

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 708**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014 PCT/IB2014/066548**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15083094**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014 E 14827273 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3077391**

54 Título: **Uso de derivados de bencimidazol-prolina**

30 Prioridad:

04.12.2013 WO PCT/IB2013/060630

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

17.01.2019

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimmattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BOSS, CHRISTOPH;
ROCH, CATHERINE;
BROTSCHI, CHRISTINE;
GUDE, MARKUS;
HEIDMANN, BIBIA;
JENCK, FRANCOIS;
SIFFERLEN, THIERRY;
STEINER, MICHEL y
WILLIAMS, JODI, T.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 696 708 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

Uso de derivados de bencimidazol-prolina

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de bencimidazol-prolina de fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos para el tratamiento de síndrome del ocaso. La invención también concierne a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I).

10 El síndrome del ocaso es un síndrome circadiano al final del día de confusión e intranquilidad aumentadas, en general en un paciente con alguna forma de demencia. Los signos clínicos cardinales incluyen agitación aumentada, confusión general y cambios de humor que se desarrollan normalmente conforme la luz natural comienza a desvanecerse. Este empeoramiento de comportamiento perturbador en el final de la tarde o al anochecer entre los pacientes con demencia o pacientes mayores institucionalizados se ha informado en la bibliografía médica durante más de 60 años (Bachman & Rabins, Annu. Rev. Med. 2006, 57:499-511). Los términos usados para describir este fenómeno incluyen síndrome de anochecer, de puesta del sol al atardecer, de puesta del sol o síndrome del anochecer.

15 En contraste con el delirio, el cual es un general agudo al inicio y que fluctúa en el transcurso del día, el síndrome del ocaso e define por su patrón temporal (inicio y terminación al final del día).

El síndrome del ocaso parece ocurrir con más frecuencia durante las fases medias de la demencia de Alzheimer. Los pacientes son generalmente capaces de entender que este patrón de comportamiento es anormal. El síndrome del ocaso parece mejorar con la progresión de una demencia del paciente.

20 Aproximadamente la mitad de las demencias (44 %) son del tipo Alzheimer incluyendo demencia de Alzheimer (demencia presenil o demencia senil), demencia subcortical, demencia de cuerpo de Lewy difuso y demencia frontotemporal. Aproximadamente el 20-45 % de los pacientes tipo Alzheimer experimentarán alguna clase de confusión en el ocaso. Además 47 % de las demencias son de tipo vascular incluyendo demencia vascular, demencia de infartos múltiples, demencia de Binswanger, demencia de boxeador y demencia arteriosclerótica. Los tipos restantes de demencia (9 %) son de otras etiologías, tales como demencia paralítica, demencia persistente inducida por substancia, demencia de diálisis, demencia hidrocefálica, tumores, hematoma subdural, hidrocefalo de presión normal, vasculitis, deficiencia de vitamina o enfermedad endócrina y metabólica.

30 La posible etiología de síndrome del ocaso incluye los signos histopatológicos particulares de la degeneración que son reportados en el área pre-óptica ventrolateral (POVL) y núcleo supraquiasmático (NSQ) en demencias. El marcapasos de NSQ se afecta gravemente en la enfermedad de Alzheimer, mientras que el pineal esencialmente no se afecta (Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. "The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia". Brain Res 1985; 342: 37-44; Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. "VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease". Neurobiol Aging 1995; 16: 571-576; Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal Ky col. "Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease". Brain Res 1992; 590: 239-249; Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V y col. "Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia". J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 29-39). NSQ se asocia a regular los patrones de desvelo y sueño al mantener los ritmos circadianos. Estos ritmos son sincronizados con pistas externas de luz-oscuridad e involucran la regulación neurobiológica compleja dentro del cerebro. Los signos histopatológicos de alteración geriátrica en los osciladores circadianos del cerebro, tal como NSQ se han observado a través de varias especies de mamífero.

45 Los tratamientos farmacológicos más ampliamente prescritos para síndrome del ocaso – antipsicóticos atípicos – tienen un efecto beneficioso modesto pero significativo en el tratamiento a corto plazo (sobre 6-12 semanas) de agresión, menos en los síntomas de agitación y tienen beneficios limitados en terapia de plazo más largo. Las preocupaciones están aumentando sobre el potencial de resultados adversos serios con estos tratamientos, incluyendo apoplejía y muerte (Ballard y col., Nat. Rev. Neurol. 5, 245-255, 2009).

El trabajo clínico previo se ha publicado y describe tecnología médica con protocolos para evaluar efectos de fármacos en pacientes de síndrome del ocaso; una revisión en ensayos y metodología en agitación y agresión en demencia puede encontrarse en Ballard y col., Nat. Rev. Neurol. 5, 245-255, 2009 (véase especialmente la tabla 1). Estudios publicados son, por ejemplo:

- 50 a) Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson S. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia – a preliminary study. Arch Gerontol Geriatr 2000; 31: 65-76.
 b) Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. Neuroendocrinol Lett 2000; 21: 39-42.
 55 c) de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. Int J Geriatr Psychiatry. Dic 2010; 25(12):1201-8.
 d) Falsetti AE. Risperidone for control of agitation in dementia patients. Am J Health Syst Pharm. 2000 May 1;57(9):862-70.

La eficacia parcial de la melatonina o exposición a luz brillante se ha informado que disminuyen los síntomas conductuales en el síndrome del ocaño. El programa de sueño consistente y rutina diaria también puede reducir la confusión y agitación. La reducción de las siestas diurnas es recomendada ya que dormir mucho de manera no intencional afectará el sueño durante la noche. La reducción de ingesta de cafeína está recomendada en pacientes de síndrome del ocaño.

Las aferencias y eferencias neuronales conectan las neuronas de orexina hipotalámicas a áreas del cerebro implicadas en la regulación del ritmo circadiano (que reciben señales de día-noche) y en activación cortical (que inducen y mantienen los estados de alerta); las neuronas de orexina también reciben entradas fisiológicas y emocionales aferentes de origen límbico y metabólico. Las neuronas de orexina activadas regulan así el estado de alerta para adaptar el organismo a requerimientos ambientales y circadianos y para mantenimiento preciso de equilibrio homeostático (Saper y col., Nature 437: 1257, 2005). El área preóptica ventro lateral (POVL) y el núcleo supraquiasmático (NSQ) son regiones de reloj de cerebro importantes que ejercen mayor inhibición sobre la actividad de neuronas de orexina durante la fase nocturna. Se formula la hipótesis de que neuronas de orexina anormalmente hiperactivas contribuyen significativamente a hiperatención mediada por sobremarcha cortical en un momento dado en el ciclo circadiano. La hiperactividad de orexina patológica puede resultar de entrada inhibitoria deficiente de POVL y NSQ que debería iniciar por establecerse gradualmente al final de la tarde.

La administración de cafeína aumenta los niveles de orexina en el cerebro de rata. La cafeína puede usarse como una herramienta para simular experimentalmente la entrada de POVL-NSQ inhibitoria deficiente a neuronas de orexina hipotalámicas. La acción farmacológica de cafeína, un antagonista de receptor de A1 y A2A de adenosina, es bloquear la inhibición adenosinérgica ejercida por neuronas adenosinérgicas sobre las neuronas de orexina.

Los antagonistas de receptor de orexina de la presente invención pueden revertir la agitación al final del día simulada en animales mediante administración de cafeína en la tarde. Los registros electroencefalográficos confirman los síntomas conductuales de agitación los cuales fueron reducidos por dos de los compuestos ejemplificados cuando se administran oralmente a ratas y/o perros.

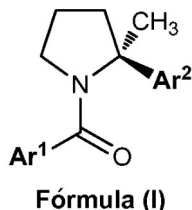
Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el efecto del compuesto del ejemplo 7 en un modelo de agitación inducido por café en la rata. La figura 2 muestra el efecto del compuesto del ejemplo 11 en un modelo de agitación inducido por cafeína en la rata. La figura 3 muestra el efecto del compuesto del ejemplo 7 en un modelo de agitación inducido por cafeína en el perro.

Los antagonistas de receptor de orexina que comprenden un derivado de amida cíclica saturada 2-sustituida (tales como pirrolidin-1-carboxamidas 2-sustituidas) son conocidos por ejemplo, de los documentos WO2008/020405, WO2008/038251, WO2008/081399, WO2008/087611, WO2008/117241, WO2008/139416, WO2009/004584, WO2009/016560, WO2009/016564, WO2009/040730, WO2009/104155, WO2010/004507, WO2010/038200, WO2001/096302, WO2002/044172, WO2002/089800, WO2002/090355, WO2003/002559, WO2003/032991, WO2003/041711, WO2003/051368, WO2003/051873, WO2004/026866, WO2004/041791, WO2004/041807, WO2004/041816, WO2009/003993, WO2009/003997, WO2009/124956, WO2010/060470, WO2010/060471, WO2010/060472, WO2010/063662, WO2010/063663, WO2010/072722, WO2010/122151 y WO2008/150364. Un compuesto derivado de pirrolidina particular se describe en Langmead y col., Brit. J. Pharmacol. 2004, 141, 340-346 como que es altamente selectivo en orexina-1. El documento WO2003/002561 describe ciertos derivados de amina cíclica de N-aróilo, abarcando derivados de pirrolidina substituidos con bencimidazol-2-il-metilo, como antagonistas de receptor de orexina. No hay mención del síndrome del ocaño en WO2003/002561. A pesar del gran número de compuestos antagonistas de receptor de orexina de la técnica anterior y su alta variabilidad estructural, todos los compuestos comparte una característica estructural común, es decir, en la posición 2 de la amida cíclica saturada un grupo enlazador, tal como al menos un grupo metileno (o grupos más grandes, tales como -CH₂-NH-CO-, -CH₂-NH-, -CH₂-O-, -CH₂-S-, etc.) enlazan la amida cíclica al sustituyente de sistema de anillos aromáticos respectivo. Ahora se ha encontrado de manera sorprendente que, a pesar de los cambios conformacionales substanciales que pueden esperarse de la retirada de un enlazador entre dos elementos estructurales rígidos, los presentes compuestos, que tienen un anillo de bencimidazol unido directamente a una amida de pirrolidina en la posición 2, son antagonistas de receptor de orexina potentes. Bioorg. Med. Chem. Lett., (2013), 23, 2352 y el documento EP2275421 desvelan derivados de prolina. El documento WO 2008/150364 desvela derivados de prolina para el tratamiento del síndrome del ocaño.

La presente invención proporciona ahora ciertos derivados de bencimidazol-prolina, que son antagonistas no peptídicos potentes de receptores de orexina humanos para su uso en la prevención o el tratamiento de síndrome del ocaño.

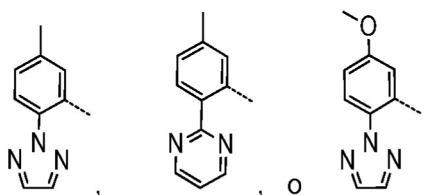
1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



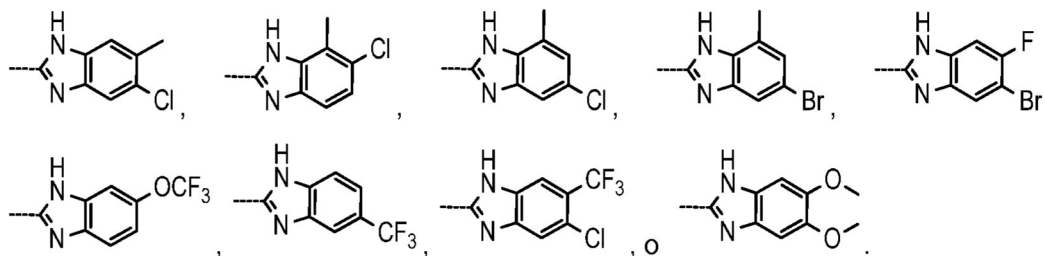
para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome del ocaso;

en el que los compuestos de fórmula (I) están en configuración absoluta (S);

5 **Ar¹** representa



y **Ar²** representa



10 2) Una segunda realización se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) para su uso de acuerdo con la realización 1), en la que el compuesto es:

- 15 [(S)-2-(5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(6-bromo-5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirazol-1-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(6-cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 (5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[(S)-2-metil-2-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 25 o
 (5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[(S)-2-metil-2-(5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-metanona.

3) Una tercera realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) para su uso de acuerdo con la realización 1), en la que el compuesto es:

30 [(S)-2-(5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona.

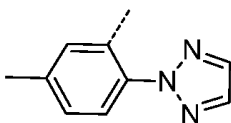
4) Una cuarta realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) para su uso de acuerdo con la realización 1), en la que el compuesto es:

[(S)-2-(5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos un centro estereogénico que está situado en la posición 2 del resto de pirrolidina. La configuración absoluta del resto de pirrolidina de los presentes compuestos es como se muestra en la fórmula (I); es decir, dicho centro quiral está en configuración absoluta (S).

5 Además, se entiende bien que el resto de bencimidazol Ar^2 de los presentes compuestos representa formas tautoméricas. Así, los sustituyentes del resto de bencimidazol pueden unirse en la posición o posiciones *orto* a los átomos de cabeza de puente (es decir, unidos en la o las posiciones 4 y/o 7) y/o en la posición o posiciones *meta* a los átomos de cabeza de puente (es decir, unidos en la o las posiciones 5 y/o 6). Se entiende que las dos posiciones *orto* y, respectivamente las dos posiciones *meta* son consideradas equivalentes. Por ejemplo, el grupo 5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo se entiende que significa el mismo grupo que 6-cloro-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il, 5-cloro-4-metil-3H-benzoimidazol-2-ilo y 6-cloro-7-metil-3H-benzoimidazol-2-ilo.

10 En esta solicitud de patente, una línea punteada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



representa un grupo 5-metil-2-(2,3-triazolil)-fenilo.

15 Donde la forma plural se usa para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un compuesto, sal o similar singular.

Cualquier referencia a compuestos de fórmula (I) ha de entenderse que se refiere también a las sales (y en especial las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del presente sujeto y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Tales sales incluyen sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el presente compuesto. Para referencia ver, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quére (Eds.), RSC Publishing, 2012. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la sal de ácido clorhídrico.

25 El síndrome del ocaso se define como un síndrome circadiano de final del día (es decir, horas de tarde y/o noche, en especial horas de la tarde) de confusión e intranquilidad aumentadas en un paciente, en donde en general dicho paciente tiene alguna forma de demencia. Los signos clínicos cardinales incluyen agitación aumentada, confusión general y cambios de humor que se desarrollan normalmente conforme la luz natural comienza a desvanecerse. El término "al final del día" al que se hace referencia en el presente documento se refiere a la tarde y anochecer, notablemente el momento alrededor del atardecer y más tarde (pero que no incluye la noche / el tiempo del sueño); por ejemplo, el tiempo desde alrededor de las 4 pm a aproximadamente 10 pm, en especial desde aproximadamente 4 pm a aproximadamente 9 pm. En una sub-realización, el término se refiere a la tarde, en especial de aproximadamente 4 pm a aproximadamente 7 pm; en otra sub-realización, el término se refiere al anochecer, en especial desde alrededor de las 7 pm a aproximadamente 10 pm.

30 Las demencias incluyen notablemente demencias de tipo Alzheimer incluyendo: demencia de Alzheimer (demencia presenil o demencia senil), demencia subcortical, demencia de cuerpo de Lewy difuso y demencia frontotemporal. Las demencias incluyen además demencias de tipo vascular, tales como: demencia vascular, demencia de múltiples infartos, demencia de Binswanger, demencia de boxeador, demencia arteriosclerótica. Los tipos restantes de demencia (9 %) son de otras etiologías, tal como demencia paralítica, demencia persistente inducida por substancia, demencia de diálisis, demencia hidrocefálica y demencias debidas a tumores, hematoma subdural, hidrocefalo de presión normal, vasculitis, deficiencia de vitaminas o enfermedad endócrina o metabólica. En el contexto de la presente invención, el término de preferencia se prefiere a demencias de tipo Alzheimer, especialmente demencia de Alzheimer. Se entiende que el término demencia también incluye cualquier combinación de los tipos de demencias listados antes.

35 En una sub-realización, la demencia se refiere en especial a fases medias de demencias de tipo Alzheimer (en especial a fases medias de demencia de Alzheimer), en las cuales las fases de síndrome del ocaso parecen ocurrir de manera más frecuente y/o de demencia mixta [una forma de demencia que combina depósitos de proteína neuropatológica (asociados con demencia de Alzheimer) con una demencia de tipo vascular]. En una sub-realización preferida, la demencia se refiere a fases medias de demencias de tipo Alzheimer (en especial a fases medias de demencia de Alzheimer).

40 Las fases de demencias de tipo Alzheimer pueden definirse como sigue (en donde las fases medias antes mencionadas de demencias de tipo Alzheimer (en especial fases medias de demencia de Alzheimer) se refieren a fases 3 a 6, de preferencias fases 3 a 5, en particular a fases 3 y 4 como se define más adelante y en donde la

demencia presenil puede definirse como correspondiente a las fases 1 a 4, en particular a las fases 3 y 4 a continuación):

Fase 1: Sin deterioro (función normal): La persona no experimenta ningún problema de memoria. Una entrevista con un profesional médico no muestra alguna evidencia de síntomas de demencia. Fase 2: Declinación cognitiva muy suave (pueden ser cambios relacionados con la edad normales o signos más tempranos de una demencia, por ejemplo, de tipo Alzheimer): La persona puede sentirse como si está teniendo lapsos de memoria (por ejemplo, olvidando palabras familiares o la ubicación de objetos de todos los días). Pero en esta fase, no pueden detectarse síntomas de demencia durante un examen médico o por amigos, familia o colaboradores. Fase 3: declinación cognitiva suave (demencia, por ejemplo de tipo Alzheimer puede diagnosticarse en algunos pero no todos los individuos con estos síntomas): amigos, familiares o colaboradores comienzan a notar dificultades. Durante una entrevista médica detallada, los doctores pueden ser capaces de detectar problemas en la memoria o concentración. Las dificultades comunes de fase 3 incluyen: problemas notorios con encontrar la palabra o nombre correcto; problemas para recordar los nombres cuando se introducen a personas nuevas; tener notablemente mayor dificultad para realizar las tareas en ambientes sociales o de trabajo; olvidar material que uno acaba de leer; perder o extraviar un objeto valioso; aumentar los problemas para planear u organizar. Fase 4: declinación cognitiva moderada: en este punto, una entrevista médica cuidadosa debería ser capaz de detectar síntomas claros en varias áreas: olvido de eventos recientes; capacidad deteriorada para realizar aritmética mental retardora; mayor dificultad para realizar tareas complejas, tales como planear cenas para invitados, pagar cuentas o manejar finanzas; olvido sobre su propia historia personal; volverse temperamental o aislarse, en especial en situaciones social o mentalmente retardoras. Fase 5: declinación cognitiva moderadamente severa: lagunas en memoria y pensamiento son notorias y los individuos comienzan a necesitar ayuda con las actividades del día a día. En esta fase, aquéllos con una demencia, por ejemplo, del tipo Alzheimer pueden ser incapaces para recordar su propia dirección o número telefónico o a la escuela secundaria o universidad de las cuales se graduaron; se confunden sobre dónde están o qué día es; tienen problemas con aritmética mental menos retardora; necesitan ayuda para elegir la ropa apropiada para la estación o la ocasión; todavía recuerdan detalles significativos sobre ellos mismos y sus familias; todavía no requieren ayuda con comer o usar el baño. Fase 6: declinación cognitiva severa: la memoria continúa empeorando, pueden tener lugar cambios de personalidad y los individuos necesitan extensa ayuda con las actividades diarias. En esta fase, los individuos pueden perder la consciencia de experiencias recientes así como de sus alrededores; recuerdan su propio nombre pero tienen dificultad con su historia personal, distinguen caras familiares y no familiares pero tienen problemas en recordar el nombre de su cónyuge o cuidador; necesitan ayuda para vestirse apropiadamente y pueden hacer errores, sin supervisión, tales como ponerse pijama arriba de la ropa de día o los zapatos en el pie equivocado; experimentan cambios mayores en patrones de sueño (por ejemplo, duermen durante el día y se vuelven inquietos en la noche); necesitan ayuda para manejar los detalles del baño; tienen problemas cada vez más frecuentes para controlar su vejiga o intestinos; experimentan cambios de personalidad y comportamiento mayores, incluyendo desconfianza y delirios (tales como creer que su cuidador es un impostor) o comportamiento repetitivo, compulsivo como apretones de manos o destrucción tisular; tienden a vagar o perderse. Fase 7: declinación cognitiva muy severa: En la fase final de por ejemplo, demencia de Alzheimer, los individuos pierden la capacidad para responder a su ambiente, a seguir una conversación y eventualmente, a controlar el movimiento. Todavía pueden decir palabras o frases. En esta fase, los individuos necesitan ayuda con mucho de su cuidado personal diario, incluyendo comer o usar el baño. También pierden la capacidad de sonreír, sentarse sin soporte y sostener su cabeza erguida. Los reflejos se vuelven anormales, los músculos se ponen rígidos, se deteriora el tragar.

5) Una quinta realización se refiere así a compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) para su uso de acuerdo con la realización 1), en el que el compuesto se usa para la prevención o el tratamiento de síndrome del ocaso en un paciente quien tiene alguna forma de demencia.

Los factores médicos que pueden contribuir al desarrollo de síndrome del ocaso es que dichos pacientes que expresan alguna forma de demencia pueden ser dolor crónico (por ejemplo, debido a artritis o tumor), trastornos sistémicos de órganos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reflujo gastroesofágico, incontinencia, hipertrofia prostática benigna), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, depresión, ansiedad, psicosis) y efectos de medicación.

6) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) para su uso de acuerdo con la realización 5), en la que dicho paciente tiene una demencia de tipo Alzheimer.

7) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) para su uso de acuerdo con la realización 5), en la que dicho paciente tiene demencia de Alzheimer.

8) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) para su uso de acuerdo con la realización 5), en la que dicho paciente tiene demencia de tipo Alzheimer de fase media (en especial demencia de Alzheimer de fase media).

9) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) para usarse de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que dicho síndrome del ocaso es síndrome del ocaso de tarde (en el que la tarde se define especialmente como el intervalo desde aproximadamente 4 pm hasta aproximadamente 7 pm).

10) una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) para su uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que dicho síndrome del ocaso es síndrome del ocaso (en el que la tarde es definida especialmente como el intervalo desde aproximadamente 7 pm hasta aproximadamente 10 pm).

- 5 De esta manera, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en la realización 1), o a tales compuestos limitados adicionalmente por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 4), bajo consideración de sus dependencias respectivas; a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de tales compuestos como medicamentos en el tratamiento de síndrome del ocaso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 10). Para que no quede duda, las siguientes realizaciones son así posibles y se pretenden y se describen específicamente con la presente en forma individualizada:
- 10 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 5+4+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 6+5+4+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+5+4+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 8+5+4+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+5+4+1, 9+6+5+1, 9+6+5+2+1, 9+6+5+3+1, 9+6+5+4+1, 9+7+5+1, 9+7+5+2+1, 9+7+5+3+1, 9+7+5+4+1, 9+8+5+1, 9+8+5+2+1, 9+8+5+3+1, 9+8+5+4+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+5+4+1,
- 15 10+6+5+1, 10+6+5+2+1, 10+6+5+3+1, 10+6+5+4+1, 10+7+5+1, 10+7+5+2+1, 10+7+5+3+1, 10+7+5+4+1, 10+8+5+1, 10+8+5+2+1, 10+8+5+3+1, 10+8+5+4+1.

En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración provista antes en la presente mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas son separadas por comas. En otras palabras, “10+7+5+1” por ejemplo, se refiere a una realización 10) dependiente de la realización 7), dependiente de la realización 5), dependiente de la realización 1), es decir, realización “10+7+5+1” corresponde a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) limitados adicionalmente por todas las características de las realizaciones 5), 7) y 10).

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos para la prevención o tratamiento de síndrome del ocaso, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como en especial oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en una manera la cual será familiar para cualquier persona experta en la técnica (ver, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a edición (2005), Parte 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al llevar los compuestos descritos de las fórmulas (I), (II) y (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales portadores líquidos o sólidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados y si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 4).

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada de tal compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, en particular entre 5 mg y 400 mg por día, más particularmente entre 5 mg y 200 mg por día.

Siempre que se use la palabra “entre” para describir un intervalo numérico, se entiende que los puntos finales del intervalo indicado son incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable es definida como que es un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

El término “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X más 10 % de X a X más 10 % de X, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C a Y más 10°C, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, el término “temperatura ambiente” como se usa en la presente se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En el caso particular de puntos en el tiempo, el término “aproximadamente” colocado antes de un cierto punto en el tiempo “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde el punto en el tiempo Y menos 1 hora a Y más 1 hora, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde Y menos 30 minutos a Y más 30 minutos.

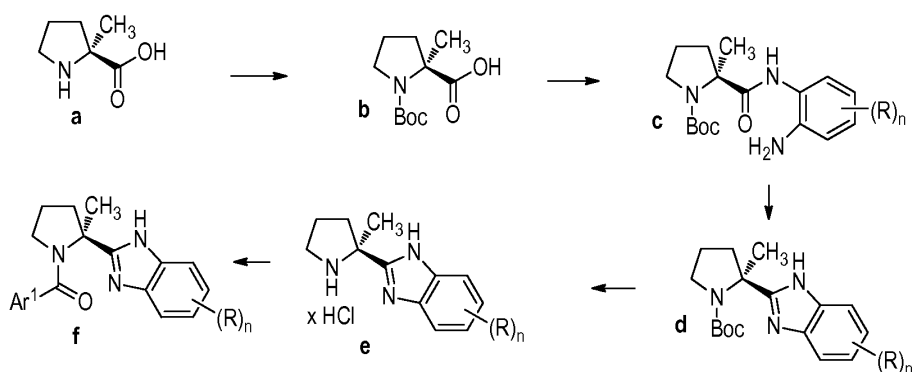
Para que no quede duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son adecuados de igual manera para usarse en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

Preparación de compuestos de fórmula (I):

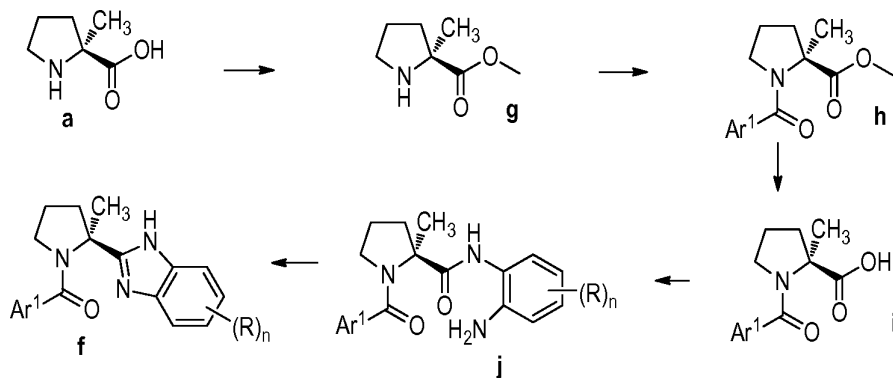
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en la parte experimental a continuación o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experta en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. En algunos casos, el producto final puede ser modificado adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no están limitadas a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis, las cuales son comúnmente conocidas para aquéllos expertos en la materia. En algunos casos, el orden para realizar los siguientes esquemas de reacción y/o pasos de reacción, pueden variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de reacciones general señalada a continuación, en la que Ar¹ y Ar² son como se definen para la fórmula (I). El sustituyente genérico (R)_n se refiere a los sustituyentes del grupo bencimidazol Ar² como se define para los compuestos de fórmula (I).

Existen dos aproximaciones sintéticas generales hacia los compuestos de fórmula (I).



Una primera aproximación 1 sintética puede iniciar con una protección con Boc del derivado de prolina respectivo **a** bajo condiciones estándares, por ejemplo, al disolver la prolina **a** en un disolvente, tal como DCM o THF y añadir una base a la solución, por ejemplo, DIPEA, TEA o Na₂CO₃ ac. seguido de la adición de Boc₂O. La reacción se realiza a TA y habitualmente se completa dentro de unas cuantas horas y resulta en el derivado de prolina protegido con Boc **b**. El derivado **b** de prolina protegido (el cual está disponible en el mercado) se acopla entonces bajo condiciones de acoplamiento de amida estándares con el derivado de fenilén-diamina apropiado, por ejemplo, en un disolvente tal como THF, DCM o DMF en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como HBTU o TBTU o similares y una base, por ejemplo, DIPEA o TEA para dar el compuesto **c**. El cierre de anillo para obtener el derivado **d** de bencimidazol se logra por ejemplo, al disolver el precursor **c** en AcOH y calentar a 100 °C durante 1 h. El compuesto **d** se desprotege de Boc en condiciones ácidas convencionales, tal como HCl 4M en dioxano, o TFA en DCM, para dar el precursor **e**, que se convierte en el compuesto final **f** por una reacción de acoplamiento de amida con Ar¹-COOH, por ejemplo, en un disolvente tal como THF, DMF o DCM en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como TBTU, HBTU, HATU, EDC o similares y una base tal como DIPEA, TEA o N-metilmorfolina.



Una aproximación 2 sintética alternativa puede iniciar con una esterificación (habitualmente formación de metil éster) del derivado de prolina **a**, por ejemplo, al disolver el material inicial en THF y añadir 5 equivalentes del alcohol respectivo (usualmente MeOH) seguido de la adición de EDC y DMAP. El derivado de metil-éster **g** (el cual también está disponible en el mercado) se acila entonces con Ar¹-COOH usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales, tales como aquéllas descritas antes para resultar en el intermedio **h**. La hidrólisis de éster bajo

condiciones estándares, por ejemplo, al disolver el derivado de éster **h** en THF / MeOH = 1 / 1 seguido de la adición de 2 equivalentes de solución de NaOH 1M resulta en el derivado de ácido carboxílico **i**. Los compuestos finales **f** se obtienen vía precursor **j** al aplicar las mismas condiciones como se describe para el acoplamiento de amida y la ciclación en la aproximación sintética 1.

- 5 Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan forma de mezclas de estereoisómeros tales como especialmente enantiómeros, los estereoisómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos para alguien experto en la materia: por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Daicel ChiralPak AD-H (5 μ m), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5 μ m), una columna Daicel ChiralCel OD (10 μ m), una columna Daicel ChiralPak IA (5 μ m), una columna Daicel ChiralPak IB (5 μ m), una columna Daicel ChiralPak IC (5 μ m), o una columna (R,R)-Whelk-01 (5 μ m). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en la presencia o ausencia de una base como TEA y/o dietilamina o de un ácido como TFA) y eluyente B (heptano).

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Estos ejemplos son ilustrativos solamente y no deberían ser interpretados como limitantes de la invención en manera alguna.

15 **Parte experimental**

Abreviaturas (como se usan en el presente documento y en la descripción anterior):

	Ac	acetil (tal como en OAc = acetato)
	AcOH	ácido acético
	anh.	anhidro
20	ac.	acuoso
	atm	atmósfera
	Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>ter</i> -butilo
	BSA	albúmina de suero bovino
25	Bu	butilo tal como en tBu = <i>ter</i> -butilo = butilo terciario
	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
	CHO	ovario de hámster chino
	conc.	concentrado
	DCE	1,2-dicloroetano
30	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
35	EDC	3-(etiliminometilenoamino)- <i>N,N</i> -dimetilpropan-1-amina
	ELSD	detección de dispersión de luz por evaporación
	Eq	equivalente o equivalentes
	ES	atomización de electrones
	Et	etilo
40	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	ejemplo (compuesto de ejemplo)
	FC	cromatografía instantánea en gel de sílice
45	FCS	suero de ternera fetal
	FLIPR	lector de placa de imagen fluorescente
	H	hora u horas
	HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
	HBSS	solución equilibrada de Hank
50	HBTU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxyetil)-piperazin-1-etanosulfónico
	¹ H-RMN	resonancia magnética nuclear del protón
	HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
	CL-EM	cromatografía líquida – espectroscopía de masa
55	Lit.	bibliografía
	M	masa exacta (como se usa para LC-MS)
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
60	Mel	yoduro de metilo
	MHz	Megahercio
	μ l	microlitro

	min	minuto o minutos
	EM	espectroscopía de masa
	N	normalidad
	Pd(OAc) ₂	diacetato de paladio
5	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	PL-HCO ₃	carbonato de hidrógeno soportado por polímero
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	prep.	preparativa
10	TA	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
15	Tf	trifluorometansulfonilo
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención
	UV	ultravioleta

I – Química

- 20 Todas las temperaturas son declaradas en °C. Los materiales de inicio comercialmente disponibles fueron usados como se recibieron sin purificación adicional. Los compuestos son purificados mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (FC), cromatografía de columna sobre gel de sílice (CC) o mediante HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención son caracterizados por LC-MS (tiempo de retención t_R está dado en minutos; el peso molecular obtenido del espectro de masa es dado en g/mol, usando las condiciones
- 25 listadas antes). Si la masa no es detectable, los compuestos también son caracterizados por ¹H-RMN (400 MHz: Bruker; los desplazamientos químicos están dados en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, a = ancho, constantes de acoplamiento están dadas en Hz).

HPLC preparatoria para purificación de compuestos (condiciones C)

- 30 Columna: Waters XBridge (10 µm, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 % NH₄OH (25 % ac.) [eluyente B]; gradiente: 90 % B → 5 % B sobre 6,5 min. (flujo: 75 ml/min). Detección: UV + ELSD.

HPLC preparatoria para purificación de compuestos (condiciones D).

Columna: Waters Atlantis T3 OBD (10 µm, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 % HCOOH [eluyente B]; gradiente: 90 % B → 5 % B sobre 6,4 min (flujo: 75 ml/min). Detección: UV + ELSD.

35 LC-MS con condiciones ácidas

Aparato: Agilent serie 1100 con detección de espectroscopía de masa (MS: cuadrupolo simple de Finnigan). Columna: Agilent Zorbax SB-Aq, (3,5 µm, 4,6 x 50 mm). Condiciones: MeCN [eluyente]; agua + 0,04 % TFA [eluyente B]. Gradiente: 95 % B → 5 % B sobre 1,5 min. (flujo: 4,5 ml/min). Detección: UV + MS.

1) Síntesis de ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

- 40 Acido 2-yodo-5-metoxi benzoico (15.0 g, 53.9 mmol) se disuelve en DMF anhidro (45 ml) seguido de la adición de 1H-1,2,3-triazol (7.452 g; 108 mmol) y carbonato de cesio (35.155 g; 108 mmol). Por la adición de carbonato de cesio la temperatura de la mezcla de reacción aumenta a 40 °C y se desprendió gas de la mezcla de reacción. Se añadió yoduro de cobre(I) (514 mg; 2.7 mmol). Esto dispara una reacción fuertemente exotérmica y la temperatura de la mezcla de reacción alcanza 70°C dentro de unos cuantos segundos. La agitación es continuada durante
- 45 minutos. Entonces el DMF es evaporado bajo presión reducida seguido de la adición de agua (170 ml) y EtOAc (90 ml). La mezcla se agita vigorosamente y mediante la adición de monohidrato de ácido cítrico, el pH se ajusta a 3-4. El precipitado es filtrado y lavado con agua y EtOAc y se desecha. El filtrado es vaciado en un embudo de separación y las fases se separan. La base acuosa se extrae nuevamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente es evaporado para dar 7.1 g de ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico como un polvo blanco de 94 % de pureza (6 % de impureza es el derivado de triazolo N1-enlazado de manera regioisomérica); t_R [min] = 0,60; [M+H]⁺ = 220,21
- 50

2) Síntesis de ácido (S)-(1-ter-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico

- 55 Clorhidrato de 2-metil-L-prolina (99.7 g; 602 mmol) se disuelve en una mezcla 1/1 de MeCN y agua (800 ml) y se añade trietilamina (254 ml; 1810 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se eleva ligeramente. La mezcla de reacción se enfría a 10°C a 15°C seguido de adición cuidadosa de una solución de Boc₂O (145 g; 662 mmol) en MeCN (200 ml) sobre 10 minutos. La agitación a TA es continuada durante 2 horas. El MeCN es evaporado bajo

presión reducida y solución acuosa de NaOH (2M; 250 ml) se añade a la parte acuosa residual de la mezcla de reacción. La capa acuosa se lava con Et₂O (2 x 300 ml) entonces se enfría a 0 °C seguido de adición lenta y cuidadosa de HCl ac. (25 %) para ajustar el pH a 2. Durante este procedimiento se forma una suspensión. El precipitado es filtrado y secado a HV para dar 110,9 g del compuesto de título como un polvo beige; t_R [min] = 0,68; [M+H]⁺ = 230,14.

3) Síntesis de 2-((2-amino-4-cloro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

Acido (S)-1-(ter-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (60 g; 262 mmol) y HATU (100 g; 264 mmol) se suspendió en DCM (600 ml), seguido de la adición de DIPEA (84,6 g; 654 mmol) y 6-cloro-2,3-diaminotolueno (41 g; 262 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 horas, entonces se concentró bajo presión reducida y al residuo se añade agua seguido de la extracción del producto con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente es evaporado bajo presión reducida para dar 185 g del compuesto de título como un aceite pardusco oscuro, el cual es usado en el siguiente paso sin purificación adicional; t_R [min] = 0,89; [M+H]⁺ = 368,01.

4) Síntesis de 2-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

2-((2-amino-4-cloro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (185 g; 427 mmol) se disuelven en AcOH (100 %; 611 ml), se calentaron a 100°C y la agitación se continuó durante 90 minutos. El AcOH se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve en DCM seguido de adición cuidadosa de solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separan, la fase ac. se extrae una vez más con DCM, las fases ac. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar 142,92 g del compuesto de título como un aceite café oscuro, el cual se usa en el siguiente paso sin purificación adicional; t_R [min] = 0,69; [M+H]⁺ = 350,04.

5) Síntesis de clorhidrato de (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

2-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (355,53 g; 1,02 mol) se disuelven en dioxano (750 ml), seguido de adición cuidadosa de solución de HCl en dioxano (4M; 750 ml; 3,05 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas seguido de la adición de Et₂O (800 ml), lo cual disparó la precipitación del producto. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar 98,84 g del compuesto de título como un polvo rojizo; t_R [min] = 0,59; [M+H]⁺ = 250,23.

6) Síntesis de [(S)-2-(5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona

Clorhidrato de (S)-5-cloro-4-metil-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (62,8 g; 121 mmol) se disuelve en DCM (750 ml) seguido de la adición de ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (62,8 g; 121 mmol) y DIPEA (103 ml; 603 mmol). La agitación es continuada durante 10 minutos seguido de la adición de HATU (47 g; 124 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a TA. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el residuo es disuelto en EtOAc (1000 ml) y se lava con agua (3x 750 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante CC con EtOAc / hexano = 2 / 1 para dar 36,68 g del compuesto de título como un polvo blanco amorfo. t_R [min] = 0,73; [M+H]⁺ = 450,96. El compuesto de título puede ser transferido a la sal de ácido clorhídrico correspondiente usando condiciones convencionales tales como isopropanol / HCl en isopropanol.

7) Síntesis de 2-yodo-5-metilbenzoato de metilo

Se disolvió ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (101 g; 387 mmol) en MeOH (700 ml) seguido de la adición de ácido sulfúrico concentrado (97 %; 10,4 ml; 193 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 83 °C durante 16 horas, se enfrió nuevamente a TA seguido de la adición lenta y cuidadosa de solución de NaOH 1M ac. hasta que se alcanza el pH 8, El MeOH es evaporado bajo presión reducida y la fase ac. restante se extrae con DCM (2x 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar 104,13 g del compuesto de título como un líquido amarillo. T_R[min] = 0,89; [M+H]⁺ = no detectado.

8) Síntesis de 5metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

2-yodo-5-metilbenzoato de metilo (104,13 g; 358 mmol) se disuelve en THF (500 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno inerte seguida por la adición de trietilamina (150 ml; 1,07 mol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (68,8 g; 537 mmol). La mezcla se desgasifica adicionalmente al burbujear gas nitrógeno dentro durante 5 min. Entonces se añaden tri-(o-tolil)-fosfina (5,45 g; 17,9 mmol) y acetato de paladio(II) (2,01 g; 8,96 mmol) y la mezcla se calienta a 75 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C seguido de adición cuidadosa de solución de NH₄Cl ac. sat. (al punto donde no ocurre más desprendimiento de gas). La suspensión negra se filtra, el filtrado se concentra bajo presión reducida y el agua se añade al residuo. El producto se extrae con EtOAc (2x 200 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante CC con heptano / EtOAc = 95 / 5, para dar 82,7 del compuesto de título como un

sólido ligeramente naranja; t_R [min] = 0,92; $[M+H]^+$ = 277,22.

9) Síntesis de 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo

Se disolvió 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (165,45 g; 599 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (900 ml). 2-cloropirimidina (82,3 g; 719 mmol), carbonato de sodio sólido (159 g, 15 mol) y agua (275 ml) se añaden y la mezcla de reacción se desgasifica al burbujear gas nitrógeno dentro durante 5 minutos seguido de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con DCM (CAS: 95464-05-4; Pd(dppf)Cl₂ x DCM; 39,1 mg; 47,9 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 75 °C de temperatura interna durante 40 horas, entonces se enfría a TA, se filtra y al filtrado se añade agua, seguido de la extracción del producto con EtOAc (2x 700 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo es purificado por CC con heptano / EtOAc = 2 / 1 para dar 86,13 g del compuesto de título como un sólido ligeramente amarillo; t_R [min] = 0,72; $[M + H]^+$ = 229,17.

10) Síntesis de ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico

5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (86,1 g; 377 mmol) se disuelven en THF (350 ml) seguido de la adición de agua (350 ml) y NaOH ac. (190 ml; 4M). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 4 horas. El disolvente orgánico se destila bajo presión reducida y la fase ac. se extrae con DCM. Entonces la fase ac. se enfría a 0 °C y el pH se ajusta a pH = 1 mediante adición cuidadosa de solución de ácido clorhídrico 2M ac. lo cual resulta en la formación de una suspensión. El sólido se filtra y seca a alto vacío para dar 59,98 g del compuesto de título como un sólido beige; t_R [min] = 0,58; $[M + H]^+$ = 215,14.

11) Síntesis de 2-((2-amino-5-bromo-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

Acido (S)-1-(ter-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (2,5 g; 10,9 mmol) se disolvió en DCM (25 ml) y se añade HATU (4,2 g; 11 mmol). A esta mezcla se añaden DIPEA (5,6 ml, 32,7 mmol) y 5-bromo-3-metilbencen-1,2-diamina. La mezcla de reacción se agita a TA durante 16 horas. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el residuo se disuelve en EtOAc (200 ml) y se lava con agua (3x 150 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se seca a alto vacío para dar 5 g del compuesto de título; t_R [min] = 0,90; $[M+H]^+$ = 414,25.

12) Síntesis de 2-(5-bromo-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

2-((2-amino-5-bromo-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (4,97 g; 12,1 mmol) se disuelve en AcOH (100 %; 41 ml) y la mezcla se calienta a 100 °C y se continúa la agitación durante 1 h. El AcOH se evapora bajo presión reducida y al residuo se añade lenta y cuidadosamente solución de NaHCO₃ ac. sat. (250 ml). El producto se extrae con EtOAc (2x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se seca a alto vacío para dar 4,3 g del compuesto de título; t_R [min] = 0,71; $[M+H]^+$ = 394,27.

13) Síntesis de clorhidrato de (S)-5-bromo-7-metil-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

2-(5-bromo-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (4,26 g; 10,8 mmol) se disuelve en dioxano (31 ml) y una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M; 31 ml; 130 mmol) se añade seguido de la adición de MeOH (5 ml). La agitación se continúa durante 2 horas seguido de la adición de Et₂O (250 ml), lo cual conduce a la precipitación de un polvo blanco, el cual se filtra y se lava con Et₂O (25 ml). El polvo pardusco se disuelve en MeOH (50 ml) y 1 g de carbón activado (Norit) se añade y la agitación se continúa durante 5 minutos, entonces el carbón es filtrado sobre celita y el disolvente es evaporado bajo presión reducida y el residuo se seca a alto vacío para dar 3,9 g del compuesto de título como un polvo ligeramente rojizo; t_R [min] = 0,61; $[M+H]^+$ = 294,09.

14) Síntesis de [(S)-2-(5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona

Acido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico (1,47 g; 6,86 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se añaden dimetilaminopiridina (168 mg, 1,37 mmol) y EDC (1,45 g; 7,55 mmol). La agitación se continúa durante 30 minutos seguido de la adición de clorhidrato de (S)-5-bromo-7-metil-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (2,27 g; 6,86 mmol). La agitación a TA se continúa durante 16 horas. Acetato de etilo (150 ml) y solución de carbonato ácido de sodio sat. (100 ml) se añaden a la mezcla de reacción. Las fases se separan y la fase ac. se extrae con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan con MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto se purifica mediante HPLC preparativa (condiciones C) para dar 2,07 g del compuesto de título como un polvo blanco; t_R [min] = 0,73; $[M+H]^+$ = 492,14.

En analogía a los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento, se preparan los siguientes ejemplos.

Tabla 1

Ejemplo	Nombre del compuesto. Datos de LC-MS
1	(5-Metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[(S)-2-metil-2-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-metanona. LC-MS: $t_R = 0,83$; $[M+H]^+ = 455,3$
2	[(S)-2-(5-Bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,82$; $[M+H]^+ = 479,2$
3	(5-Metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[(S)-2-metil-2-(5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-metanona. LC-MS: $t_R = 0,82$; $[M+H]^+ = 471,2$
4	[(S)-2-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,68$; $[M+H]^+ = 447,4$
5	[(S)-2-(6-Bromo-5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,82$; $[M+H]^+ = 483,2$
6	[(S)-2-(6-Cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 1,01$; $[M+H]^+ = 489,2$
7	[(S)-2-(5-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,78$; $[M+H]^+ = 451,3$
8	[(S)-2-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,64$; $[M+H]^+ = 463,3$
9	[(S)-2-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirazol-1-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,67$; $[M+H]^+ = 446,3$
10	[(S)-2-(5-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 77$; $[M+H]^+ = 446,2$
11	[(S)-2-(5-Bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona. LC-MS: $t_R = 0,84$; $[M+H]^+ = 490,3$

II. Ensayos biológicos

5 Se han medido actividades antagonistas sobre ambos receptores de orexina para cada compuesto de ejemplo usando el siguiente procedimiento:

Ensayo *in vitro*: mediciones de calcio intracelular

10 Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina-1 humana y el receptor de orexina-2 humana, respectivamente, se cultivan en medio de cultivo (Ham F-12 con L-glutamina) que contiene 300 µg/ml de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 10 % de suero de ternera fetal inactivo con calor (FCS). Las células se siembran a 20 000 células/pocillo en placas estériles de fondo transparente negro de 384 pocillos (Greiner). Las placas sembradas son incubadas durante la noche a 37 °C en 5 % CO₂.

La orexina-A humana como un agonista se prepara como solución madre 1 mM en MeOH: agua (1:1), se diluye en HBSS que contiene 0,1 % de albúmina de suero bovino (BSA), NaHCO₃: 0,375 g/l y 20 mM HEPES para su uso en el ensayo a una concentración final de 3 nM.

15 Los antagonistas se prepararon como solución madre 10 mM en DMSO, entonces se diluyeron en placas de 384 pocillos usando DMSO seguido de una transferencia de las diluciones en HBSS que contiene 0,1 % albúmina de suero bovino (BSA), NaHCO₃: 0,375 g/l y 20 mM HEPES. En el día del ensayo, 50 µl de amortiguador de manchado (HBSS conteniendo 1 % FCS, 20 mM HEPES, NaHCO₃: 0,375 g/l, 5 mM probenecid (Sigma) y 3 µM del indicador de calcio fluorescente fluo-4 AM (solución madre 1 mM en DMSO, conteniendo 10 % pluronic) se añade a cada pocillo. 20 Las placas de células de 384 pocillos se incuban durante 50 min a 37 °C en 5 % CO₂ seguido de equilibrio a TA durante 30 min antes de la medición.

25 Dentro del lector de placa de imagen fluorescente (FLIPR Tetra, Molecular Devices), los antagonistas se añaden a la placa en un volumen de 10 µl/pocillo, se incuban durante 120 min y finalmente se añaden 10 µl/pocillo de agonista. La fluorescencia se mide para cada pocillo a intervalos de 1 segundo y la altura de cada pico de fluorescencia se compara con la altura del pico de fluorescencia inducido por una EC₇₀ aproximada (por ejemplo 5 nM) de orexina-A con vehículo en lugar de antagonista. El valor de IC₅₀ (la concentración de compuesto necesario para inhibir 50 % de la respuesta agonista) se determina y puede normalizarse usando el valor de IC₅₀ obtenido de un compuesto de referencia en placa. Las condiciones optimizadas se alcanzan por ajuste de velocidad de pipeteado y régimen de división celular. Los valores de IC₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del desempeño de ensayo celular diario. 30 Las fluctuaciones de esta clase son conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los valores de IC₅₀ promedio de varias mediciones están dados como valores promedio.

Las actividades antagonistas de los compuestos de ejemplo con respecto al receptor Ox₁ y Ox₂ se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Número de ejemplo	IC ₅₀ Ox1 [nM]	IC ₅₀ Ox2 [nM]	Número de ejemplo	IC ₅₀ Ox1 [nM]	IC ₅₀ Ox2 [nM]	Número de ejemplo	IC ₅₀ Ox1 [nM]	IC ₅₀ Ox2 [nM]
Ej. 1	8	81	Ej. 2	9	20	Ej. 3	19	161
Ej. 4	22	18	Ej. 2	15	80	Ej. 6	2	9
Ej. 7	2	3	Ej. 8	27	23	Ej. 9	27	15
Ej. 10	2	4	Ej. 11	6	21			

Efecto de compuestos ejemplificados sobre la agitación inducida por cafeína en ratas y perros

Fundamentos neurobiológicos y neurofarmacológicos

5 La cafeína se usa como una herramienta para simular la entrada de POVL - NSQ inhibidora deficiente a las neuronas de orexina hipotalámicas. Los receptores de adenosina (principalmente receptores de adenosina A1 y A2A) regulan de manera negativa el disparado de neuronas de orexina que median el estado alerta al reforzar el sistema medio-cortical monoaminérgico de despertar ascendente. A lo largo del día, la adenosina endógena se forma a partir de metabolismo de ATP y contribuye gradualmente, con Gaba y melatonina, a aumentar la presión de sueño a través de la inhibición mediada con POVL de neuronas de monoamina y orexina de cerebro medio. La cafeína, un antagonista de receptor de adenosina A1 y A2A, bloquea la inhibición adenosinérgica sobre neuronas de orexina, reforzando por ello la activación orexinérgica y aumentando el estado de alerta. Esto representa esencialmente uno de los mecanismos neurobiológicos de propiedades de despertar y alerta de la cafeína.

10 La cafeína oral aguda al final del día (en especies diurnas) se usa para simular experimentalmente la deaferenciación de NSQ y POVL que conduce a agitación de ocaso; esto ha provocado activación orexinérgica y estado de alerta aumentada. Una alta dosis de cafeína es normalmente necesaria para inducir la agitación e hipervigilia en animales saludables con tono de adenosina normales y receptores.

15 El consumo de cafeína está contraindicado en pacientes mayores que sufren de síndrome del ocaso. Se sospecha que bebidas cafeinadas exacerbaban los síntomas de agitación en pacientes de síndrome del ocaso. La deaferenciación de NSQ y POVL así como bajo tono de adenosina endógena (debido a metabolismo de ATP disminuido) puede conducir a receptores de adenosina sobrerregulados (hipersensibilizados).

Protocolos para agitación inducida por cafeína en ratas y perros:

Se midieron señales de electroencefalografía (EEG) y electromiografía (EMG) mediante telemetría usando implantes radiotelemétricos (Data Science Int.).

25 (1) En ratas (especie nocturna): El compuesto del ej. 7, el compuesto del ej. 11 y cafeína fueron dosificados p.o. mediante cebadura a la dosis y punto en el tiempo indicados.

Las condiciones fueron como sigue: Se apagaron las luces a las 11 am, el fármaco o vehículo a las 4.30 pm, cafeína o vehículo a las 5 pm, luces encendidas a las 11 pm, registro radiotelemétrico continuo en línea de EEG, EMG, termorregulación y actividad locomotora sobre varios ciclos circadianos. Los efectos atenuantes de antagonistas de receptor de orexina se cuantifican para potencia, eficacia, inicio de efectos sobre marcadores electrofisiológicos.

30 La Figura 1 muestra la actividad /cuentas por minuto, n=8 animales) en el tiempo (la zona gris representando el periodo activo nocturno). La dosificación de fármaco o vehículo es indicada en (1), 30 minutos antes de la dosificación de cafeína o vehículo, indicada en (2). Las curvas muestran: (A): vehículo en (1) y vehículo en (2); (B) compuesto del ej. 7 – sal de HCl (108 mg/kg p.o.) en (1) y vehículo en (2); (C): vehículo en (1) y cafeína en (2); y (D): compuesto de ej. 7 – sal de HCl (108 mg/kg p.o.) en (1) y cafeína en (2).

35 La figura 2 muestra la actividad (recuentos por minuto, n=8 animales) en el tiempo (la zona gris que representa el periodo activo nocturno). La dosificación de fármaco o vehículo es indicada en (1), 30 minutos antes de dosificar cafeína o vehículo indicado en (2). Las curvas muestran: (A): vehículo en (1) y vehículo en (2); (B): compuesto de ej. 11 (100 mg/kg p.o.) en (1) y vehículo en (2); (C): vehículo en (1) y cafeína en (2); y (D): compuesto de ej. 11 (100 mg/kg p.o.) en (1) y cafeína en (2).

40 (2) En perros (especie diurna): El compuesto de ej. 7 y cafeína fueron dosificados p.o. mediante sonda a la dosis y punto en el tiempo indicados.

45 Las condiciones son como sigue: luces encendidas a las 7 am, fármaco o vehículo a la 1:30 pm, cafeína o vehículo a las 2 pm, luces apagadas a las 7 pm, registro radiotelemétrico 24 h en línea (10 am – 10 am) de EEG, EMG, termorregulación y actividad locomotora. Los efectos del compuesto probado se cuantifican por potencia, efectividad, inicio y duración de efectos en marcadores electrofisiológicos y clínicos caninos de agitación e hipervigilia por cafeína.

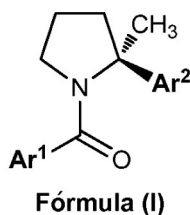
La figura 3 muestra el tiempo gastado en despertar activo (% de tiempo total, n=8 animales) en el tiempo (desde 1

pm a 7 am, zona gris que representa el periodo inactivo nocturno desde 7 pm a 7 am). La dosificación de fármaco o vehículo es indicada en (1), 30 minutos antes de la dosificación de cafeína o vehículo indicada en (2). Las curvas muestran: (A): vehículo en (1), 30 minutos antes de la dosificación de cafeína o vehículo indicado en (2). Las curvas muestran: (A): vehículo en (1) y vehículo en (2); (BH): compuesto de ej. 7 (90 mg/perro) en (1) y vehículo en (2); (C): vehículo en (1) y cafeína en (2); y (D): compuesto de ej. 7 (90 mg/perro) en (1) y cafeína en (2).

5

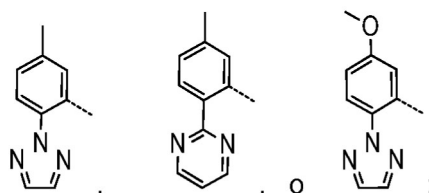
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

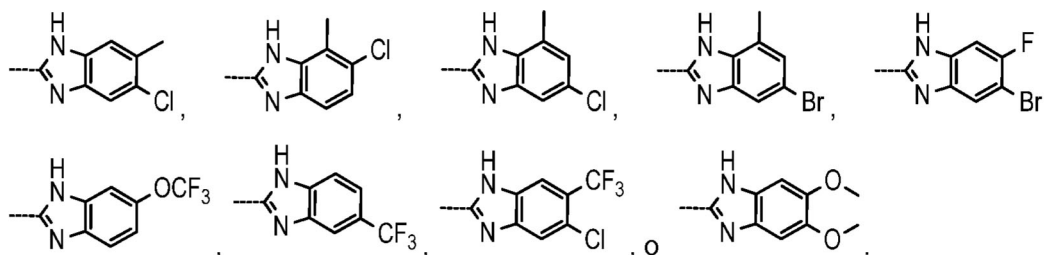


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de síndrome del ocaño; en el que el compuesto de fórmula (I) está en configuración absoluta (S);

Ar¹ representa



y Ar² representa



10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

15 [(S)-2-(5-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5-Bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5-Bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(6-Bromo-5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 20 [(S)-2-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirazol-1-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 [(S)-2-(6-Cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona;
 (5-Metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[(S)-2-metil-2-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-metanona; o
 (5-Metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[(S)-2-metil-2-(5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-metanona.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:
 [(S)-2-(5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metil-2-pirimidin-2-il-fenil)-metanona.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:
 30 [(S)-2-(5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se usa para la prevención o tratamiento de síndrome del ocaño en un paciente que tiene una demencia de tipo Alzheimer.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho paciente tiene demencia de Alzheimer de fase media.

5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 5 o 6; en el que dicho síndrome del ocaso es síndrome del ocaso al atardecer.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de síndrome del ocaso.

10 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que lo que se previene o trata es aumento de la agitación.

Figura 1:

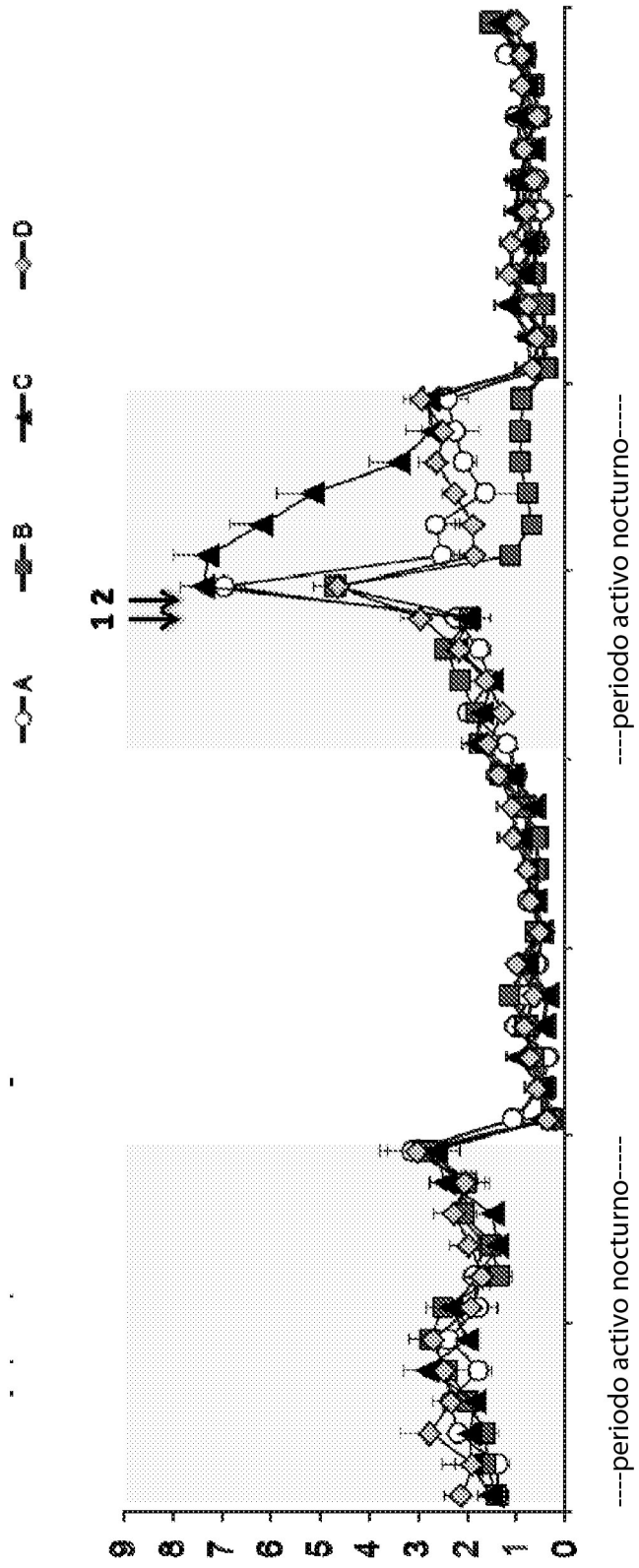


Figura 2:

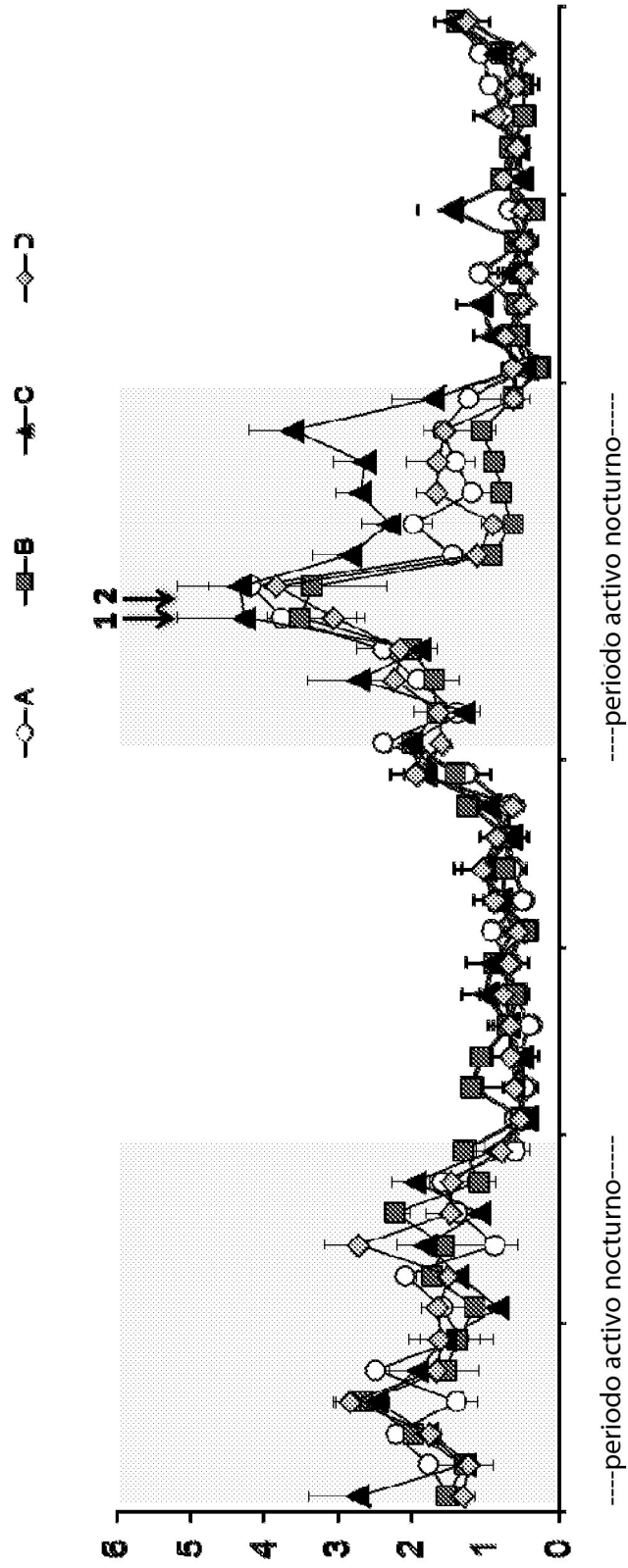


Figura 3:

