi C₃₋₆, alquiniloxi C₃₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitro, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄) y -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₀); y en el que cualquiera de los grupos carbocíclicos C₃₋₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

o R² representa fenilo sustituido con fenilo, fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₆₋₁₂ monocíclico, fenilo sustituido con fenoxi, fenilo sustituido con heterociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con -O-alquil C₁₋₄-heterociclico C₃₋₁₂, fenilo sustituido con benciloxi, fenilo condensado con carbociclico C₃₋₁₂ o fenilo condensado con heterociclico C₃₋₁₂, de forma que cuando Y represente oxadiazolilo y X represente CH₂, R² representa un grupo distinto de fenilo sustituido con fenoxi;

en el que cualquiera de los grupos fenilo, benciloxi y heteroarilo C₆₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄, y en el que cualquiera de los grupos carbociclico C₃₋₁₂ y heterociclico C₃₋₁₂ anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, fenilo, oxo, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

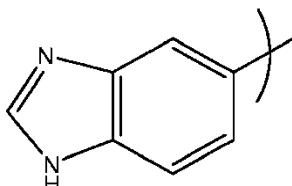
con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea un compuesto distinto de:

6-(5-(2,3-dimetoxifenetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina;

6-(5-(4-(metiltio)fenetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina; o

35 6-(5-(2-cloro-3-metoxifenetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ representa



3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y representa triazolilo, o tiadiazolilo.

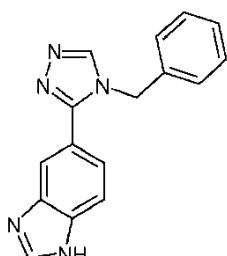
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa un conector seleccionado de

$-(CH_2)_m-R^2$ y $-(CH_2)_n-S-R^2$.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 representa arilo C_{6-12} , heteroarilo C_{6-12} , carbociclico C_{3-12} , fenilo sustituido con fenoxi o fenilo condensado con heterociclico C_{3-12} ; en el que cualquiera de los grupos arilo C_{6-12} , heteroarilo C_{6-12} , fenilo, heterociclico C_{3-12} y carbociclico C_{3-12} anteriormente dichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos como se define en la reivindicación 1.
6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -tioalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o halógeno;
- o R^2 representa piridilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
- 10 o R^2 representa fenilo sustituido con 4-fenoxi;
- o R^2 representa benzo-1,3-dioxolanilo, 4-metoxi(benzo-1,3-dioxolanilo), 6-metoxi(benzo-1,3-dioxolanilo), 2,2-difluoro(benzo-1,3-dioxolanilo) o benzo-1,4-dioxanilo.

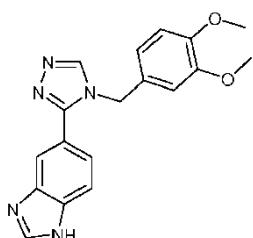
7. Un compuesto según uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 25 y 46-89 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros:

1



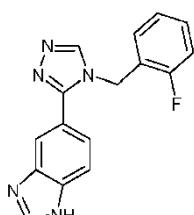
5-(4-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

2



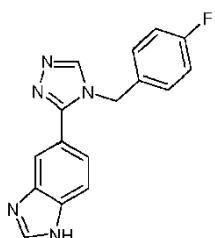
5-(4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

3



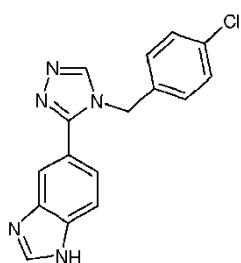
5-(4-(2-fluorobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

4



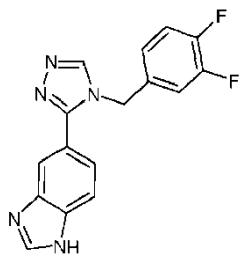
5-(4-(4-fluorobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

5



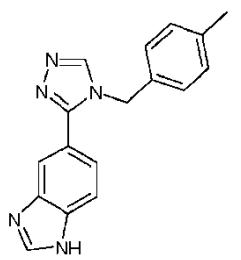
5-(4-(4-clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

6



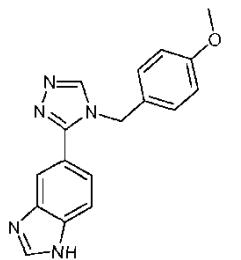
5-(4-(3,4-difluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

7



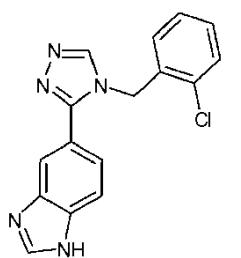
5-(4-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

8



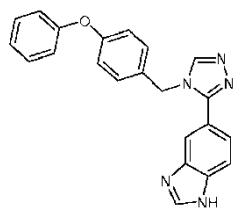
5-(4-(4-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

9



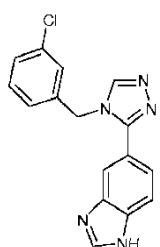
5-(4-(2-clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

10



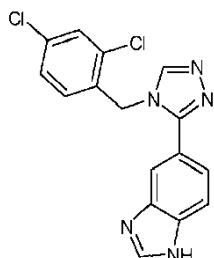
5-(4-(4-fenoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

11



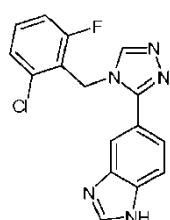
5-(4-(3-chlorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

12



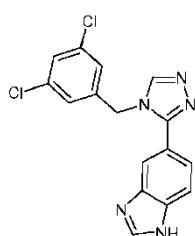
5-(4-(2,4-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

13



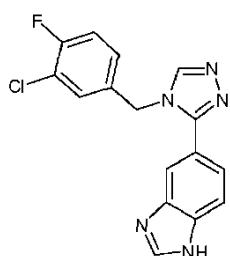
5-(4-(2-cloro-6-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

14



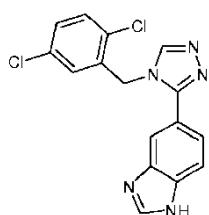
5-(4-(3,5-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

15



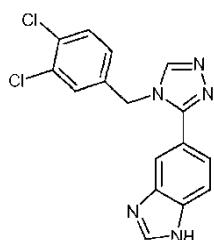
5-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

16



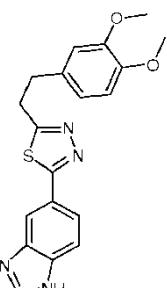
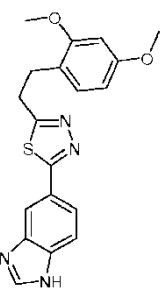
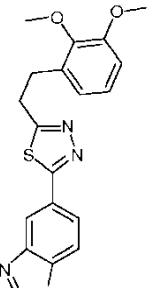
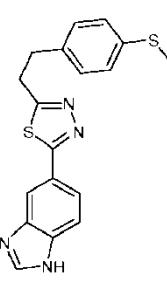
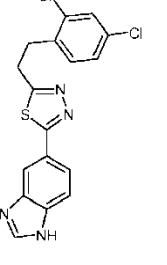
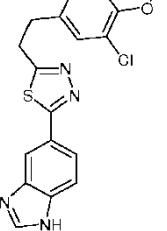
5-(4-(2,5-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

17

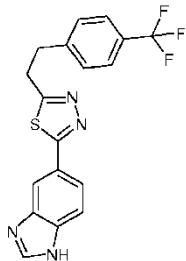


5-(4-(3,4-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

18		5-(4-(2-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
19		5-(4-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
20		5-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
21		5-(4-(2,3-difluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
22		5-(4-(2,3-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
23		5-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
24		5-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
25		5-(4-(4-etoxybencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
46		5-(5-fenetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

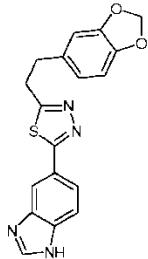
47		5-(5-(3,4-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
48		5-(5-(2,4-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
49		5-(5-(2,3-dimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
50		5-(5-(4-(metiltio)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
51		5-(5-(2,4-diclorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
52		5-(5-(3-cloro-4-metoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

53



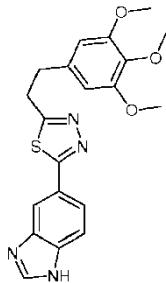
5-(5-(4-(trifluoromethyl)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

54



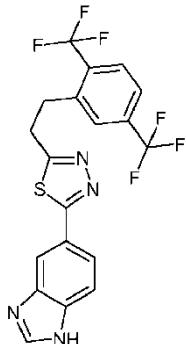
5-(5-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

55



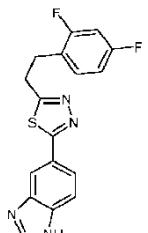
5-(5-(3,4,5-trimetoxifenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

56



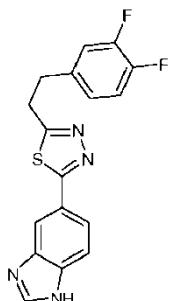
5-(5-(2,5-bis(trifluoromethyl)fenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

57



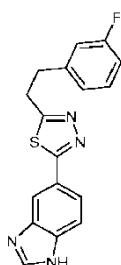
5-(5-(2,4-difluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

58



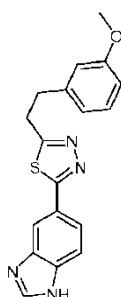
5-(5-(3,4-difluorofenetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

59



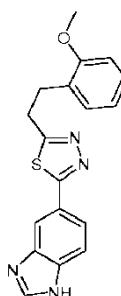
5-(5-(3-fluorofenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

60



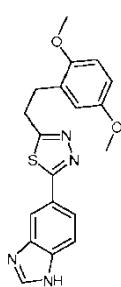
5-(5-(3-metoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

61



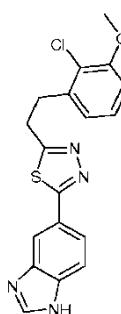
5-(5-(2-metoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

62



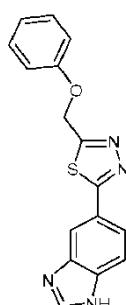
5-(5-(2,5-dimetoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

63



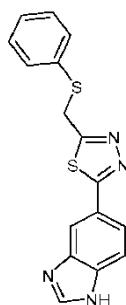
5-(5-(2-cloro-3-metoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

64



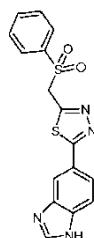
5-(5-(fenoxyimethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

65



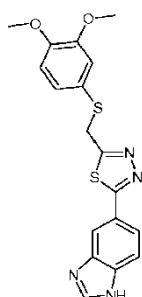
5-(5-((feniltio)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

66



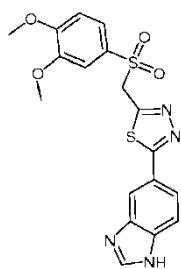
5-(5-((fenilsulfonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

67



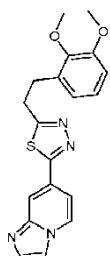
5-(5-((3,4-dimetoxifeniltio)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

68

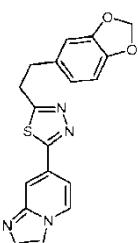
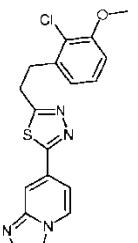
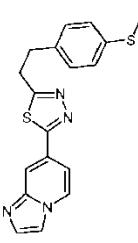
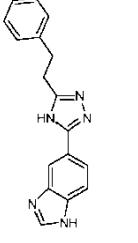
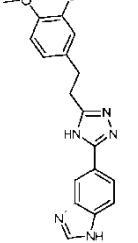
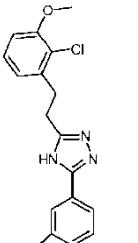


5-(5-((3,4-dimetoxifenilsulfonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

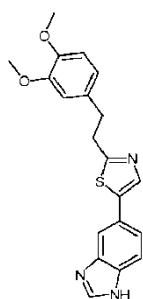
69



7-(5-(2,3-dimetoxifenetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]piridina

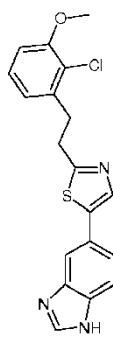
70		7-(5-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)-1,3,4-triazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]pyridina
71		7-(5-(2-chloro-3-methoxyphenyl)-1,3,4-triazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]pyridina
72		7-(5-(4-(methylthio)phenyl)-1,3,4-triazol-2-il)H-imidazo[1,2-a]pyridina
73		5-(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazole
74		5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazole
75		5-(5-(2-chloro-3-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazole

76



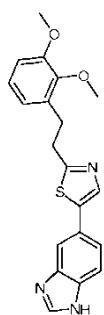
5-(2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

77



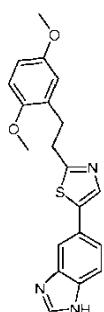
5-(2-(2-cloro-3-metoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

78



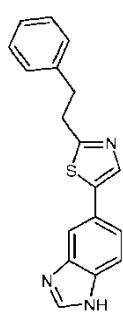
5-(2-(2,3-dimetoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

79



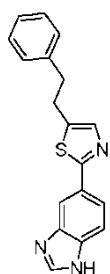
5-(2-(2,5-dimetoxifenetil)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

80



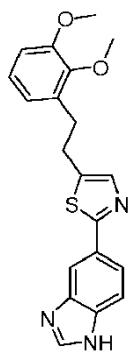
5-(2-fenetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol

81



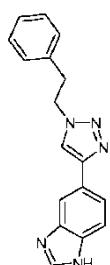
2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenetiltiazol

82



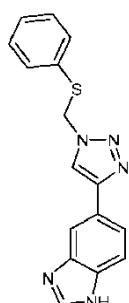
2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dimetoxifenetil)tiazol

83



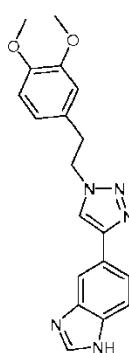
5-(1-fenetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

84



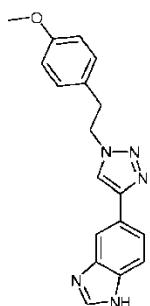
5-(1-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

85



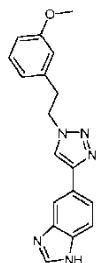
5-(1-(3,4-dimetoxifenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

86



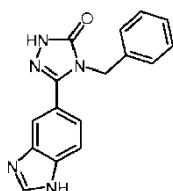
5-(1-(4-metoxifenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

87



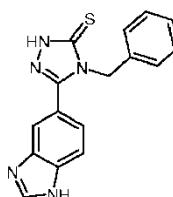
5-(1-(3-metoxifenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

88



5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-bencil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

89



5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-bencil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteína beta-amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos anti-esclerosis múltiple.

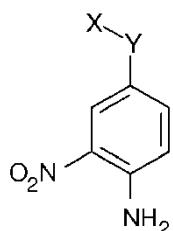
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas de receptores muscarínicos M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunodepresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tipimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; o de una

enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down y enfermedad de Huntington; o de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

- 5 13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

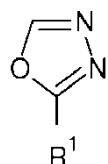
(a) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 1 H-benzo[d]imidazolilo a partir de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que X e Y son como se definen en la reivindicación 1;

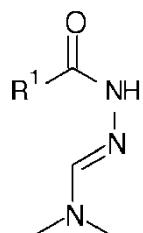
- 10 (b) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,2,4-triazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

- 15 en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X-NH₂, en la que X es como se define en la reivindicación 1;

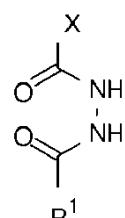
(c) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,2,4-triazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

- 20 en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X-NH₂, en la que X es como se define en la reivindicación 1;

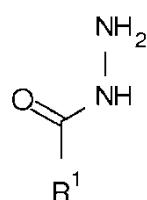
(e) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,3,4-tiadiazolilo a partir de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R¹ y X son como se definen en la reivindicación 1;

(f) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,3,4-tiadiazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII):

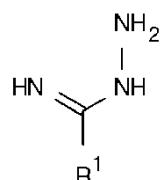


(VII)

5

en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X-COOH, en la que X es como se define en la reivindicación 1;

(g) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 4H-1,2,4-triazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



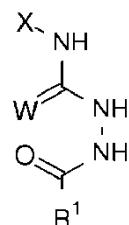
(VIII)

10

en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X-COOH, en la que X es como se define en la reivindicación 1;

(h) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa tiazolilo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R¹-COOH con un compuesto de fórmula X-CO-CH₂-NH₂, en la que R¹ y X son como se definen en la reivindicación 1;

15 (i) preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa 1,2,4-triazol-ona o 1,2,4-triazol-tiona a partir de un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en la que R¹ y X son como se definen en la reivindicación 1;

(j) interconversión de compuestos de fórmula (I); o

(k) desprotección de un compuesto de fórmula (l) que está protegido.